

Zur Chemie von Haftgruppen, VI¹⁾

Über die Eignung verschiedener Aldehyde und Ketone als Haftgruppen für Monoalkohole

Günter Wulff* und Gabriele Wolf

Institut für Organische Chemie II der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 7. November 1985

Geeignete Haftgruppen in der chemoselektiven Affinitätschromatographie sollten eine günstige Gleichgewichtslage und eine sehr schnelle Gleichgewichtseinstellung mit den Substraten zeigen. Aldehyde und Ketone unterschiedlicher Struktur (1–16), von denen man 3–7 und 10 erstmalig herstellte, wurden auf ihre Eignung zur Haftung von Monoalkoholen über eine kovalente Acetalbildung untersucht. Als besonders günstig erwiesen sich cyclische Halbacetale, die bei saurer Katalyse mit Monoalkoholen eine schnelle und reversible Vollacetalbildung zeigten. Von diesen waren 1,3-Dihydro-1-isobenzofuranol (1a), 1,3-Dihydro-7-methoxy-1-isobenzofuranol (5a) und 2H-Chromen-2-ol (10) mit einer sehr schnellen Kinetik besonders geeignet. Acetale verschiedener Alkohole wurden ebenfalls dargestellt und deren Hydrolysereaktion untersucht. Zur Darstellung von entsprechenden Polymeren wurde das polymerisierbare Derivat 20 synthetisiert.

On the Chemistry of Binding Sites, VI¹⁾

On the Suitability of Various Aldehydes and Ketones as Binding Sites for Monoalcohols

Suitable binding sites in the chemoselective affinity chromatography should possess a favourable state and a very fast adjustment of the equilibrium with substrates. Aldehydes and ketones of various structure (1–16), from which 3–7 and 10 were prepared for the first time, were investigated for their suitability to bind monoalcohols via a covalent acetal bond. Especially advantageous were cyclic hemiacetals which showed on acidic catalysis with monoalcohols a fast and reversible formation of acetals. Out of these 1,3-dihydro-1-isobenzofuranol (1a), 1,3-dihydro-7-methoxy-1-isobenzofuranol (5a), and 2H-chromen-2-ol (10) with very fast kinetics seemed to be especially suitable. Acetals of different alcohols were prepared as well and their hydrolytic behaviour was studied. For the preparation of corresponding polymers the polymerizable derivative 20 was synthesized.

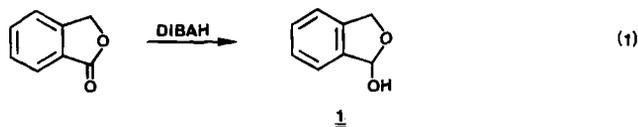
Beim Aufbau von Enzymmodellen²⁾ wie auch zur chemoselektiven Affinitätschromatographie^{1,3,4)} werden selektive Haftgruppen zur schnellen und reversiblen Bindung von Substraten benötigt. Meist werden hierfür elektrostatische oder hydrophobe Wechselwirkungen ausgenutzt³⁾. Wegen der häufig recht langsamen Gleichgewichtseinstellung werden kovalente Wechselwirkungen seltener eingesetzt^{3,4)}. Besonders bewährt hat sich hier die Boronsäuregruppe zur Bindung von Diolen^{1,5)}.

Zur Bindung von Molekülen mit Monoalkoholgruppierungen, die in vielen biologischen Systemen zu finden sind, bietet sich die Aldehydgruppe als Haftgruppe an. Die säurekatalysierten Acetalisierungsreaktionen sind reversibel und erfüllen somit eine wesentliche Voraussetzung für die chromatographische Anwendung. Weiterhin muß die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung sehr schnell sein, was zunächst an Modellsubstanzen im niedermolekularen Bereich eingehend untersucht wurde. Es wurde davon ausgegangen, daß ähnlich wie bei den Boronsäuren^{1,6)} durch Nachbargruppen das kinetische Verhalten sehr weitgehend beeinflusst werden kann.

Synthese von Modell-Aldehyden bzw. -Ketonen und der zugehörigen Acetale

Geschwindigkeitsbestimmend ist in den meisten Acetalisierungsreaktionen⁷⁾ die Ausbildung eines Carbenium-Ions. Dessen Bildung kann durch Wechselwirkung mit den freien Elektronenpaaren eines benachbarten Sauerstoffs oder auch durch Mesomerie mit einem benachbarten aromatischen System erleichtert werden.

Untersuchungen an Aldehyden, z. B. Benzaldehyd, die mit Monoalkoholen offenkettige Acetale bilden, zeigten jedoch, daß im Gleichgewicht unter Standardbedingungen höchstens zu 35% Acetale gebildet werden (vgl. Tab. 1). Sie kommen deshalb für den Einsatz in der Chromatographie nicht in Frage. Hingegen liegt das Gleichgewicht bei Reaktionen von cyclischen Halbacetalen, wie den Kohlenhydraten, mit Alkoholen weitgehend auf der Seite der Vollacetale. Wir haben daher bevorzugt cyclische Halbacetale mit einem aromatischen Ring näher untersucht, die sich von 3,4-Dihydro-1*H*-2-benzopyran-1-ol (**8a**)⁸⁾ und 1,3-Dihydro-1-isobenzofuranol (**1**)⁸⁾ ableiten. Die Verbindungen **1**⁸⁾, **8a**⁸⁾, **9a**⁹⁾ und **11a**¹⁰⁾ wie auch die erstmalig hergestellten Verbindungen **4**, **6**, **7** und **10** konnten durch Reduktion der entsprechenden Lactone mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei -80°C erhalten werden (analog Gleichung 1).



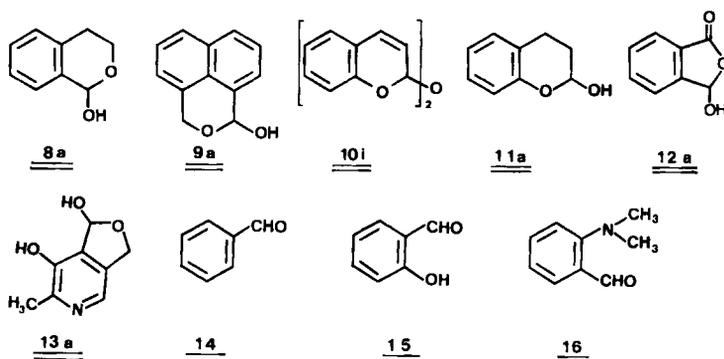
Die Synthese der Verbindungen **2**, **3**, **5** und **16** erfolgte durch Lithiierung der entsprechenden Benzylalkohole, Brombenzylalkohole oder *N,N*-Dimethylanilin und anschließende Reaktion mit den entsprechenden Elektrophilen (vgl. exp. Teil). **16** war bereits auf anderem Wege synthetisiert worden¹¹⁾.

