

# Das Enol der Mandelsäure: Nachweis, Bestimmung der Acidität in wäßriger Lösung sowie Schätzung der Keto-Enol-Gleichgewichtskonstante und der C-H-Acidität von Mandelsäure\*\*

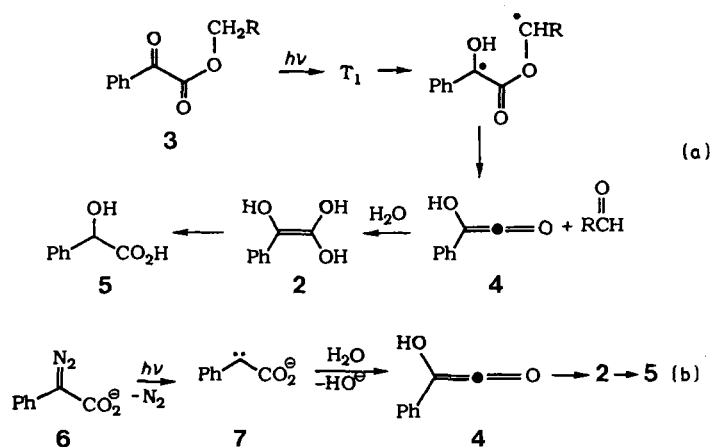
Von Y. Chiang, Alexander J. Kresge\*, P. Pruszyński, N. P. Schepp\* und Jakob Wirz

Das wiedererwachte Interesse an der Enolchemie liefert viele neue Informationen über die Enol-Isomere einfacher Aldehyde und Ketone<sup>[1]</sup>. Dagegen ist wenig über die Enole anderer Carbonylverbindungen wie Carbonsäuren und -ester bekannt. Uns sind nur zwei Berichte über Enole von Carbonsäuren in Lösung bekannt<sup>[2]</sup>. Der eine<sup>[2a]</sup> handelt von 1, Ar = Me<sub>5</sub>C<sub>6</sub>, dem Enol der Bis(pentamethylphenyl)-essigsäure, das wegen der sperrigen Arylsubstituenten beachtlich stabil ist. Dies erinnert an die ungewöhnlich stabilen, sterisch gehinderten Enole von Aldehyden und Ketonen, die durch *Fuson* vor etwa 40 Jahren hergestellt wurden<sup>[3]</sup> und gegenwärtig von *Rappoport* et al.<sup>[1b]</sup> wieder untersucht werden. Wir berichten jetzt über die Synthese eines ungehinderten, sehr viel reaktiveren Enols einer Carbonsäure in wäßriger Lösung und über die ersten Ergebnisse der Untersuchung seiner Reaktivität in diesem Medium. Es handelt sich um 2, das Enol von Mandelsäure.



Das Enol 2 wurde auf zwei Wegen durch Blitzlichtphotolyse hergestellt: durch Norrish-Typ-II-Photoeliminierung aus 3, dem Methyl- oder Isobutylester von Benzoylameisensäure, [Gl. (a), R = H, *i*Pr]; durch eine Photo-Wolff-Reaktion aus Diazophenylacetat 6 [Gl. (b)].

Der Literatur<sup>[4]</sup> ist zu entnehmen, daß Reaktion (a) über den angeregten Triplettzustand von 3 (*T*<sub>1</sub>) ein Diradikal lie-



[\*] Prof. Dr. A. J. Kresge, Y. Chiang, Dr. P. Pruszyński  
Department of Chemistry, University of Toronto  
Toronto, Ontario M5S 1A1 (Kanada)

Dr. N. P. Schepp, Prof. Dr. J. Wirz  
Institut für Physikalische Chemie der Universität  
Klingelbergstrasse 80, CH-4056 Basel (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, den Donors of the Petroleum Research Fund und vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2000-5.515) unterstützt.

fert, das zu Hydroxyphenylketen 4 zerfällt. Dieses wird dann in Wasser über das Enol 2 zu Mandelsäure 5 hydratisiert. In Einklang damit beobachten wir bei der Blitzlichtphotolyse von 3 eine dreiphasige Reaktionskinetik im UV-Bereich (Abb. 1), die die sequentielle Bildung dreier Zwischenpro-

