

Über die repetitive Eignung des Kondensationsharzes triphenylphosphanhaltiges Polystyrol/Tetrachlormethan¹⁾

Rolf Appel* und Lothar Willms

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Bonn,
Gerhardt-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 18. Februar 1980

Vor- und Nachteile einer repetitiven Anwendung des Kondensationsharzes triphenylphosphanhaltiges Polystyrol (**1b**)/CCl₄ werden herausgestellt. Am Beispiel der von uns entwickelten Peptidsynthese wird durch ³¹P{¹H}-NMR-Untersuchungen des Polymerharzes erstmals eine völlige Reaktionsanalogie zur entsprechenden monomeren Reagenzkombination **1a**/CCl₄ bewiesen. Die neben der CHCl₃-bildenden „A-Reaktion“ (Gl. 1) beobachtete polymeranaloge „B-Reaktion“ (Gleichungen (7) – (13)) setzt der Anwendung des Phosphanharzes zwangsläufig enge Grenzen. Das hierbei entstehende (Chlormethyl)phosphonium-Salz **3b** führt zur partiellen Blockierung des Polymeren, so daß die vollständige Regenerierbarkeit und damit wiederholte Verwendung des Reagenzes wegen der sich anschließenden Nebenreaktionen (Gl. (14)) unmöglich wird.

On the Repetitive Use of the Condensation Resin Triphenylphosphane-containing Polystyrene/Tetrachloromethane

The advantages and disadvantages of the repetitive use of triphenylphosphane-containing condensation resin polystyrene (**1b**)/CCl₄ are shown. In the case of the peptide synthesis, we developed, absolute analogy with corresponding monomeric reagent combination **1a**/CCl₄ could be established for the first time by ³¹P{¹H} NMR investigation of the resin. Besides the CHCl₃-forming "A-reaction" (eq. 1) the polymer-analogous "B-reaction" (eq. 7 – 13) is observed, that inevitably restricts the application of the phosphane resin. Thus the formation of the (chloromethyl)phosphonium salt **3b** causes partial consumption of the polymer. Thus complete regeneration of the polymer, that means repetitive application of the reagent, is impossible due to the subsequent side reactions (eq. 14).

Die gemeinsame Einwirkung von triphenylphosphanhaltigem Polystyrol/Tetrachlormethan auf acide Nucleophile zur Darstellung von Alkylchloriden^{2, 4)}, Säurechloriden³⁾, Imidoylchloriden^{4, 6)}, Nitrilen⁶⁾ und Peptiden^{7, 8)} ist von mehreren Arbeitskreisen untersucht worden. Die Fixierung der Phosphankomponente an einer Polymermatrix erweist sich insbesondere bei der Peptidsynthese niederer Peptide gegenüber der Triphenylphosphan/CCl₄-Methode⁹⁾ als präparativ von Vorteil, da bei dieser Arbeitsweise die Ph₂P(O)-Gruppierungen am Trägerharz gebunden bleiben und durch einfaches Filtrieren ein von Phosphanoxid freies Substrat erhalten wird^{7, 8)}.

Da die polymeren Phosphanreagentien nur recht aufwendig herzustellen sind, lassen nur die Regenerierung und die kontinuierliche Wiederverwendung der nach der Peptidkondensation anfallenden Harze deren Anwendung sinnvoll erscheinen. Der Regenerierbarkeit der nach Mehrkomponentenreaktionen Phosphanpolymer/CCl₄/Nucleo-

Chem. Ber. 114 (1981)

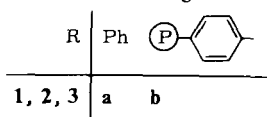
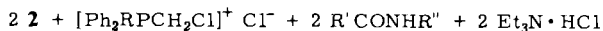
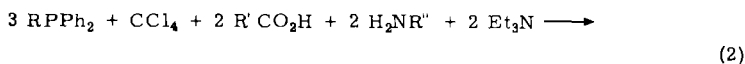
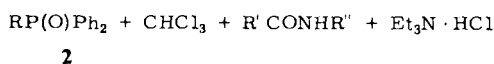
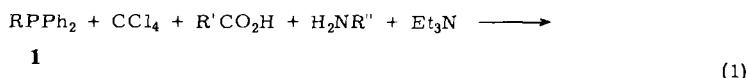
phil(e) verbleibenden phosphororganischen Verbindungen wurde jedoch bislang nur wenig Beachtung geschenkt¹⁰⁾. Tertiäre Phosphanoxide lassen sich nach *Korte et al.*¹¹⁾ durch Umsetzung mit Trichlorsilan leicht zu der Phosphanstufe reduzieren, ein Reaktionsprinzip, welches von *Heitz und Michels*¹²⁾ auf das polymeranaloge System übertragen wurde. Ein einziges Experiment mit einem auf diese Weise regenerierten Phosphanharz und Tetrachlormethan, welches zuvor zur Chlorierung von 1-Undecanol eingesetzt worden war, führte *Regen und Lee*²⁾ zu dem Schluß, daß eine „einfache Regeneration des polymeren Reagens möglich ist.“

