

gang wie die Proteinbiosynthese, der von dem universellen genetischen Code dirigiert wird und bei allen Organismen die gleichen 20 Aminosäuren benutzt, weist wichtige Spezies-Unterschiede auf, die sich in der Genauigkeit der Aminosäureerkennung bemerkbar machen. Diese Unterschiede sollten sich pharmakologisch ausnutzen lassen. Organismen sollten sich, abhängig von der Evolutionshöhe, im Einbau „falscher“ Aminosäuren differenziert verhalten. Hierfür haben wir experimentelle Beweise am System der Phenylalanyl-tRNA-Synthetase gefunden. Es gibt zahlreiche aminosäureanaloge Antimetaboliten, deren Wirkungsweise noch größtenteils unbekannt ist. Und es gibt außer Phenylalanyl-tRNA-Synthetase noch Aminoacyl-tRNA-Synthetasen für die 19 anderen Aminosäuren – ein weit offenes Feld für künftige Untersuchungen.

Wir danken Prof. Dr. E. Holler, Regensburg, für eine Probe teilweise gereinigter Phenylalanyl-tRNA-Synthetase aus E. coli sowie Fritz Benseler, Erika Graeser und Jörg Schischkoff für ihre engagierte Mitarbeit bei der Reinigung des Enzyms aus Neurospora crassa und bei der Synthese von N-Benzyl-L-phenylalanin.

Eingegangen am 30. Januar 1981 [A 356]

- [1] P. Ehrlich, Ansprache bei der Einweihung des Georg-Speyer-Hauses am 6. September 1906. Zitiert nach F. Himmelweit: The Collected Papers of Paul Ehrlich. Vol. 3: Chemotherapy. Pergamon Press, New York 1960.
- [2] H. Bechhold, P. Ehrlich, Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Zitatquelle vgl. [1].
- [3] Vgl. H. König, Angew. Chem. 92, 802 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 749 (1980).
- [4] J. R. Vane, Nature New Biol. 231, 232 (1971).
- [5] G. Roth, N. Stanford, P. Majerus, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 3073 (1975).
- [6] E. Wiekert: Pharma-Dialog 54, Arzneimittelforschung 1978, herausgeg. vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Frankfurt/M. 1978.
- [7] A. Albert: Selective Toxicity. Chapman und Hall, London 1973.
- [8] S. S. Cohen, Science 205, 964 (1979).
- [9] F. von der Haar, Naturwissenschaften 63, 519 (1976).
- [10] F. von der Haar, FEBS Lett. 79, 225 (1977).
- [11] G. L. Igloi, F. von der Haar, F. Cramer, Biochemistry 17, 3459 (1978).
- [12] F. von der Haar, F. Cramer, Biochemistry 15, 4131 (1976).
- [13] M. Yarus, Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 23, 195 (1979).
- [14] F. Cramer, F. von der Haar, G. L. Igloi in P. R. Schimmel, D. Söll, J. Abelson: Transfer RNA: Structure, Properties and Recognition. Cold Spring Harbor Laboratory 1979, S. 267.
- [15] F. Cramer, F. von der Haar, H.-J. Gabius, noch unveröffentlicht; Arbeiten mit E.-coli- und Hefe-Enzym: H.-J. Gabius, Diplomarbeit, Medizinische Hochschule Hannover 1980; Arbeiten mit Putenleber-Enzym: H.-J. Gabius, Teil der Dissertation, unveröffentlicht; Arbeiten mit Neurospora-crassa-Enzym: F. von der Haar, unveröffentlicht.
- [16] M. Sprinzl, H. Sternbach, F. von der Haar, F. Cramer, Eur. J. Biochem. 81, 579 (1977).
- [17] F. von der Haar in J. Augustyniak: Biological Implications of Protein-Nucleic Acid Interactions. Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1980, S. 325.
- [18] D. V. Santi, R. W. Webster, Jr., J. Med. Chem. 19, 1276 (1976).
- [19] D. V. Santi, P. V. Danenberg, Biochemistry 10, 4813 (1971).