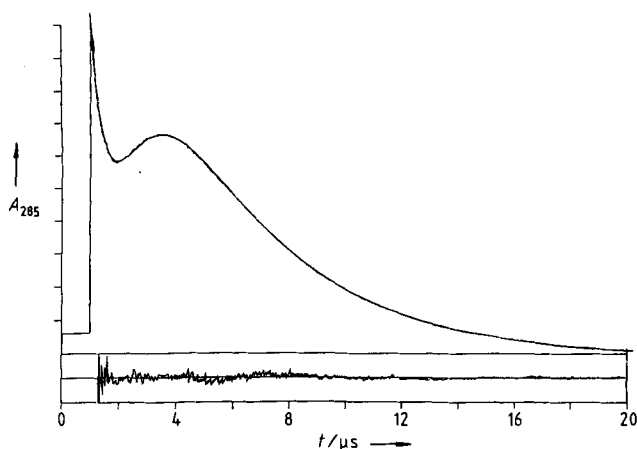


Abb. 1. Zeitliche Änderung der Absorption *A* bei  $\lambda = 285$  nm nach der Blitzlichtphotolyse von 3, R = H, in wäßrigem Biphosphatpuffer ( $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0.002$  M,  $[\text{HPO}_4^{2-}] = 0.006$  M, Ionenstärke  $I = 0.10$  M) bei 25 °C mit dem Anregungspuls eines KrF-Excimer-Lasers,  $\lambda = 248$  nm, Pulsbreite 20 ns, 200 mJ pro Puls. Die untere Kurve zeigt die Abweichungen nach der Kurvenanpassung an eine Funktion mit drei exponentiellen Termen nach der Methode kleinster Quadrate.

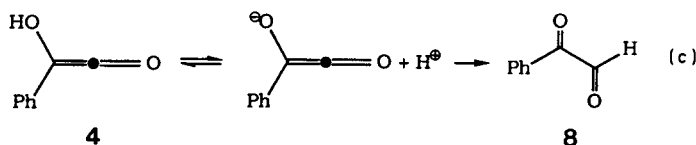
dukte anzeigt. Die Blitzlichtphotolyse von 6 liefert den zweiten und dritten dieser Transienten ebenfalls, wie es für die Bildung von 4 durch Umlagerung des kurzlebigen Carbens 7 und seine anschließende Hydratisierung zum Enol 2 zu erwarten ist. Bei beiden Reaktionen wird Mandelsäure 5 als Hauptprodukt gebildet.

Der Zerfall des ersten, kurzlebigen Zwischenprodukts der Blitzlichtphotolyse von 3 wird im untersuchten pH-Bereich (2 bis 8) nicht durch Säuren oder Basen katalysiert, und seine Lebensdauer ( $\tau \approx 300$  ns) ist etwa gleich groß wie diejenige angeregter Triplettzustände anderer Benzoylameisensäureester in Wasser ( $\tau = 300$  ns)<sup>[5]</sup> und anderen Lösungsmitteln ( $\tau = 400$  bis 700 ns)<sup>[4]</sup>. Dies, unterstützt durch die Beobachtung, daß sich die Lebensdauer in entgaster wäßriger Lösung auf  $\tau = 450$  ns erhöht, sowie das breite Absorptionsspektrum im Bereich von  $\lambda = 300$  bis 500 nm lassen keinen Zweifel an der Identifikation dieses Zwischenprodukts als Triplettmolekül.

Auch der Zerfall des zweiten Zwischenprodukts, das wir als 4 formulieren, wird bei pH 2 bis 8 nicht durch H<sup>+</sup> oder OH<sup>-</sup> und kaum merklich durch Phosphat- oder Tris(hydroxymethyl)methylamin (TRIS)-Puffer katalysiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit in Wasser beträgt  $6.7 \times 10^5$  s<sup>-1</sup> und weist einen Lösungsmittel-Isotopeneffekt  $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$  von 1.3 auf. Dieses Verhalten entspricht der Erwartung für ein phenylsubstituiertes Keten. So wird beispielsweise auch die Hydratisierung von Phenylketen durch Säure nicht und durch OH<sup>-</sup> erst oberhalb pH = 12 signifikant katalysiert, und die Reaktion zeigt einen Lösungsmittel-Isotopeneffekt  $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$  von 1.4<sup>[6]</sup>.