Ergebnisse und Diskussion

Die Übertragung dieses Regenerationsverfahrens auf die von uns entwickelte Peptidsynthese verlief unbefriedigend.

Während mit frischem Phosphanharz/ CCl_4 aus Z-L-Prolin und Glycin-benzylester bei äquimolarem Einsatz aller Reaktanden 67% Z-L-Pro-Gly-OBzl erhalten wurden, betrug die Peptidausbeute nach der Regenerierung des Harzes mit Trichlorsilan in einem erneuten Ansatz lediglich 44%. Nach einem weiteren Zyklus sank die Ausbeute sogar auf unter 20%.

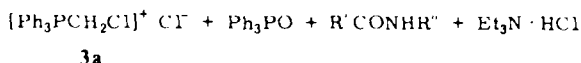
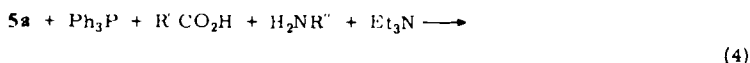
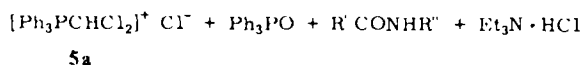
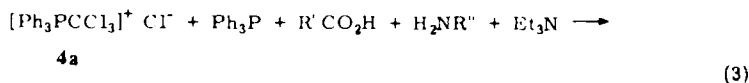
Den Schlüssel für die Erklärung dieser unerwarteten Aktivitätsverluste liefern vorausgegangene Untersuchungen⁹⁾. Danach läuft im Vierkomponentensystem Triphenylphosphan/ CCl_4 /*N*-geschützte Aminosäure/Aminosäureester neben der Chloroform erzeugenden Hauptreaktion („*A-Reaktion*“, Gl. (1): R = Ph) eine Nebenreaktion ab, bei der zwar ebenfalls Peptid entsteht, die jedoch mehr Phosphan als die Hauptreaktion verbraucht (Gl. (2)).



Erst durch einen ca. 20%igen Überschuß an **1a** wird daher eine maximale Peptidausbeute erzielt⁹⁾.

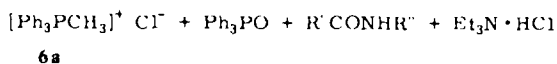
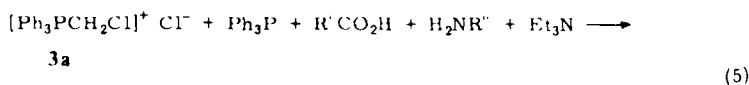
Neben Triphenylphosphanoxid (**2a**) entsteht bei dieser Nebenreaktion („*B-Reaktion*“) (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**3a**), welches unter den Reaktionsbedingungen stabil ist und an keinen weiteren Umsetzungen teilnimmt.

Die Bruttogleichung (2) ($R = Ph$) kann in die Teilgleichungen (3) und (4) zerlegt werden.



Gestützt wird dieser hypothetische Reaktionsablauf durch den experimentellen Befund, daß sowohl die Kombination von Triphenyl(trichlormethyl)phosphoniumchlorid (**4a**) – dies entsteht im Vierkomponentensystem durch die partielle Umlagerung des primären aktivierten Komplexes zwischen Triphenylphosphan und CCl_4 ⁹⁾ – mit Triphenylphosphan als auch die von (Dichlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**5a**) mit Triphenylphosphan zur Peptidsynthese geeignet sind.

Die analoge Weiterreaktion von **3a** zu Methyltriphenylphosphoniumchlorid (**6a**) läßt sich dagegen erst in siedendem Acetonitril erzwingen (Gl. (5)).