Die Vollacetale wurden durch Reaktion des Aldehyds bzw. Halbacetals mit dem entsprechenden Alkohol unter Zusatz von Molekularsieb 3 \AA und saurem Ionenaustauscher Amberlyst 15¹²⁾ in Methylenechlorid dargestellt.

Verbindung **3c** konnte durch Kochen von **3** in Orthoameisensäure-trimethylester und Zusatz von Bortrifluorid-Dimethylether erhalten werden.

Das Acetal **2c** wurde in einer mehrstufigen Reaktion nach *Berner*¹³⁾ synthetisiert, da es durch herkömmliche Acetalisierungsreaktionen¹²⁾ aus **2** nicht hergestellt werden konnte.

	R	R'	b/a in Lösung	im Kristall	
	1	H	H	1:3	(b)
	2	CH ₃	H	1:0	(b)
	3	CF ₃	H	0:1	(a)
	4	H	5-OCH ₃	—	—
	5	H	7-OCH ₃	1:9	(a)
	6	H	6-NO ₂	1:9	(a)
	7	H	6-Br	1:4	(b)



Dargestellte Acetale

Acetal ^{a)}	Alkoholkomponente	hergestellt aus
1–16c	CH ₃ OH	1–16
6d	PhCH ₂ CH ₂ OH	6
1, 5, 10e	(CH ₃) ₂ CCH ₂ OH	1, 5, 10
1, 10f	(<i>R,S</i>)-C ₂ H ₅ CH(CH ₃)OH	1, 10
1, 5, 10g	(<i>R</i>)-(-)-C ₂ H ₅ CH(CH ₃)OH	1, 5, 10

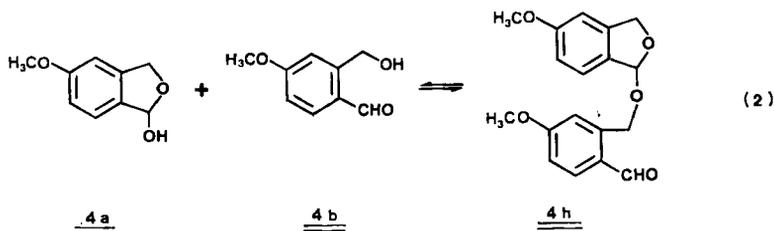
^{a)} Es handelt sich bei den Acetalen aus **1, 3–13** jeweils um die Vollacetale aus der monomeren, cyclischen Form **a**. Im Falle der Aldehyde **2, 14–16** handelt es sich um die Dialkylacetale.

Eigenschaften der Verbindungen

Die 5- und 6-Ring-Halbacetale **1a** und **8a** liegen laut ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse in Lösung zu 75¹⁴⁾ bzw. 95% im Gleichgewicht mit der offenen Aldehydform vor, während **9** ausschließlich in der cyclischen Lactolform zu beobachten ist. Weiterhin geht aus IR-spektroskopischen Untersuchungen hervor, daß **8** im Kristall vollkommen in der cyclischen Form vorliegt, während bei **1** nur die Carbonylbande der offenen Form erkennbar ist. Die verschiedenen Gleichgewichtsverhältnisse bestätigen die größere Stabilität der 6-Ringe gegenüber den 5-Ringen¹⁵⁾.

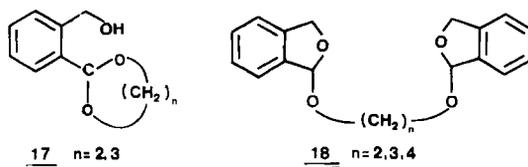
Substituenten am acetalischen C-Atom beeinflussen die Gleichgewichtslage zwischen offener und geschlossener Form stark. So liegt nach unseren spektroskopischen Daten im Gegensatz zu denen von *Berner*¹³⁾ **2** in Lösung vollkommen in der offenen Ketoform **2b** vor. Da die Methylgruppe sterisch weniger anspruchsvoll ist als z. B. substituierte Benzyl- oder Naphthylgruppen, die z. T. in der geschlossenen Form vorliegen¹⁶⁾, dürften elektronische und nicht sterische Effekte für diese Gleichgewichtslage verantwortlich sein. Im Falle von **3** bewirkt die CF₃-Gruppe durch ihren starken -I-Effekt eine vollständige intramolekulare Halbactalbildung¹⁷⁾.

Substituenten am Aromaten beeinflussen ebenfalls das Gleichgewicht zwischen den beiden isomeren Formen. Durch den starken -I-Effekt der Nitrogruppe in **6** wird ebenso wie bei **3** die Halbactalform bevorzugt. Das Gleichgewicht in **5** liegt trotz des +M-Effektes auf der Seite des Lactols, wofür im Augenblick keine einfache Erklärung gegeben werden kann. Eine intramolekulare H-Brücke liegt laut IR-Spektrum nicht vor (Exp. Teil). Die Methoxygruppe in *p*-Stellung zum reaktiven Zentrum in **4** dagegen bewirkt wie erwartet eine weitgehende Bevorzugung der offenen Form **4b**, die jedoch in Lösung zu 60% mit **4a** unter Acetalbildung zu **4h** reagiert (2).



Dies läßt auf eine hohe Reaktivität der Halbactalgruppe schließen. Eine ebenfalls hohe Reaktivität der Halbactalgruppe liegt in **10** vor. Das durch Reduktion von Cumarin erhaltene Produkt dimerisiert offensichtlich sofort unter Wasserabspaltung zu **10i**. Versuche zur Monomerisierung von **10i** gelangen nur durch Erhitzen in Wasser/Aceton unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure und führten ausschließlich zu 2-Hydroxy-*trans*-zimtaldehyd, der rein isoliert werden konnte. Die Umsetzung der Halbacetale mit Monoalkoholen unter Säurekatalyse führte in allen Fällen (**1, 3 – 13**) zu cyclischen Vollacetalen.

¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Reaktion von **1** mit Diolen zeigten unterschiedliche Produkte in Abhängigkeit vom Abstand der beiden Hydroxylgruppen. So ergaben die Reaktionen mit Diolen mit *n* = 2 und 3 ein Ge-



misch, aus dem die Verbindungen **17** und **18** anhand der Lage der Signale der acetalischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identifiziert werden konnten. Hingegen reagierte **1** mit 1,4-Butandiol ($n = 4$) ausschließlich zu **18**, da die Bildung eines 7-Ringes entropisch ungünstig ist.