Da 4 auch eine Enolfunktion enthält, könnte es zumindest prinzipiell eine formal unkatalysierte Ketonisierung [Gl. (c)] durch Ionisierung des Enols, gefolgt von der geschwindigkeitsbestimmenden Protonierung des Enolats am Kohlenstoffatom eingehen. Für diesen Prozeß wäre jedoch ein erheblich größerer Lösungsmittel-Isotopeneffekt als 1.3 zu

erwarten: Die Dissoziation nach Gleichung (c) müßte einen Faktor  $K_{\text{H}_2\text{O}}/K_{\text{D}_2\text{O}}$  von 3 bis 4 beitragen und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einen zusätzlichen Faktor  $k_{\text{H}^\oplus}/k_{\text{D}^\oplus}$  von 2 bis 3, was für den Gesamteffekt ein  $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$  von 6 bis 12 ergäbe. Zudem würde diese Reaktion Benzoylform-



aldehyd 8 als Endprodukt liefern, das im Reaktionsgemisch nicht nachgewiesen werden konnte. Schließlich wäre bei diesem Reaktionsweg ein Zwischenprodukt weniger als nachgewiesen zu erwarten.

Die Absorption des als 2 angenommen dritten Zwischenprodukts verschiebt sich in basischer Lösung zu größeren Wellenlängen, wie bei der Umwandlung eines Enols in das Enolat-Ion zu erwarten ist<sup>[7]</sup>. Die Weiterreaktion von 2 wird durch  $\text{H}^\oplus$  wie durch  $\text{OH}^\ominus$  und auch stark durch Phosphat- und TRIS-Puffer katalysiert. Dies ist charakteristisch für die Ketonisierung von Enolen. Der Zerfall dieses Transienten gibt auch ein Reaktionsprofil (Abb. 2), das für einen solchen

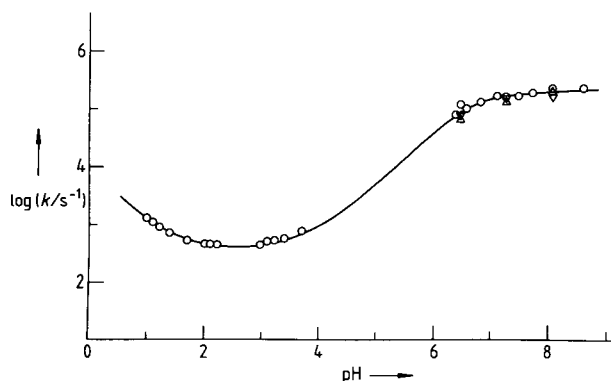
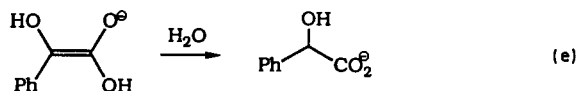
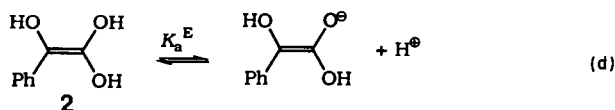


Abb. 2. Reaktionsprofil für die Ketonisierung von 2 in wässriger Lösung bei 25°C; ○: Enol gebildet aus 3, R = H; △: Enol gebildet aus 3, R = iPr; ▽: Enol gebildet aus 6. Die Daten im Bereich pH = 6–9 wurden aus den in Gegenwart von  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ - und TRIS-Puffern ermittelten Werten durch Extrapolation auf Pufferkonzentration Null bestimmt. Alle pH-Angaben in dieser Arbeit bezeichnen Protonenkonzentrationen und nicht -aktivitäten.

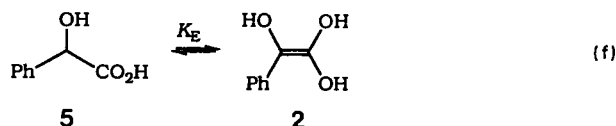
Prozeß spricht<sup>[1c]</sup>. Insbesondere erreicht die scheinbare Katalyse durch  $\text{OH}^\ominus$  eine Sättigung oberhalb pH = 7. Dies kann darauf zurückgeführt werden, daß bei diesem pH-Wert das Enol nach Gleichung (d) dissoziiert ist und nun im geschwindigkeitsbestimmenden Folgeschritt [Gl. (e)] das viel reaktivere Enolat-Ion durch Wasser am Kohlenstoffatom protoniert wird.