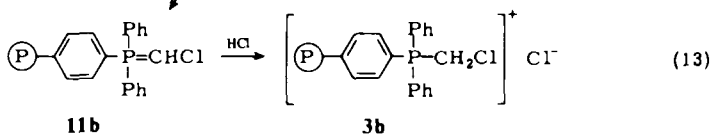
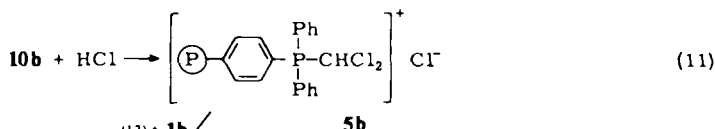
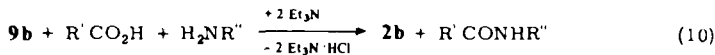


Verwendet man dagegen Dichlormethan als Lösungsmittel, so wird mit **3a** bei Raumtemperatur nur eine minimale Peptidausbeute erzielt.

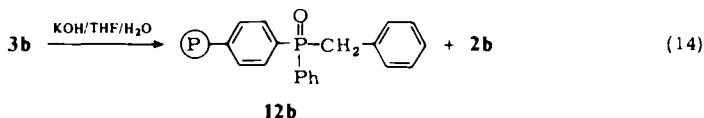
Auch bei der Peptidsynthese mit linearen und vernetzten Triphenylphosphanharzen/ CCl_4 werden maximale Peptidausbeuten erst durch Zugabe eines 1.3- bis 1.5fachen Überschusses*) der Phosphankomponenten erhalten. Es war zunächst unklar, ob dieser Mehrverbrauch – in Analogie zur Reagenzkombination Triphenylphosphan/ CCl_4 – auf eine polymere „B-Reaktion“ zurückzuführen ist.

Erste Hinweise auf diese Nebenreaktion gaben die gaschromatographischen Bestimmungen der $CHCl_3$ -Zunahme bzw. der CCl_4 -Abnahme¹⁴⁾: Bei Verwendung von linearem bzw. vernetztem Phosphanharz/ CCl_4 betrug die Peptidausbeuten bei äquimolarem Einsatz der Reaktanden 64 bzw. 67%, die $CHCl_3$ -Ausbeuten nur 32 bzw. 27%. Bei einer reinen „A-Reaktion“ sollte dagegen die $CHCl_3$ -Ausbeute der Peptidbildungsrate äquivalent sein (vgl. Gl. (1)).

*) Die früher ermittelten Werte⁸⁾ wurden aufgrund der Aktivitätsanalyse der Harze mittels Hexachlorethan¹³⁾ korrigiert.