Untersuchungen zur Thermodynamik und Kinetik

Die oben aufgeführten Aldehyde und Ketone wurden zunächst auf ihre Reaktivität gegenüber Methanol $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Ebenso wurde die Hydrolyse der entsprechenden Methylacetale unter jeweils standardisierten Bedingungen mit Hilfe dieser Methode verfolgt. Die Reaktion wurde mit *p*-Toluolsulfonsäure katalysiert. Aus den Integrationsverhältnissen der Acetal- und Aldehydsignale konnte der Reaktionsumsatz U zur jeweiligen Zeit t bzw. aus dem Endzustand eine Gleichgewichtskonstante K ermittelt werden. Abweichungen von der realen Gleichgewichtskonstanten können durch zu hohe Konzentrationen der Edukte¹⁸⁾, pH-Wert-Schwankungen und eventuell auftretende Nebenprodukte verursacht werden. Dennoch ist der gemessene K -Wert zum Vergleich der hier untersuchten Verbindungen untereinander geeignet. Ebenso ist die Kenntnis der genauen kinetischen Daten für Vergleichszwecke nicht notwendig. Hier reicht vielmehr eine Abschätzung der Reaktionsgeschwindigkeiten und die Angabe der Halbwertszeiten bei der Einstellung des Gleichgewichts unter Standardbedingungen. Die Verbindungen **13** und **16** wurden mit äquimolaren Mengen *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, um ein Abfangen der katalytischen Säuremengen durch den Stickstoff zu verhindern.

Tab. 1. Gleichgewicht und Kinetik der Bildung und Hydrolyse von Methylacetalen

Carbonyl- verbin- dung	Bildung des Methylacetals		Hydrolyse des Methyl- acetals $t_{1/2}^a)$	Carbonyl- verbin- dung	Bildung des Methylacetals		Hydrolyse des Methyl- acetals $t_{1/2}^b)$
	Umsatz (%)	$t_{1/2}^a)$			Umsatz (%)	$t_{1/2}^b)$	
3	0	≥ 10 d	≥ 10 d	14	10	2.5 h	19 d
2	35	11 d	^{c)}	1	80	6 min	6 min
13^{d)}	50	27 h	27 h	15	0	≥ 10 d	< 1 min
12	70	9 h	32 h	4	60	< 1 min	< 1 min
11	86	3.5 h	1.5 d	5	80	< 1 min	< 1 min
6	80	19 min	60 min	10	90 ⁰⁾	6.5 min	< 1 min
9	75	5.5 min	5.5 min				
16^{d)}	50 ^{e)}	4 min	10 min				
7	70	1.5 min	1.5 min				
8	80	1.5 min	1.5 min				

Acetalbildung aus Aldehyd bzw. Keton und Methanol sowie Acetalhydrolyse der Methylacetale mit Wasser jeweils in $\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (10:1). Bestimmung des Umsatzes im Gleichgewicht und der Halbwertszeit $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch. $c_{\text{Acetal}} = c_{\text{Carbonylverb.}} = c_{\text{H}_2\text{O}} = 0.5$ mol/l bei 30°C , äquivalente Mengen Alkohol.

^{a)} Halbwertszeit der Einstellung des Gleichgewichts mit $c_{\text{TsOH}} = 2.6 \cdot 10^{-2}$ mol/l. —

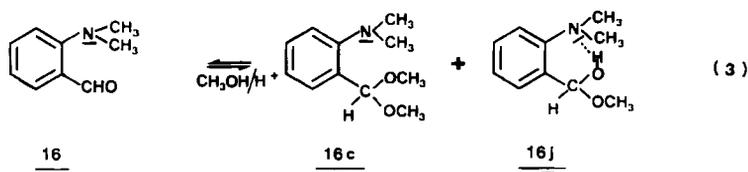
^{b)} Halbwertszeit der Einstellung des Gleichgewichts mit $c_{\text{TsOH}} = 2.6 \cdot 10^{-4}$ mol/l. —

^{c)} Zersetzung. — ^{d)} Unter Zusatz einer äquimolaren Menge Toluolsulfonsäure (TsOH). —

^{e)} 25% **16c**, 25% **16j**. — ^{f)} Bei 60°C .

Die bei der Acetalbildung sich einstellenden Gleichgewichtslagen konnten durch die Rückreaktion, also durch die Hydrolyse der Acetale, im allgemeinen bestätigt werden. Mit Umsätzen von 50–90% zeigten die Verbindungen **1** und **4–13**, die cyclische Acetale bilden, eine deutliche Verschiebung der Gleichgewichtslage zugunsten der Acetale im Gegensatz zum Keton **2** bzw. den Aldehyden **14** und **15**. Die bei Salicylaldehyd (**15**) beobachtete vollständige Verschiebung der Gleichgewichtslage zugunsten des Aldehyds wird durch starke Wasserstoffbrückenbildung des phenolischen Protons mit der Carbonylgruppe und des damit in Tautomerie stehenden chinoiden Systems¹⁹ hervorgerufen.

Obwohl Verbindung **16** acyclische Acetale bildet, reagierte sie etwa zu 50% mit Methanol. Aus den ¹H-NMR-Spektren ging jedoch hervor, daß dabei nicht nur das Vollacetal **16c**, sondern insgesamt zu 25% das Halbacetal **16j** gebildet wurde. Die Stabilität von **16j** kann auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zurückgeführt werden.



Bei der Untersuchung der Hin- und Rückreaktion konnte das chemische Gleichgewicht von beiden Seiten erreicht werden. Nur im Falle von **3a** und seines Methylacetals **3c** war dies nicht möglich. Aufgrund der stark elektronenziehenden Wirkung der Trifluormethylgruppe reagieren Hydrate von Trifluormethylketonen unter Säurekatalyse nicht weiter zum Acetal²⁰, und auch das Methylacetal **3c** zeigte unter den Standard-Hydrolysebedingungen keinen Umsatz. Hier konnte also kein Gleichgewicht erreicht werden.

Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Acetalbildung und -hydrolyse der übrigen Verbindungen wurden anhand der Zeitabhängigkeit der Integration der ¹H-NMR-Signale von Acetal und Aldehyd verfolgt. Bei einer Säurekonzentration von $c = 0.026$ mol/l war bei einigen Verbindungen das Gleichgewicht schon erreicht, bevor die Messung mit dem ¹H-NMR-Gerät durchgeführt werden konnte. Um hier noch die kinetischen Eigenschaften unterscheiden zu können, wurde die Säurekonzentration um zwei Zehnerpotenzen gesenkt.

Den „langsamen“ Verbindungen **2a**, **3a**, **11a** und **12a** gemeinsam ist die erschwerte Bildung eines Carbenium-Ions im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Elektronenziehende Gruppen in **3** (Trifluormethyl) und **12** (Carboxyl) destabilisieren das Carbenium-Ion. Am Beispiel von **11** wird deutlich, daß die Stabilität von Alkylcarbenium-Ionen gegenüber Benzylcarbenium-Ionen aufgrund geringerer Mesomeriemöglichkeit herabgesetzt ist.