Die Auswertung der im Übergangsbereich von Basenkatalyse zu Sättigung beobachteten Geschwindigkeitsdaten nach



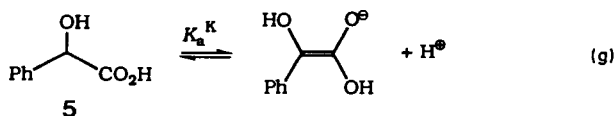
üblichem Verfahren liefert die Gleichgewichtskonstante der Deprotonierung von 2, d. h. seine Säurekonstante. Die vorliegenden Daten ergeben  $\text{p}K_a^E = 6.62 \pm 0.07$ <sup>[8, 10]</sup>.

Wir haben auch versucht, die Enolisierungsgeschwindigkeit von Mandelsäure 5 zu bestimmen, um die Keto-Enol-Gleichgewichtskonstante aus dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der Enolisierung und der Ketonisierung zu berechnen,  $K_E = k_E/k_K$ . Da 5 ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweist, dessen Chiralität bei der Enolisierung verlorengeht [Gl. (f)], bestimmten wir polarimetrisch die Ra-



cemisierungsgeschwindigkeit optisch aktiver Mandelsäure. Sie war sehr klein, und wir mußten deshalb die Messungen bei höherer Temperatur (138–155°C) und in konzentrierter Säure (1.1–4.5 M HCl) durchführen. Säurekatalysierte Enolisierung ist ein klassisches Beispiel einer Reaktion, deren Geschwindigkeit proportional zur Säurekonzentration und nicht zu irgendeiner steileren Säurefunktion ist<sup>[11]</sup>. Wir fanden, daß dies auch für die vorliegende Racemisierung im Bereich  $[\text{HCl}] = 1\text{--}2\text{ M}$  gilt. Bei höherer Säurekonzentration nahm die Geschwindigkeit allerdings schneller als nur proportional zu. Dies deutet darauf hin, daß eine zusätzliche Reaktion – möglicherweise eine nucleophile Substitution – auftritt. Wir beabsichtigen, diesen Punkt weiter zu untersuchen. Wenn wir aber vorläufig annehmen, daß die Enolisierung dem Anteil der beobachteten Racemisierung entspricht, dessen Geschwindigkeit proportional zur Säurekonzentration ist, so läßt sich der Koeffizient für die  $\text{H}^\oplus$ -katalysierte Reaktion durch Extrapolation auf 25°C zu  $k_{\text{H}^\oplus}^E = 4 \times 10^{-12}\text{ s}^{-1}$  abschätzen. Kombination dieses Werts mit dem für die  $\text{H}^\oplus$ -katalysierte Ketonisierung,  $k_{\text{H}^\oplus}^K = 9.3 \times 10^3\text{ s}^{-1}$  (25°C)<sup>[12]</sup>, liefert  $\text{p}K_E = 15.4$  als Schätzung der Keto-Enol-Gleichgewichtskonstante.

Das Keto-Enol-Gleichgewicht (f) und die Dissoziation des Enols 2 [Gl. (d)] bilden zwei Äste eines thermodynamischen Kreisprozesses, dessen dritter die Deprotonierung von Mandelsäure 5 als Kohlensäure ist [Gl. (g)]. Die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion berechnet sich demnach aus den beiden anderen zu  $\text{p}K_a^K = \text{p}K_E + \text{p}K_a^E = 22.0$ .



Diese drei Gleichgewichtskonstanten,  $\text{p}K_E$ ,  $\text{p}K_a^E$  und  $\text{p}K_a^K$ , sind die ersten für das Keto-Enol-System einer einfachen Carbonsäure in wässriger Lösung gemessenen Werte<sup>[13]</sup>. Sie zeigen einen sehr geringen Enolgehalt an – Größenordnungen kleiner als derjenige von einfachen Aldehyden und Ketonen. Dies war als Folge der Stabilisierung der Ketoform durch die konjugative Wechselwirkung von Carbonyl- und Hydroxygruppe zu erwarten. Zugleich ist aber das Enol der Carbonsäure stärker sauer als die Enole einfacher Aldehyde und Ketone, was zu einer relativ hohen Kohlenstoffacidität der Carbonsäure führt.

Eingegangen am 27. März 1990 [Z 3881]

CAS-Registry-Nummern:  
2, 127645-81-2; 5, 90-64-2.