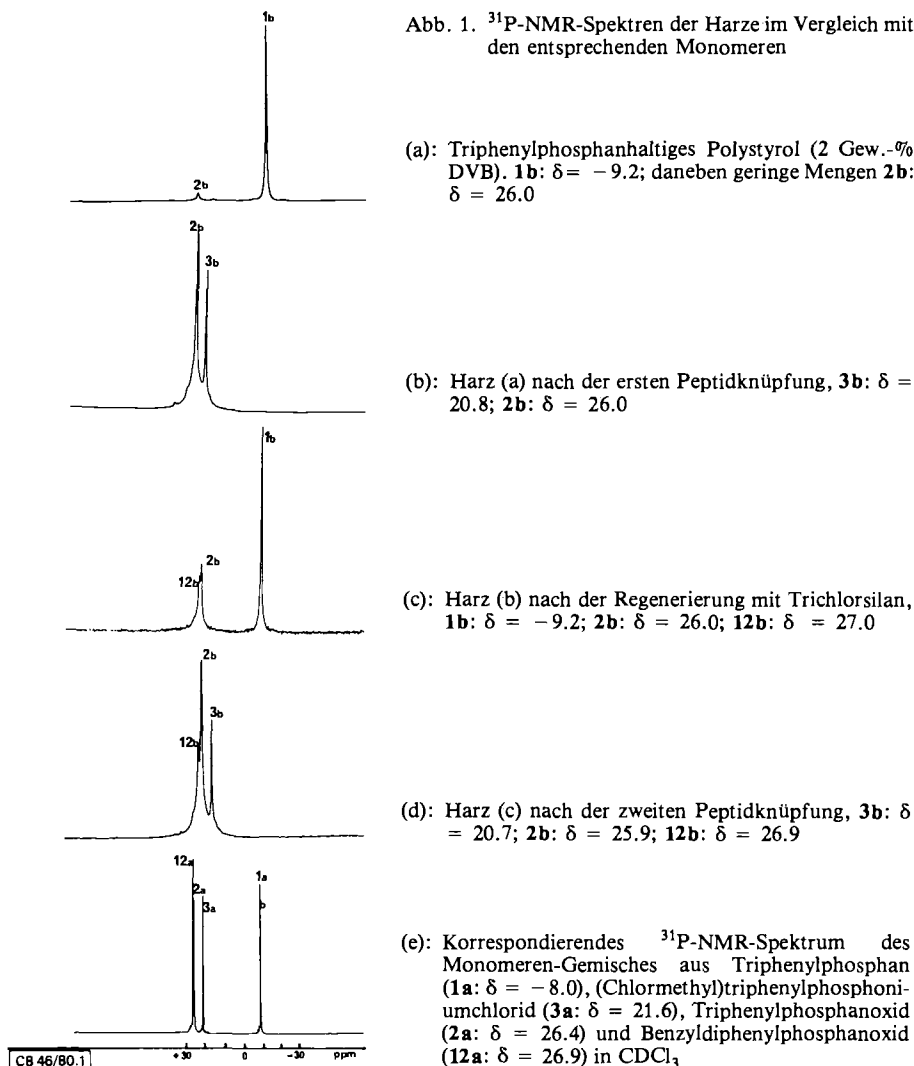


Die Beteiligung der „B-Reaktion“ im Vierkomponentensystem setzt der Anwendbarkeit der polymeren Reagenzkombination zwangsläufig enge Grenzen. Mit frischen Harzen werden zwar durchaus zufriedenstellende Ergebnisse erzielt²⁻⁸, jeder weitere Regenerationszyklus hat jedoch wachsende Aktivitätsverluste zur Folge. Obwohl in getrennten Experimenten gezeigt werden kann, daß triphenylphosphanoxid-haltiges Polystyrol durch Trichlorsilan quantitativ reduziert wird und **3a** gegenüber HSiCl₃ in siedendem Benzol¹⁷) inert ist, führt eine steigende Zahl von Reaktionszyklen nicht zu der erwarteten Summierung der inaktiven (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid-Substituenten. Vielmehr deuten die ³¹P-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der regenerierten Harze (Abb. 1) darauf hin, daß durch den an jede Regenerierung mit HSiCl₃ sich anschließenden Auswaschprozeß mit wäßrigem Tetrahydrofuran/KOH die (Chlormethyl)phosphoniumchlorid-Substituenten zu **2b** und polymerfixiertem Benzoldiphenylphosphanoxid (**12b**) hydrolysiert werden (**12b**: δ = 27.0; ³¹P-NMR-Verschiebung der analogen niedermolekularen Verbindung Benzoldiphenylphosphanoxid (**12a**): δ = 26.9, vgl. Abb. 1c-e).



Da die Behandlung der regenerierten Harze mit alkalischen Lösungsmitteln zur vollständigen Entfernung von überschüssigem Trichlorsilan unerlässlich ist, entzieht sich mit steigender Zahl der Reaktionszyklen eine zunehmende Anzahl der funktionellen Gruppen der vollständigen Regenerierung. Auch werden die Benzoldiphenylphosphanoxid-Gruppierungen bei der sich anschließenden Regenerierung in polymerfixierte Benzylphosphane übergeführt, welche nach unseren bisherigen Untersuchungen in Kombination mit CCl₄ nur schlechte Peptidausbeuten liefern und sehr unübersichtlich reagieren.

Auch das in Analogie zu Lit.¹⁵) dargestellte (Chlormethyl)phosphoniumchlorid-Harz (**3b**) wird durch wäßriges Tetrahydrofuran/KOH in **2b** und **12b** umgewandelt. Daneben entstehen geringe Mengen an **1b**. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Untersuchungen von Hellmann und Bader¹⁸) zur alkalischen Hydrolyse von (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**3a**).



Die geringe Chloroformausbeute (27%) bei der Peptidsynthese mit Polymerphosphan (2 Gew.-% Divinylbenzol = DVB, Funktionalität 3.02 mmol/g)/ CCl_4 zeigt, daß der „B-Reaktion“ im vernetzten Harz sogar eine größere Bedeutung zukommt als im trägerfreien Triphenylphosphan/ CCl_4 -System (CHCl_3 -Ausbeute 42%). Die hohe Segmentbeweglichkeit der Polymerketten⁴⁾ und die hohe Funktionalität fördern daher die intermolekulare Annäherung und Wechselwirkung der einzelnen reaktiven Zwischenstufen (vgl. Gln. (8) bis (13)).