Relativ schnell reagieren die 5- und 6-Ring-Halbacetale. Hierbei wird deutlich, daß die 5-Ring-Halbacetale, wie allgemein bekannt¹⁵, wesentlich reaktiver als die 6-Ring-Systeme sind. Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung zwischen offener und geschlossener Form (**b** und **a**) ist größer als die Acetalbildung¹⁴ und

demgemäß nicht geschwindigkeitsbestimmend. Reaktivitätsunterschiede durch mesomere und induktive Effekte der Substituenten konnten bei Abkömmlingen von **1** festgestellt werden. So steigern +M-Substituenten (**4** und **5**) die Reaktivität, während -I-Substituenten (**6, 7** und **13**) sie verringern. Insgesamt zeigen die Systeme **4** und **5** die schnellste Acetalbildung und -hydrolyse. Auch **10** zeigt eine schnelle Kinetik, die durch das vinyloge Benzylsystem hervorgerufen wird. Die Hydrolyse des Dimethylacetals des Salicylaldehyds (**15c**) verläuft durch die Katalyse der benachbarten phenolischen OH-Gruppe ebenfalls sehr schnell.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen zur Thermodynamik und Kinetik der Aldehyde haben also gezeigt, daß die Verbindungen **1**, **5** und **10** aufgrund ihrer Gleichgewichtslage und ihrer schnellen Reaktionsgeschwindigkeit am besten als Haftgruppen für Alkohole geeignet sind. **4** zeigt zwar ebenfalls schnelle Gleichgewichtseinstellung, ist aber wegen der Dimerenbildung weniger gut geeignet.

Tab. 2. Ergebnisse der $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen ($c_{\text{Acetal}} = c_{\text{Alkohol}} = 0.5 \text{ mol/l}$; CD_3CN ; $2.6 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l TsOH}$)

Acetal	$\Delta\nu$ [Hz]	T_c [K]	ΔG^\ddagger [KJ/mol]
1e	3.15	330	75.2
5e	2.25	285	65.3
10e	4.50	308	68.8

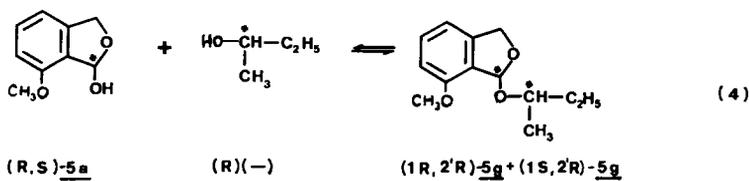
Zur weiteren Differenzierung der Reaktivität der Aldehyde **1, 5** und **10** untersuchte man die Umacetalisierung mit Hilfe der temperaturabhängigen NMR-Spektroskopie und der Polarimetrie. Dabei wurde die Kinetik der entarteten Umacetalisierung der Neopentylacetale **1e**, **5e** und **10e** jeweils mit Neopentylalkohol durch temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Bei schneller Austauschgeschwindigkeit konnten die Koaleszenztemperaturen T_c für die Signale der Methylgruppen des Alkoholanteils im Acetal und des Alkohols ermittelt werden (zur Methodik siehe Lit.⁵⁾). Da in allen drei Fällen genau gleiche Konzentrationen verwendet wurden, konnte man zum Vergleich aus T_c eine Geschwindigkeitskonstante pseudo-erster Ordnung berechnen und daraus die freie Aktivierungsenthalpie bei diesen Temperaturen⁵⁾ (siehe Tab. 2). Die so berechneten Daten für ΔG^\ddagger stellen zwar keine Absolutwerte dar, können aber unter übereinstimmenden Bedingungen zu einem Vergleich der Reaktivität der verschiedenen Acetale herangezogen werden. Aus Tab. 2 geht hervor, daß in Analogie zu den in Tab. 1 verzeichneten direkten Acetalisierungs- bzw. Hydrolysereaktionen die Umacetalisierung von **1e** relativ am langsamsten verläuft, während **5** und **10** ähnliche Geschwindigkeit besitzen, wobei **5** noch etwas schneller reagiert und damit die günstigste Kinetik besitzt. Insgesamt handelt es sich hierbei um sehr schnelle Reaktionen.

Die Geschwindigkeit der Umacetalisierung der *sec*-Butoxyacetale **1f**, **1g**, **5g**, **10f** und **10g** wurde polarimetrisch verfolgt. Dabei wurde im Falle der Acetale des optisch aktiven *sec*-

Butylalkohols mit racem. *sec*-Butylalkohol umacetalisiert und die Austauschgeschwindigkeit durch Verfolgen der Drehwertänderung bestimmt $[[M]_{436}^{30}$ von (*2'R*)-**1g** = -49° ; (*2'R*)-**5g** = -36.9° und (*2'R*)-**10g** = $+20^\circ$, $[M]_{436}^{30}$ des (*R*)-(-)-*sec*-Butylalkohols = -13.2°]. Entsprechend konnten **1f** und **10f** auch mit optisch aktivem (*R*)-(-)-*sec*-Butylalkohol umacetalisiert werden. Auf die gleiche Weise konnte die Hydrolyse und die Bildung von **1g**, **5g** und **10g** verfolgt werden. Die Bestimmung der Halbwertszeit war jedoch nicht möglich, da während der Reaktion unterschiedliche Diastereomerenverhältnisse mit nicht vorhersehbarer optischer Rotation vorliegen können²¹⁾ (siehe Gleichung (4)). Relativ einfach ließ sich aus den Polarimetermessungen dagegen das Ende der Reaktion (t_{Ende}) erkennen (siehe Tab. 3). Diese Werte lassen sich also nicht direkt mit denen aus Tab.1 vergleichen, doch erscheint die Reaktion mit einem sekundären Alkohol gegenüber der mit Methanol deutlich langsamer.

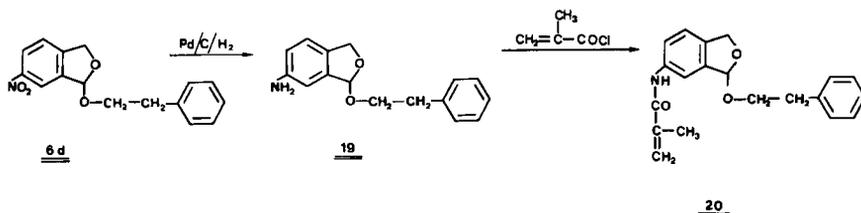
Tab. 3. Endwerte der Umacetalisierungs-, Acetalisierungs- und Hydrolysereaktion von **1**, **5** und **10** mit *sec*-Butylalkohol als Alkohol im Polarimeter (je $c = 0.5$ mol/l; $\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (10:1); $2.6 \cdot 10^{-4}$ mol/l TosOH; 30°C)

Acetal	Umacetalisierung	t_{Ende} [min] Hydrolyse	Bildung
1f , g	1600	1680	550
5g	80	80	75
10f , g	35	122	—



Synthese eines polymerisierbaren Monomeren

Die oben aufgeführten Untersuchungsmethoden lassen deutlich erkennen, daß die Aldehyde **5** und **10** von den untersuchten Systemen die schnellste Kinetik aufweisen und eine relativ günstige Gleichgewichtslage haben. Da auch Verbindung **1** recht schnell war und zudem die Synthese eines polymerisierbaren Derivates präparativ leichter erschien, wurde zunächst **1** als Haftgruppe für Alkohole gewählt. Die Darstellung eines polymerisierbaren Derivates erfolgte durch Reduktion von **6d** mit Palladium auf Aktivkohle im Autoklaven und Umsetzung der Aminoverbindung **19** mit Methacryloylchlorid zu **20**.