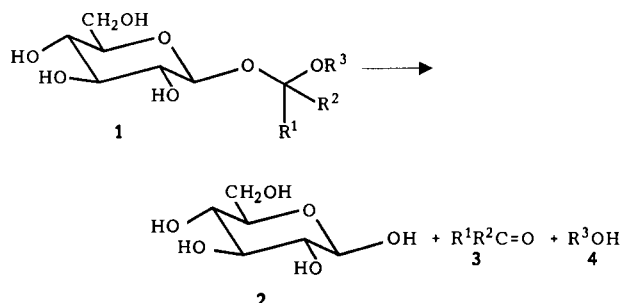
- [1] Übersichten: a) B. Capon, B.-Z. Guo, F. C. Kowk, A. K. Siddhanta, C. Zucco, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 135; b) Z. Rappoport, S. E. Biali, *ibid.* 21 (1988) 442; c) A. J. Kresge, *ibid.* 23 (1990) 43.
- [2] a) P. O'Neill, A. F. Hegarty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 744; b) T. Shibata, K. Koseki, T. Yamaoka, M. Yoshizawa, H. Uchiki, T. Kobayashi, *J. Phys. Chem.* 92 (1988) 6269.
- [3] Für eine kurze Zusammenfassung der Arbeiten von Fuson siehe H. Hart, *Chem. Rev.* 79 (1979) 515.
- [4] Siehe beispielsweise M. V. Encinas, E. A. Lissi, A. Zanocco, L. C. Stewart, J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 386.
- [5] H. J. Kuhn, H. Görner, *J. Phys. Chem.* 92 (1988) 6208.
- [6] A. D. Allen, A. J. Kresge, N. P. Schepp, T. T. Tidwell, *Can. J. Chem.* 65 (1987) 1719.
- [7] P. Haspra, A. Sutter, J. Wirz, *Angew. Chem.* 91 (1979) 652; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 617.
- [8] Dieser  $pK_s$ -Wert bezieht sich wahrscheinlich auf die Deprotonierung der Hydroxygruppe *trans* zur Phenylgruppe [Gl. (d)] und nicht auf die *cis* zu ihr. Dies leiten wir aus der Beobachtung ab, daß das *trans*-Enol von Phenylacetaldehyd eine stärkere Säure ist als das *cis*-Isomer [9]. Eine Deprotonierung der zur Phenylgruppe geminalen Hydroxygruppe kann ausgeschlossen werden, da dies zu **8** führen müßte, das jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.
- [9] Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, Y. Yin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 869.
- [10] Dies ist ein Konzentrationsquotient für  $I = 0.10$  M.
- [11] L. P. Hammett: *Physical Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York 1940, S. 273–277; F. A. Long, M. A. Paul, *Chem. Rev.* 57 (1957) 935.
- [12]  $I = 0.10$  M.
- [13] Vergleiche aber die Arbeit von Urwyler und Wirz [14], in der ähnliche Daten für das Enol einer etwas ungewöhnlicheren Carbonsäure bestimmt wurden.
- [14] B. Urwyler, J. Wirz, *Angew. Chem.* 102 (1990) 807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990), Nr. 7.

## Entwicklung maßgeschneiderter, säurekatalytisch aktivierbarer Cytostatika für eine selektive Tumorthherapie\*\*

Von Lutz F. Tietze\*, Matthias Beller, Roland Fischer, Michael Lögers, Eckhard Jähde, Karl-Heinz Gläsenkamp und Manfred F. Rajewsky