Fortschritte der Organophosphorchemie ausgehend von Dichlor(methyl)phosphan

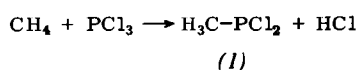
Von Klaus Weissermel, Hanß-Jerg Kleiner, Manfred Finke und Utz-Hellmuth Felcht^[*]

Professor Hans Herloff Inhoffen zum 75. Geburtstag gewidmet

Neben Phosphortrichlorid und Phosphan gewinnt Dichlor(methyl)phosphan als Ausgangsstoff für die Synthese von Organophosphorverbindungen zunehmend an Bedeutung. Es eröffnet einen leichten Zugang zu Phosphonsäure-, Phosphinsäure- und Phosphonigsäure-Derivaten sowie ihren Folgeprodukten. Das Synthese- und Anwendungspotential von Phosphororganika, die aus dem technisch hergestellten Dichlor(methyl)phosphan erhältlich sind, wird an zahlreichen Beispielen gezeigt.

1. Einleitung

Der Einstieg in die Phosphor-Kohlenstoff-Chemie setzt die Knüpfung mindestens einer Phosphor-Kohlenstoff-Bindung voraus. Hierfür bieten sich mehrere Möglichkeiten an. Im technischen Maßstab realisiert wurde die Umsetzung von Methan mit Phosphortrichlorid. Sie führt bei etwa 600 °C in der Gasphase und kurzen Verweilzeiten in glatter Reaktion zu Dichlor(methyl)phosphan (1)^[1].



[*] Prof. K. Weissermel, Dr. H.-J. Kleiner, Dr. M. Finke, Dr. U.-H. Felcht
Hoechst Aktiengesellschaft
Postfach 8003 20, D-6230 Frankfurt am Main 80

(1) ist eine farblose, unzersetzt destillierbare, aber extrem feuchtigkeitsempfindliche Flüssigkeit, die durch hohe Reaktivität gekennzeichnet ist. Es wurden zahlreiche Reaktionen dieses einfachen „Bausteins“ untersucht, die an ausgewählten Beispielen beschrieben werden.

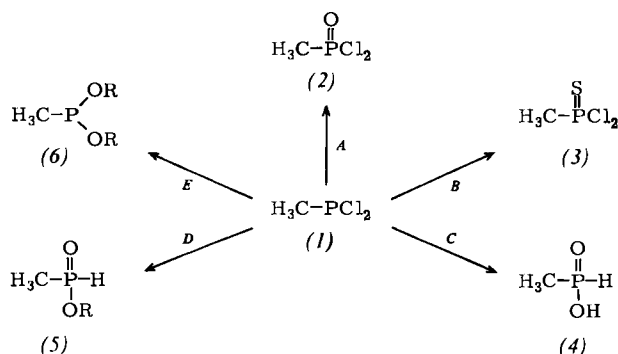
2. Umsetzungen des Dichlor(methyl)phosphans (1) und seiner wichtigsten Folgeprodukte

Bei optimierter Reaktionsführung ergeben die einfachen Umsetzungen hohe Ausbeuten.

Die wichtigsten Reaktionen von (1)^[2,3] sind schematisch in Abbildung 1 zusammengestellt. Die Oxidation von (1) führt direkt zu Methylphosphonsäuredichlorid (2)^[1]. Als Oxidationsmittel können Luftsauerstoff, Distickstofftetra-

oxid^[4] und auch Chlorschwefelsäure^[5] verwendet werden, wobei die letzte Methode besonders reine Produkte ergibt.

Mit elementarem Schwefel wird (1) unter Aluminiumchlorid-Katalyse zu Methylthiophosphonsäuredichlorid (3) umgesetzt^[1,6]. Mit überschüssigem Wasser reagiert (1) zu Methylphosphinsäure (4).