Ausblick

Mit der Synthese des Monomeren **20** ist es nun möglich, den Aldehyd in ein Polymeres einzubauen oder auch an modifiziertes Kieselgel²²⁾ zu binden. Die Untersuchung der an das feste Trägermaterial gebundenen Haftgruppe sollte Aufschluß über die Eignung von **1** zur affinitätschromatographischen Trennung von Alkoholen geben. Weiterhin ist es interessant, **5** und **10** in polymerisierbare Derivate zu überführen und mit immobilisiertem **1** am Polymeren zu vergleichen.

Diese Arbeiten wurden durch den *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und den *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunkt-Determinator 510 der Fa. Büchi. — Optische Drehungen: Polarimeter 241 von Perkin-Elmer. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 (Tetramethylsilan als interner Standard). — ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 100 (FT-Technik), Tetramethylsilan interner Standard, $\delta = 0$, ¹H-breitbandentkoppelt. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Typ 257. — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Düsseldorf.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion von Lactonen mit DIBAH (A1): Bei -90°C wurden zu 12.5 mmol des Lactons in 250 ml wasserfreiem Toluol 12 ml (18 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (25proz. Lösung in Toluol) gegeben. Es wurde 3 h gerührt, dann mit 2 ml Methanol und anschließend mit 100 ml kaltgesättigter Kalium-natriumtartratlösung hydrolysiert. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht stehengelassen, die wäßrige Phase abgetrennt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

1,3-Dihydro-1-isobenzofuranol⁸⁾ (1a): Nach A1 aus 1(3H)-Isobenzofuranon (Phthalid) Ausb. 1.1 g (60%), Schmp. $35-38^{\circ}\text{C}$ (aus Essigester/*n*-Hexan). In der Literatur wird diese Substanz als Öl beschrieben²³⁾. — IR (KBr): 1690 cm^{-1} (CHO).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ (136.2) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.13 H 6.06 Molmasse 136 (MS)

2-(Hydroxymethyl)-4-methoxybenzaldehyd (4b): Nach A1 aus 5-Methoxy-1(3H)-isobenzofuranon²⁴⁾ (5-Methoxyphthalid), das analog zu 7-Methoxy-1(3H)-isobenzofuranon²⁵⁾ (7-Methoxyphthalid) hergestellt wurde. Aus dem Rohprodukt wurde säulenchromatographisch das Edukt abgetrennt. Ausb. 1.0 g (50%), Schmp. 76°C (aus Essigester). — IR (KBr): 1670 cm^{-1} (CHO). — ¹H-NMR (CDCl_3): Sofort nach Lösen fast nur Signale von **4b**: $\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH_3), 4.0 (s, breit, 1H, OH), 4.85 (s, breit, 2H, CH_2), 6.95 (dd, $J_{5,6} = 8.8$, $J_{3,5} = 3$ Hz, 1H, Aromat-5-H), 7.0 (d, $J_{3,4} = 3$ Hz, 1H, Aromat-3-H), 7.8 (d, $J_{5,6} = 8.75$ Hz, 1H, Aromat-6-H), 9.9 (s, 1H, CHO). — Nach 24 h liegt ein Gemisch **4b/4h** (2:3) vor: Die ¹H-NMR-Signale des Benzaldehydteils von **4h** fallen mit denen von **4b** zusammen. Hinzu kommen die Signale des Acetalteils: $\delta = 3.75$ (s, 3H, OCH_3), 5.0 (d, B, $J_{AB} = 13$ Hz, 1H, CH_2), 5.25 (dd, A, $J_{AB} = 13$, $J_{1,3} = 2.25$ Hz), 7.2 (d, $J_{4,6} = 3$ Hz, 1H, Aromat-4-H), 7.35 (d, $J_{6,7} = 8.75$ Hz, 1H, Aromat-7-H), 10.1 (s, 1H, CHO).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ (166.2) Ber. C 65.05 H 6.06 Gef. C 64.92 H 6.05 Molmasse 166 (MS)

1,3-Dihydro-6-nitro-1-isobenzofuranol (6a): Nach A1 aus 6-Nitro-1(3*H*)-isobenzofuranon²⁶ (6-Nitrophthalid). Aus dem Rohprodukt wurde säulenchromatographisch das Edukt abgetrennt (Toluol/Essigester 3:1). Ausb. 1.1 g (48%), Schmp. 126°C (aus Essigester).

$C_8H_7NO_4$ (181.1) Ber. C 53.04 H 4.27 N 7.73
Gef. C 53.02 H 4.03 N 7.63 Molmasse 181 (MS)

6-Brom-1,3-dihydro-1-isobenzofuranol (7a): Nach A1 aus 6-Brom-1(3*H*)-isobenzofuranon²⁶ (6-Bromphthalid). Ausb. 2.45 g (90%), Schmp. 91°C (aus Toluol). – IR: 1690 cm^{-1} (CHO).

$C_8H_7BrO_2$ (215.0) Ber. C 44.68 H 3.28 Gef. C 44.78 H 3.09 Molmasse 215 (MS)

1,3-Dihydronaphtho[1,8-*cd*]pyran-1-ol (9a): Nach A1 aus Naphtho[1,8-*cd*]pyran-1(3*H*)-on²⁷ (1,8-Naphthalid). Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Toluol/Essigester 4:1). Ausb. 1.6 g (70%), Schmp. 98°C (aus Essigester) (Lit.⁹ 90–93°C). (Das Produkt wurde dort zu max. 57% aus dem Gemisch der Reduktionsprodukte von 1,8-Naphthalindicarbonsäureanhydrid isoliert.)

$C_{13}H_{12}O_2$ (200.2) Ber. C 77.40 H 5.41 Gef. C 77.06 H 5.13 Molmasse 200 (MS)

Di-2*H*-chromen-2-ylether (10i): Nach A1 aus Cumarin. Ausb. 1.25 g (70%), Schmp. 163°C (aus Aceton).