Eine geringere Funktionalisierung der Harze sollte daher die CHCl_3 -Ausbeuten steigern und die Desaktivierung der Harze durch die Bildung von **3b** zumindest teilweise unterbinden.

Durch Copolymerisation von *p*-Vinyltriphenylphosphan mit Styrol wurden nach *Braun et al.*¹⁹⁾ lineare Phosphanpolymere hergestellt, deren Zusammensetzung durch die Stöchiometrie der Monomeren und durch C_2Cl_6 -Aktivitätsanalysen bestimmt wurde¹³⁾. Die Substitutionsgrade betragen 27, 64 und 100 mol-% an Phosphangruppierungen. Zur Ermittlung der CCl_4 - bzw. $CHCl_3$ -Konzentrationen wurden die Peptidverknüpfungen unter Standardbedingungen durchgeführt und die Reaktionslösungen quantitativ untersucht. Die in Tab. 1 aufgeführten Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu:

Durch geringere Funktionalisierung der Harze ist eine Steigerung der $CHCl_3$ -Ausbeuten und damit eine Favorisierung der „A-Reaktion“ möglich. Das mit der Kombination Nr. 5, Tab. 1, erzielte hohe A : B-Verhältnis^{20,21)} ist auf den durch Einbau von Styroleinheiten erreichten Verdünnungseffekt zurückzuführen und liegt sogar über dem Wert des trägerfreien Systems (Nr. 1, Tab. 1).

Tab. 1. Synthese von Z-L-Pro-Gly-OBzl aus Z-L-Pro-OH und H-Gly-OBzl mit verschiedenen Kondensationsreagentien (Lösungsmittel CH_2Cl_2 , Hilfsbase Triethylamin, Reaktionstemp. 20°C)*. lin. = linear, vern. = vernetzt

| Nr. | System | mol-% RPh ₂ P- Gruppen | CHCl ₃ - Ausb. (%) | Peptid- ausbeute ber. | gef. | A : B- Ver- hältnis |
|-----|---|---|-------------------------------------|-----------------------------|------|---------------------------|
| 1 | Ph ₃ P/CCl ₄ | – | 42 | 80.0 | 77 | 2.16 |
| 2 | Ph ₃ P/CCl ₄ /HOBt | – | 49 | 80.0 | 86 | 2.93 |
| 3 | lin. Phosphanharz/CCl ₄ | 100 | 26 | 75.4 | 68 | 1.08 |
| 4 | lin. Phosphanharz/CCl ₄ | 64 | 32 | 77.2 | 64 | 1.45 |
| 5 | lin. Phosphanharz/CCl ₄ | 27 | 48 | 83.1 | 64 | 2.81 |
| 6 | vern. Phosphanharz/CCl ₄ (2 Gew.-% DVB) | 80 | 27 | 74.4 | 67 | 1.10 |

* Eine Verfälschung der Chloroformbestimmung durch eine $CHCl_3$ -erzeugende Zweikomponentenreaktion zwischen **1a** bzw. **1b** und CCl_4 kann ausgeschlossen werden, da selbst in siedendem CCl_4 mit **1a** bzw. **1b** keine Spur $CHCl_3$ entsteht. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Hodge et al.*⁵⁾.

Rechnerische Überlegungen zeigen, daß selbst bei einem derartig hohen A : B-Verhältnis der größte Teil der Phosphanbausteine nach wenigen Regenerierungszyklen deaktiviert würde. Eine weitere Steigerung der A : B-Verhältnisse durch noch geringere Funktionalisierung mit der letzten Konsequenz eines monovalenten Trägers – je Harzpartikel eine Phosphangruppierung! – könnte zwar letztlich die unerwünschte „B-Reaktion“ ausschalten. Die gleichzeitig in Kauf zu nehmende Zunahme des Polymerballasts läßt jedoch eine derartige Lösung als indiskutabel erscheinen.

Auch durch Zusatz von zwei Äquivalenten 1-Hydroxybenzotriazol²²⁾ gelingt keine entscheidende Erhöhung der Chloroformausbeuten.