R = Alkyl

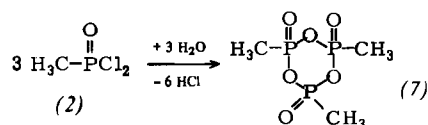
Abb. 1. Wichtige Umsetzungen des Dichlor(methyl)phosphans (1). A Oxidation; B Schwefelung; C Hydrolyse; D Alkoholys; E Alkoholys in Gegenwart einer Base.

Die Umsetzung von (1) mit Alkoholen im Überschuß führt ohne HCl-Fänger zu den Methylphosphinsäureestern (5). Beispielsweise erhält man in guten Ausbeuten den Isobutylester (5), $\text{R} = i\text{C}_4\text{H}_9$ ^[1]. Um eine Acidolyse von (5) → (4) zu verhindern, muß der während der Reaktion (1) → (5) freiwerdende Chlorwasserstoff im Stickstoffstrom entfernt werden^[7].

Im Gegensatz zu den Phosphinsäureestern (5) sind die Phosphonigsäurediester (6) in der Regel nur durch Alkoholys in Gegenwart von Basen oder anderen Säurefängern herstellbar. Als einfachste Methode hat sich die Umsetzung von (1) mit Alkoholen bei -40°C und anschließende Neutralisation des dabei gebildeten Chlorwasserstoffs mit Ammoniak erwiesen^[8]. Ein besonders geeignetes Verfahren zur Herstellung des häufig verwendeten Methylphosphonigsäurediethylesters (6), $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, besteht darin, (1) mit Ethanol bei 0°C und Dimethylanilin als Base in *n*-Pentan umzusetzen und das Reaktionsgemisch unter schonenden Bedingungen aufzuarbeiten^[9].

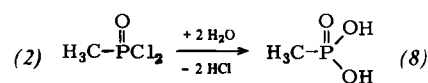
2.1. Umsetzungen des Methylphosphonsäuredichlorids (2)

Methylphosphonsäuredichlorid (2), ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung anderer Derivate dieser Säure, ist abgesehen von der Gewinnung aus (1) nur über mehrstufige Synthesen zugänglich. (2) reagiert beispielsweise mit Wasser im Molverhältnis 1:1 zum vermutlich als Trimer vorliegenden Methylphosphonsäureanhydrid (7)^[10].

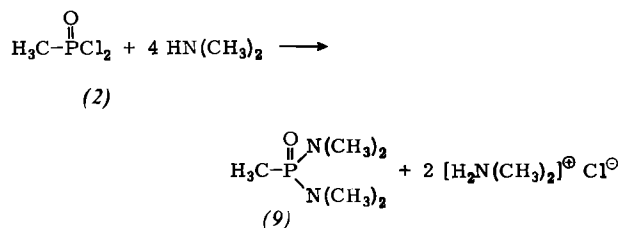


(7) läßt sich unzersetzt lagern und ist in aprotischen Solventen gut löslich. Es eignet sich z. B. als Kondensationsmittel für Peptidsynthesen^[11]. Mit Schwefelwasserstoff reagiert (2) ebenfalls glatt zum entsprechenden trimeren Methylthio-

phosphonsäureanhydrid^[12]. Die Totalhydrolyse von (2) führt erwartungsgemäß zur Methylphosphonsäure (8).



Aus (2) sind außerdem die Methylphosphonsäurebis(di-alkylamide) leicht zugänglich; von ihnen ist das Tetramethyl-Derivat (9) als aprotisches Lösungsmittel von Interesse.

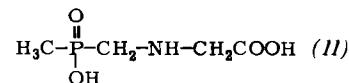
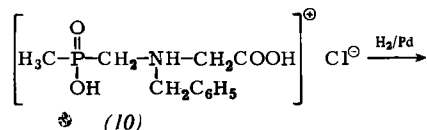
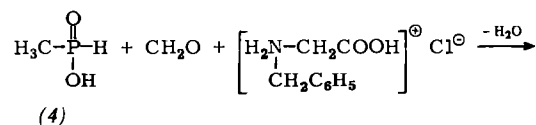


se. In seinen Anwendungsmöglichkeiten gleicht es Dimethylsulfoxid und Hexamethylphosphorsäuretrisamid. Wegen seiner relativ guten Beständigkeit gegen Alkali- und Erdalkalimetalle und seiner hohen Basizität eignet sich (9) besonders als Solvens für Umsetzungen mit Nucleophilien^[13].