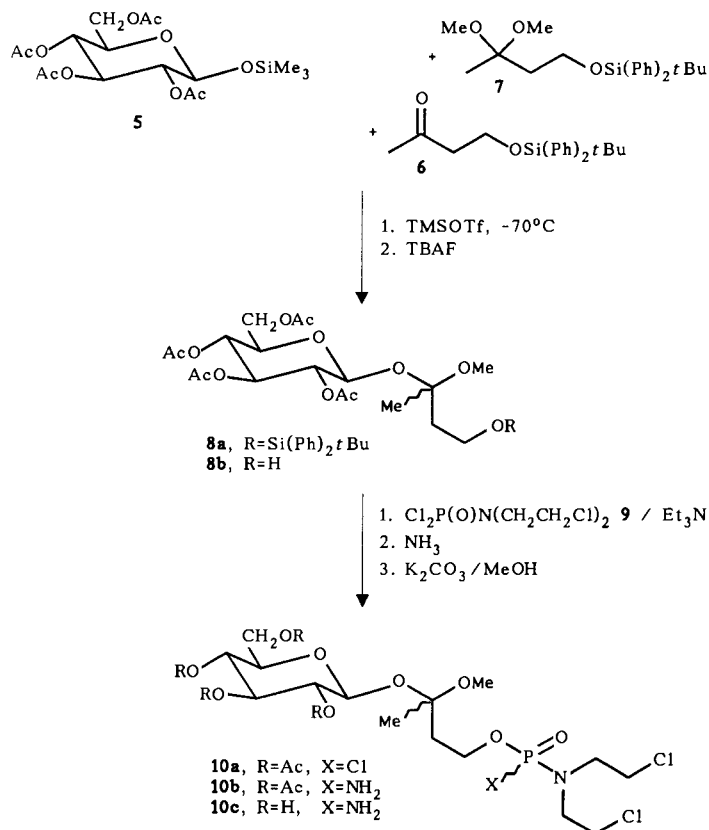
Die Chemotherapie maligner Tumoren ist aufgrund der geringen therapeutischen Breite der heute zur Verfügung stehenden Cytostatika und der dadurch bedingten Nebenwirkungen außerordentlich problematisch<sup>[1]</sup>. Es ist das Ziel unserer Arbeiten<sup>[2]</sup>, phänotypische Unterschiede zwischen malignen und normalen Zellen für die Entwicklung tumorselektiver Cytostatika auszunutzen. So konnte unabhängig von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt werden, daß durch Erhöhung des Blutzuckerspiegels eines tumortragenden Wirts die Glycolysegeschwindigkeit in den malignen Zellen im Gegensatz zu der der Normalzellpopulation gesteigert wird<sup>[3]</sup>. Die hierdurch vermehrt gebildete Milchsäure führt im Tumorgewebe zu einer durchschnittlichen Erniedrigung des pH-Wertes auf 6.2, während der pH-Wert des Normalgewebes nahezu konstant bleibt (pH 7.2). Dieser pH-Wert-Unterschied wird von uns zur selektiven Freisetzung eines Cytostatikums im Tumor aus einem untoxischen Vorläufer durch säurekatalysierte Hydrolyse genutzt. Ein wesentliches Pro-

blem liegt hierbei in der Entwicklung von funktionellen Gruppen, die zum einen eine Detoxifizierung der cytociden Komponente gewährleisten und zum anderen ausreichend säurelabil sind, so daß bei pH 6.2 die aktive Spezies genügend schnell freigesetzt wird. Wir haben hierzu die Gruppe der Acetalglycoside<sup>[4]</sup> der allgemeinen Formel **1** entwickelt, die unter Bildung eines Zuckers **2**, eines cytotoxischen Aldehyds oder Ketons **3** sowie eines Alkohols **4** gespalten werden.



Die bisher von uns hergestellten Verbindungen zeigen in vitro eine erhöhte Selektivität, jedoch ist die Hydrolysegeschwindigkeit zu gering<sup>[5]</sup>. In dieser Arbeit beschreiben wir die Synthese des Glucosids **10c**, das die geforderten Bedingungen sehr gut erfüllt.

Umsetzung von Trimethylsilyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid **5** mit drei Äquivalenten 4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)butan-2-on **6** und einem Äquivalent des entsprechenden Acetals **7** in Gegenwart katalytischer Mengen Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (TMSOTf) in Dichlormethan bei  $-70^\circ\text{C}$  ergibt mit 39% Ausbeute ausschließlich das Acetal- $\beta$ -glucosid **8a** ( $\beta:\alpha > 99:1$ ). Aufgrund des nur minimalen Unterschieds zwischen den Substituenten an der Carbonylgruppe erhält man jedoch nahezu ein 1:1-



[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. M. Beller, Dr. R. Fischer, Dipl.-Chem. M. Lögers  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Prof. Dr. M. F. Rajewsky, Dr. E. Jähde, Dr. K.-H. Gläsenkamp  
Institut für Zellbiologie (Tumorforschung) der Universität  
Hufelandstraße 55, D-4300 Essen

[\*\*] Glycosidation, 16. Mitteilung, Anticancer Agents, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Bundesminister für Forschung und Technologie (Förderkennzeichen 03189-52A9) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – Glycosidation, 15. Mitteilung, und Anticancer Agents, 11. Mitteilung: L. F. Tietze, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 587.