$C_{18}H_{14}O_3$ (278.3) Ber. C 77.68 H 5.07 Gef. C 77.43 H 4.89 Molmasse 278 (MS)

2-Chromanol (11a)¹⁰: Nach A1 aus 3,4-Dihydrocumarin. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (Toluol/Essigester 5:1) Ausb. 1.2 g (65%), Sdp. 66°C/0.1 Torr, Schmp. 35°C (Lit.¹⁰ 28°C).

2-(Hydroxymethyl)acetophenon (2b): 11 g (58.8 mmol) *o*-Brombenzylalkohol und 18.5 g (158.6 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) in 100 ml wasserfreiem Ether wurden mit 100 ml einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden bei –60°C 112 g (160 mmol) Essigsäure-methylester in 50 ml Ether hinzugegeben, 2 h wurde gerührt und auf Raumtemp. erwärmt. Nach Neutralisation mit verd. Salzsäure wurde die wäßrige Phase ausgeethert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde über eine kurze Kolonne im Ölpumpenvak. destilliert. Säulenchromatographische Abtrennung (Toluol/Essigester 3:1) des Benzylalkohols und nochmalige Destillation lieferte ein stark aromatisch riechendes Öl. Ausb. 2.2 g (25%), Sdp. 48°C/0.05 Torr. – IR (NaCl): 1730 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.1 (s, 3H, CH₃), 5.1 (s, 2H, CH₂), 7.3–7.5 (m, 5H, Aromat, OH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 170.431 (s, C=O), 135.881, 128.370, 128.237, 128.061 (2C), 66.161 (t, CH₂), 20.866 (q, CH₃).

$C_9H_{10}O_2$ (150.2) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.43 H 6.66 Molmasse 150 (MS)

1,3-Dihydro-1-(trifluormethyl)-1-isobenzofuranol (3a): Wie bei 2 beschrieben, wurden 14.7 ml (160 mmol) Trifluoressigsäure-methylester als Elektrophil eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Essigester 10:1) Ausb. 2.0 g (25%), Schmp. 81°C (aus Essigester/Pentan).

$C_9H_7F_3O_2$ (204.2) Ber. C 52.95 H 3.46 Gef. C 53.14 H 3.47

1,3-Dihydro-7-methoxy-1-isobenzofuranol (5a): Zu 9.9 g (70 mmol) 3-Methoxybenzylalkohol in 100 ml *n*-Hexan wurden 100 ml (150 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan bei Raumtemp. getropft. Es wurde 2 h gerührt. Dann wurden bei –30°C 10 g (160 mmol) Ameisensäure-methylester in 80 ml *n*-Hexan zugetropft, 3 h wurde gerührt, auf Raumtemp. erwärmt und mit 100 ml Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wurde

abgetrennt, die wäßrige Phase ausgeethert und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die wäßrige Phase wurde dann erneut ausgeethert, die Etherlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Ausb. 2.9 g (25%), Schmp. 99°C (aus Essigester/*n*-Hexan). – IR (CCl₄): 3610 cm⁻¹ (OH).

C₉H₁₀O₃ (166.2) Ber. C 65.05 H 6.06 Gef. C 65.26 H 6.11 Molmasse 166 (MS)

2-(*Dimethylamino*)benzaldehyd (16)¹¹: Zu einer Lösung von 20 g (171.4 mmol) TMEDA in 80 ml wasserfreiem Ether und 100 ml einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan wurden bei Raumtemp. 20 g (165 mmol) *N,N*-Dimethylanilin in 80 ml Ether getropft, und es wurde 6 h erhitzt. Anschließend wurden bei -75°C 20 g (180 mmol) *N*-Formylpiperidin in 50 ml Ether zugesetzt, 4 h wurde gerührt, nach Aufwärmen auf 0°C mit 100 ml Wasser hydrolysiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde im Ölpumpenvak. destilliert. Ausb. 6.0 g (24%), Sdp. 52°C/0.03 Torr (Lit.¹¹) Sdp. 120–123°C/11 Torr).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Acetalen (A2) (Tab. 4)

Methylacetale: 4.6 mmol Aldehyd wurden in 25 ml Methanol mit 1.4 ml (11.5 mmol) Orthoameisensäure-trimethylester gelöst. 1 Löffelspatel Amberlyst 15 wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch so lange aufbewahrt, bis kein Edukt mehr bei der Dünnschichtchromatographie zu beobachten war. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

sec-*Butoxy*-, *Neopentyloxy*- und 2-*Phenylethoxyacetale*: 21 mmol Aldehyd, 30 mmol Alkohol, 100 ml Methylenchlorid, 1 Löffelspatel Amberlyst 15, 1 Löffelspatel Molekularsieb 3 Å. Reaktion bis zum vollständigen Umsatz. Nach Abfiltrieren wurde eingengt.

1,3-Dihydro-1-methoxy-1-(trifluormethyl)isobenzofuran (3c): 2.0 g (13.3 mmol) 3, 60 ml Orthoameisensäure-trimethylester und 1 ml Bortrifluorid-Dimethylether wurden 10 h erhitzt. Anschließend wurde die Lösung eingengt, mit Natriummethanolat neutralisiert, filtriert und destilliert.

N-[1,3-Dihydro-3-(2-phenylethoxy)-5-isobenzofuranyl]-2-methylacrylamid (20): 2.5 g (9.0 mmol) 6d wurden in 125 ml Essigester gelöst, mit 0.25 g 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und bei 15 bar Wasserstoffdruck im Autoklaven 4 h gerührt. Anschließend wurde vom Katalysator über Kieselgur unter Stickstoff filtriert und das Kieselgur gut mit Essigester nachgewaschen, wobei 2.2 g 1,3-Dihydro-3-(2-phenylethoxy)-5-isobenzofuranamin (19) erhalten wurden.

Ca. 2.2 g (9.0 mmol) 19 (in Essigesterlösung) und 1.3 ml (9.1 mmol) Triethylamin in 200 ml Essigester wurden bei 0°C mit 1.1 g (9.1 mmol) frisch destilliertem Methacryloylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt, über Nacht stehengelassen und vom Triethylammoniumchlorid filtriert. Nachdem die Lösung eingengt war, wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 3:1) und Umkristallisation aus Essigester von Verunreinigungen befreit. Ausb. 2.4 g (87%), Schmp. 130°C.