Der direkte Vergleich der bisher vorliegenden Untersuchungen über die Verwendung von linearen und vernetzten Phosphanpolymeren/ CCl_4 ²⁻⁸⁾ zeigt, daß in der Regel 1.3–2.1 Äquivalente der phosphororganischen Komponenten zum Erreichen maximaler Ausbeuten erforderlich sind. Die von uns gewonnenen Erkenntnisse²³⁾ veranlassen

zu der Annahme, daß grundsätzlich *alle* Chlorierungen und intra- oder intermolekularen Dehydratisierungen mit Phosphanharzen/ CCl_4 die partielle Blockierung der Polymeren durch (Chlormethyl)phosphoniumsalz-Bildung zur Folge haben, so daß die vollständige Regenerierung der Reagentien wegen der sich anschließenden Nebenreaktionen unmöglich ist. Die Kombination Polymerphosphan/ CCl_4 ist daher für ein kostensparendes, repetitives Syntheseverfahren zur Chlorierung und Dehydratisierung ungeeignet und bietet sich nach unseren Erfahrungen lediglich als „Einweg-Reagens“ zur Synthese wertvoller Substanzen an. Günstiger ist die Verwendung von Hexachlorethan anstelle von Tetrachlormethan, da die Phosphoniumsalz-Bildung oder andere Nebenreaktionen völlig ausbleiben und die Harze nach ihrer Regenerierung mit Trichlorsilan oder Phosgen wieder voll verwendungsfähig sind^{10,13,22-25}.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Untersuchungen durch eine Sachbeihilfe.

Experimenteller Teil

Ausgangsmaterialien: Benzoldiphenylphosphanoxid¹⁰ und die linearen¹⁹ und vernetzten¹⁰ Phosphanharze stellten wir nach bekannten Synthesevorschriften dar. Das vernetzte Polystyrol (2 Gew.-% 1,4-Divinylbenzol = DVB) wurde von der Bayer AG, Leverkusen, bezogen. Alle Lösungsmittel wurden nach gebräuchlichen Methoden wasserfrei gemacht.

Die Kondensationsreaktionen wurden nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Peptidverknüpfung mit linearen und vernetzten triphenylphosphanhaltigen Polystyrolen/Tetrachlormethan⁸) in Dichlormethan durchgeführt.

Die Gehalte an Tetrachlormethan und Chloroform wurden nach 24stdg. Reaktionszeit (Temp. 20°C) gaschromatographisch ermittelt. Eine Verfälschung der Chloroformausbeuten durch eine Zweikomponentenreaktion Phosphanharz/ CCl_4 ist auszuschließen, da entgegen den Untersuchungen von *Hodge*⁵) bei der Reaktion von linearen und vernetzten Phosphanpolymeren mit Tetrachlormethan nach unseren Erfahrungen *kein* Chloroform gebildet wird.

Regenerierung der vernetzten Phosphanharze mit Trichlorsilan: Ca. 10 mmol des nach der Kondensationsreaktion erhaltenen Harzes werden in 50 ml absol. Benzol suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre mit 4 ml Trichlorsilan versetzt. Nach 6h Erhitzen unter Rückfluß wird das Polymere abfiltriert, mit Benzol (2 ×), 1 N KOH/THF (2 ×), wäßr. THF (2 ×) und mit THF gewaschen und 2h im Soxhlet-Apparat mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen (100°C/0.1 mbar) wird das Polymere zur erneuten Kondensation eingesetzt. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des regenerierten Harzes, s. Abb. 1 (c).

Darstellung von polymerfixiertem (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid (3b): 2.0 g Phosphanharz (2 Gew.-% DVB, Funktionalität 3.02 mmol/g) werden in einem Gemisch aus 10 ml konz. Salzsäure, 10 ml Formalin (30proz.), 20 ml Dichlormethan und 40 ml Methanol 8 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Polymere wird anschließend abfiltriert und intensiv mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen im Hochvakuum bei 80°C wiegt das Polymere 2.44 g. Ein Teil des Harzes wird fein zermösert, in CDCl_3 suspendiert und ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht. – $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR von $[\text{Polymer-PPh}_2\text{-CH}_2\text{OH}]^+ \text{Cl}^-$: $\delta = 14.0$.

Die Suspension von 2.15 g des Harzes in 50 ml Dichlormethan wird 8 h mit 13 g destilliertem Thionylchlorid versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Produkt abfiltriert und mit Dichlormethan/Methanol-Gemischen intensiv gewaschen. 2.18 g **3b**; ^{31}P -NMR: $\delta = 20.8$.