C₂₀H₂₁NO₃ (323.4) Ber. C 74.28 H 6.55 N 4.33

Gef. C 74.13 H 6.75 N 4.33 Molmasse 323 (MS)

¹H-NMR-Spektroskopie

Messungen an dem ¹H-NMR-Gerät EM 390 der Firma Varian, Probenraumtemp. ca. 30°C, Lösungsmittel CDCl₃/[D₆]DMSO (10:1), 0.44 ml pro Probe. Die Ausgangskonzentration der eingesetzten Aldehyde und Acetale betrug jeweils 0.5 mol/l. Die eingewogene Substanzmenge wurde in 0.4 ml CDCl₃ gelöst und mit 0.64 ml einer Lösung von *p*-Toluol-

Tab. 4. Neu synthetisierte Acetale

Verbindung	Ausb. [%]	Sdp. [°C/Torr] (Schmp. [°C])	Summenformel (Molmasse)	MS (m/z)	Analyse C H N	[M] ₄₃₆ ^{30,b)}
1e	53	70/0.03	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ (206.3)	206	Ber. 75.69 8.79 Gef. 75.44 8.07	
1f	60	100/0.03	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ (193.3)	193	Ber. 74.96 8.38 Gef. 74.51 7.88	
1g	60	100/0.03	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ (193.3)	193	—	-49°
3c	70	33—40/0.05	C ₁₀ H ₈ F ₃ O ₂ (218.2)	218	—	
4c	50	110/0.03	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ (180.2)		Ber. 66.65 6.71 Gef. 66.69 6.64	
5c	75	50/0.01	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ (180.2)		Ber. 66.65 6.71 Gef. 66.76 6.65	
5e	60	100/0.03	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ (236.3)		Ber. 71.16 8.53 Gef. 71.43 8.43	
5g	50	140/0.03	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ (221.3)	221	—	-36.9°
6c	80	(84)	C ₉ H ₉ NO ₄ (195.2)	194	Ber. 55.38 4.65 7.18 Gef. 55.31 4.69 7.30	
6d	80	(97)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ (285.3)	207 ^{a)}	Ber. 67.36 5.29 4.91 Gef. 67.54 5.29 4.72	
7c	90	(57)	C ₉ H ₈ BrO ₂ (229.1)	229	Ber. 47.18 3.96 Gef. 47.01 3.69	
9c	70	(69)	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ (200.2)	200	Ber. 77.98 6.04 Gef. 78.21 6.05	
10e	70	100/0.03	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ (218.3)		Ber. 77.03 8.31 Gef. 77.04 8.16	
10f	72	90/0.03	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.3)	204	Ber. 76.44 7.89 Gef. 76.32 7.74	+20°
10g	72	90/0.03	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ (204.3)	204	—	
16c	80	61/0.09	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ (195.3)	195	Ber. 67.66 8.78 7.17 Gef. 67.34 8.81 7.33	

a) M⁺ - Aromat. — b) In CDCl₃/[D₆]DMSO (10:1).

sulfonsäure in $[D_6]DMSO$ versetzt. Die Konzentration der Säure betrug a) $2.6 \cdot 10^{-2}$ mol/l Lösung; b) $2.6 \cdot 10^{-4}$ mol/l Lösung.

Nach Zusatz stöchiometrischer Mengen an Reagenz (verschiedene Alkohole, Wasser) wurde die Reaktion durch Messung der Flächenintegrale der entsprechenden Signale verfolgt. Aus meßtechnischen Gründen konnte die erste Aufnahme des integrierten Spektrums erst nach 2 min erfolgen. Zur Berechnung des prozentualen Umsatzes wurden die Integrale der charakteristischen Signale für das Aldehyd- und das Acetalproton herangezogen. Aus der graphischen Darstellung der Abhängigkeit des prozentualen Umsatzes von der Zeit wurden die Halbwertszeiten der Reaktionen bestimmt. Die Gleichgewichtskonstante K wurde durch Umrechnung des Umsatzes in molare Konzentrationen und Anwendung des Massenwirkungsgesetzes erhalten.

Die temperaturabhängigen Spektren wurden in CD_3CN gemessen mit einem Säuregehalt von $2.6 \cdot 10^{-4}$ mol/l *p*-Toluolsulfonsäure. Das Probenvolumen betrug 0.44 ml, die Konzentration der Acetale und Alkohole jeweils 0.5 mol/l. Nach Einführung des Probenröhrchens in den Meßraum des 1H -NMR-Gerätes wurde die Temperatur des Probenraumes variiert und das *tert*-Butylsignal der Neopentylgruppe in Abhängigkeit von der Temperatur aufgenommen. Durch mehrere Messungen in der Nähe des Koaleszenzpunktes bestimmte man T_c .

Polarmetrische Untersuchungen

Als Lösungsmittel diente $CDCl_3/[D_6]DMSO$ (10:1) unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure ($2.6 \cdot 10^{-4}$ mol/l). Die Konzentration der Aldehyde, Acetale, Alkohole und von Wasser betrug 0.5 mol/l. Es wurde eine bei 30°C thermostatisierte Küvette (1 dm, 1 ml) verwendet. Zur Umacetalisierung wurden die Acetale des optisch aktiven *sec*-Butylalkohols mit racem. *sec*-Butylalkohol versetzt und die Austauschgeschwindigkeit durch Verfolgen der Drehwertänderung bis zum konstanten Wert bestimmt. $[M]_{436}^{30}$ von (2'R)-1g = -49° , (2'R)-5g = -36.9° und (2'R)-10g = $+20^\circ$, $[M]_{436}^{30}$ von (R)-(-)-*sec*-Butylalkohol -13.2° . Entsprechend wurden 1f und 10f mit optisch aktivem (R)-(-)-*sec*-Butylalkohol umacetalisiert. Auf die gleiche Weise wurde die Bildung und Hydrolyse von 1g, 5g und 10g verfolgt.