Peptidsynthese mit $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (5a)/ Ph_3P (1a): Die Lösung von 0.524 g Ph_3P (2.00 mmol), 0.498 g Z-Pro-OH (2.00 mmol) und 0.674 g GlyOBzl · TosOH (2.0 mmol) in 20 ml Dichlormethan wird unter Stickstoff langsam mit 0.764 g 5a (2.00 mmol) und 0.56 ml Triethylamin versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird das Reduktionsgemisch wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 0.572 g Z-Pro-Gly-OBzl (72%); Schmp. 88 °C; $[\alpha]_D^{20} = -58.1^\circ$ (c = 2, Ethanol). – ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktionslösung ($\text{CDCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): 2a: $\delta = 25.5$; 3a: $\delta = 21.2$.

Peptidsynthese mit $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (3a)/ Ph_3P (1a): Die Lösung von 0.524 g Ph_3P (2.0 mmol), 0.718 g $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (2.0 mmol), 0.498 g Z-Pro-OH (2.0 mmol) und 0.674 g Gly-OBzl · TosOH (2.0 mmol) in 20 ml Acetonitril wird mit 0.56 ml Triethylamin versetzt. ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktionslösung nach 6 h Erhitzen unter Rückfluß: 2a: $\delta = 25.7$; 6a: $\delta = 18.7$; daneben wenig 1a: $\delta = -8.2$ und 3a: $\delta = 21.5$.

Nach der Aufarbeitung werden 0.442 g Z-Pro-Gly-OBzl erhalten (69.7%); analytische Daten wie oben.

In siedendem Dichlormethan werden unter sonst gleichen Bedingungen nur 18% Z-Pro-Gly-OBzl erzielt.

- 1) 10. Mitteilung über phosphororganische Peptidknüpfungsreagentien; 9. Mittel.: R. Appel und U. Gläsel, Chem. Ber. **113**, 3511 (1980); 8. Mittel.: R. Appel und L. Willms, Chem. Ber. **112**, 1064 (1979).
- 2) S. L. Regen und D. P. Lee, J. Org. Chem. **40**, 1669 (1975).
- 3) P. Hodge und G. Richardson, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1975**, 622.
- 4) P. Hodge, Chem. Br. **1978**, 237.
- 5) C. R. Harrison und P. Hodge, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 813.
- 6) C. R. Harrison, P. Hodge und W. J. Rogers, Synthesis **1977**, 41.
- 7) R. Appel, W. Strüver und L. Willms, Tetrahedron Lett. **1976**, 905.
- 8) R. Appel und L. Willms, J. Chem. Res. (S) **1977**, 84; (M) 0901.
- 9) R. Appel, G. Bäumer und W. Strüver, Chem. Ber. **108**, 2680 (1975).
- 10) H. M. Relles und R. W. Schluzenz, J. Am. Chem. Soc. **96**, 6469 (1974).
- 11) H. Fritsche, U. Hasserodt und F. Korte, Chem. Ber. **98**, 171 (1965).
- 12) W. Heitz und R. Michels, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 227.
- 13) R. Appel und L. Willms, Chem. Ber. **110**, 3209 (1977).
- 14) L. Willms, Diplomarbeit, Univ. Bonn 1976.
- 15) G. Wittig und M. Schlosser, Chem. Ber. **94**, 1373 (1961).
- 16) Y. Takeuchi und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. **22**, 841 (1974).
- 17) Dies sind die üblichen Bedingungen zur Regenerierung von Phosphanoxid-Harzen, vgl. Lit. 2, 12).
- 18) H. Hellmann und J. Bader, Tetrahedron Lett. **1961**, 724.
- 19) D. Braun, J. Daimon und G. Becker, Makromol. Chem. **62**, 183 (1963).
- 20) Das A: B-Verhältnis gibt an, wieviel CCl_4 für die „A“- bzw. „B-Reaktion“ verbraucht wird, vgl. Exp. Teil und Lit. 21).
- 21) R. Appel und K. Warning, Chem. Ber. **108**, 606 (1975).
- 22) R. Appel, G. Bäumer und W. Strüver, Chem. Ber. **109**, 801 (1976).
- 23) R. Appel, E. Gabel und R. Milker, in Vorbereitung.
- 24) R. Appel und H. Janssen, in Vorbereitung.
- 25) R. Appel in New Synthetic Methods, Vol. 4, S. 199, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1979.

[46/80]