CAS-Registry-Nummern

(±)-1a: 81305-98-8 / (±)-1a (Me-Ether): 100656-17-5 / 1b: 55479-94-2 / (±)-1e: 100655-95-6 / (±)-1f (Isomeres 1): 100655-96-7 / (±)-1f (Isomeres 2): 100656-18-6 / 1g₁: 100760-77-8 / 1g₂: 100760-79-0 / (±)-2a: 100656-15-3 / 2b: 32521-21-4 / (±)-3a: 100655-93-4 / 3b: 100656-08-4 / (±)-3c: 100655-97-8 / 4b: 100655-89-8 / (±)-4c: 100655-98-9 / (±)-4h: 100655-90-1 / (±)-5a: 100655-94-5 / 5b: 100656-09-5 / (±)-5c: 100655-99-0 / (±)-5e: 100656-00-6 / 5g₁: 100656-01-7 / 5g₂: 100656-19-7 / (±)-6a: 100655-91-2 / 6b: 100656-10-8 / (±)-6c: 100682-37-9 / (±)-6d: 100656-02-8 / (±)-7a: 100655-92-3 / 7b: 100656-11-9 / (±)-7c: 100656-03-9 / 8 (Form b): 75802-18-5 / 8a (Me-Ether): 34818-49-0 / 9 (Form b): 100656-12-0 / 9a: 58335-51-6 / 9c: 100656-04-0 / 10 (Me-Ether): 66898-47-3 / 10 (Form b): 3541-42-2 / 10e: 100656-05-1 / (±)-10f (Isomeres 1): 100656-06-2 / (±)-10f (Isomeres 2): 100656-20-0 / 10g₁: 100760-78-9 / 10g₂: 100760-80-3 / 10i: 3541-40-0 / 11a: 32560-26-2 / 11a (Me-Ether): 32560-25-1 / 12: 16859-59-9 / 12 (Me-Ether): 4122-570 / 13: 17281-92-4 / 13 (Dimethylether): 100656-16-4 / 14: 100-52-7 / 14 (Me-Acetal): 1125-88-8 / 15: 90-02-8 / 15 (Me-Acetal): 24396-24-5 / 16: 579-72-6 / 16c: 100656-07-3 / (±)-19: 100656-14-2 / (±)-20: 100656-13-1 / $HC(OMe)_3$: 149-73-5 / (R)- $HOBu$ -s: 14898-79-4 / (±)- $HOBu$ -s: 15892-23-6 / $AcOMe$: 79-20-9 / HCO_2Me : 107-31-3 / F_3CCO_2Me : 431-47-0 / $PhCH_2OH$: 100-51-6 / $PhNMe_2$: 121-69-7 / $C(CH_2OH)_4$: 75-84-3 / $Ph(CH_2)_2OH$: 60-12-8 / $CH_2=CMeCOCl$: 920-46-7 / 2- $BrC_6H_4CH_2OH$: 18982-54-2 / 2- $MeOC_6H_4CH_2OH$: 6971-51-3 / Phthalid: 87-41-2 / 1,8-Naphthalid: 518-86-5 / Cumarin: 91-64-5 / 3,4-Dihydrocumarin: 119-84-6 / *N*-Formylpiperidin: 2591-86-8 / 6-Bromphthalid: 19477-73-7 / 5-Methoxyphthalid: 4741-62-2 / 6-Nitrophthalid: 610-93-5

- ¹⁾ V. Mittel.: *G. Wulff, M. Lauer und H. Böhnke*, *Angew. Chem.* **96**, 714 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 741 (1984).
- ²⁾ ^{2a)} *T. Kunitake und S. Shinkai*, *Adv. Phys. Org. Chem.* **17**, 435 (1980). — ^{2b)} *M. L. Bender und M. Komiyama*, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer Verlag, New York 1978. — ^{2c)} *R. Breslow*, *Acc. Chem. Res.* **13**, 170 (1980). — ^{2d)} *R. M. Kellogg*, *Top. Curr. Chem.* **101**, 111 (1982). — ^{2e)} *G. Wulff* in *W. T. Ford* (Hrsg.), *Polymeric Reagents and Catalysts*, ACS Symposium Series, in press.
- ³⁾ Siehe z. B. *W. H. Scouten*, *Affinity Chromatography*, Wiley-Interscience, New York 1981.
- ⁴⁾ *G. Wulff*, *Pure Appl. Chem.* **54**, 2093 (1982); *G. Wulff, W. Dederichs, R. Grotstollen und C. Jupe* in *T. C. J. Gribnau, J. Visser und R. J. Z. Nivard* (Hrsg.), *Affinity Chromatography and Related Techniques*, S. 207, Elsevier, Amsterdam 1982.
- ⁵⁾ *A. Bergold und W. H. Scouten* in *W. H. Scouten* (Hrsg.), *Solid Phase Biochemistry*, S. 149, Wiley, New York 1983.
- ⁶⁾ *M. Lauer, H. Böhnke, R. Grotstollen, M. Salehnia und G. Wulff*, *Chem. Ber.* **118**, 246 (1985), und dort zitierte frühere Arbeiten.
- ⁷⁾ *E. H. Cordes und H. G. Bull*, *Chem. Rev.* **74**, 581 (1974).
- ⁸⁾ *G. Kraiss, M. Povárny und K. Nádor*, *Acta Chim. (Hung.)* **88**, 93 (1976).
- ⁹⁾ *A. Nose und T. Kudo*, *Yakugaku Zasshi* **95**, 1390 (1975).
- ¹⁰⁾ *R. Kanazawa und T. Tokoroyama*, *Synthesis* **1976**, 526.
- ¹¹⁾ *E. Bamberger*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **37**, 966 (1904).
- ¹²⁾ *F. A. J. Meskens*, *Synthesis* **1981**, 501.
- ¹³⁾ *E. Berner*, *Acta Chem. Scand.* **B 36**, 729 (1982).
- ¹⁴⁾ *J. Harron, R. A. McClelland, C. Thankachan und T. T. Tidwell*, *J. Org. Chem.* **46**, 903 (1981).
- ¹⁵⁾ *W. G. Overend* in *W. Pigman und D. Horton* (Hrsg.), *Chemistry and Biochemistry of Carbohydrates*, 2. Aufl., Vol. 1A, S. 279, Academic Press, New York 1972.
- ¹⁶⁾ *J. G. Smith und P. W. Dibble*, *Tetrahedron* **40**, 1667 (1984).
- ¹⁷⁾ *C. H. Cheng und E. M. Pearce*, *J. Pol. Sci., Pol. Chem. Ed.* **1980**, 1877.
- ¹⁸⁾ *J. Toullec, M. El-Alaoui und P. Kleffert*, *J. Org. Chem.* **48**, 4808 (1983).
- ¹⁹⁾ *T. Schaefer, R. Sebastian, R. Laatikainen und S. R. Salman*, *Can. J. Chem.* **62**, 326 (1984).
- ²⁰⁾ *H. E. Simmons und D. W. Wiley*, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2288 (1960).
- ²¹⁾ *C. R. Noe, M. Knollmüller, E. Wagner und H. Völlenkle*, *Chem. Ber.* **118**, 3299 (1985).
- ²²⁾ *G. Wulff, D. Oberkobusch und M. Minárik*, *Reactive Polym.* **3**, 261 (1985).
- ²³⁾ *L. H. Dao, A. C. Hopkinson, E. Lee-Ruff und J. Rigaudy*, *Can. J. Chem.* **55**, 3791 (1977).
- ²⁴⁾ *S. O. de Silva, J. N. Reed und V. Snieckus*, *Tetrahedron Lett.* **51**, 5099 (1978).
- ²⁵⁾ *R. C. Larock und C. A. Fellows*, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1900 (1982).
- ²⁶⁾ *J. Teppema*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **42**, 30 (1923).
- ²⁷⁾ *J. W. Burnham und E. J. Eisenbraun*, *Org. Prep. Proced. Int.* **4**, 35 (1972).

[260/85]