Unter weiteren Reaktionen von (2) sei die Umsetzung mit aromatischen Grignard-Verbindungen zu Diaryl(methyl)phosphanoxiden erwähnt^[14].

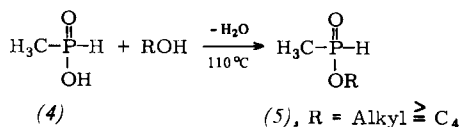
2.2. Umsetzungen der Methylphosphinsäure (4)

Bisher hat die Säure (4) nur wenig präparative Verwendung gefunden; sie dient jedoch als Zwischenprodukt. So kondensiert (4) beispielsweise in roher wäßriger Lösung, wie sie bei der Hydrolyse von (1) entsteht, mit *N*-Benzylglycinhydrochlorid und Formaldehyd in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure zum Phosphinsäure-Derivat (10)^[15].



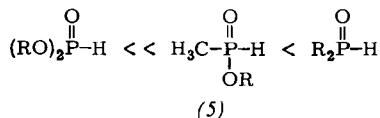
(10) läßt sich in 50proz. Ethanol mit Palladium/Aktivkohle zu *N*-[Hydroxy(methyl)phosphorylmethyl]glycin (11)^[15] hydrieren.

Die Säure (4) kann weiterhin mit längerketigen Alkoholen unter Verwendung von Toluol als Wasserschepper ohne nennenswerte Zersetzung in die Methylphosphinsäureester (5), $\text{R} \equiv \text{C}_4$, umgewandelt werden^[16].



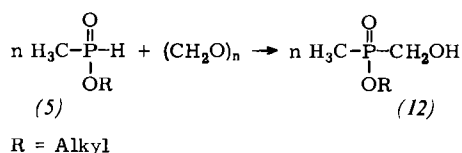
2.3. Umsetzungen der Methylphosphinsäureester (5)

Die Ester (5) sind aufgrund ihrer reaktionsfähigen P—H-Bindung als Zwischenprodukte von zentraler Bedeutung. Sie übertreffen in ihrer Reaktivität die Phosphonsäuredialkylester und kommen den sekundären Dialkylphosphanoxiden nahe.

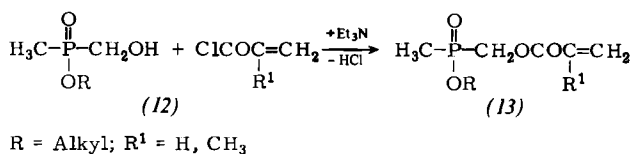


2.3.1. Anlagerung der Methylphosphinsäureester (5) an Formaldehyd

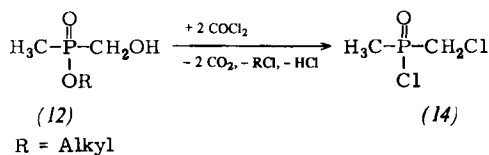
Im einfachsten Fall können die Ester (5) unkatalysiert bei 80–90 °C an Paraformaldehyd angelagert werden; dabei erhält man die Hydroxymethyl(methyl)phosphinsäureester (12)^[17].



Aus (12) und Acryl- oder Methacrylsäurechlorid entstehen wasserlösliche Phosphoryl-substituierte Acrylate (13)^[18], die als Comonomere geeignet sind.



Die Umsetzung von (12) mit Phosgen führt bei Raumtemperatur zu Chlormethyl(methyl)phosphinsäurechlorid (14)^[1, 19] (siehe auch Abschnitt 2.6).



2.3.2. Anlagerung der Methylphosphinsäureester (5) an Verbindungen mit nicht aktivierten Mehrfachbindungen

(5) kann sich an Verbindungen anlagern, die nicht aktivierte Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten. Einige typische Beispiele sind schematisch in Abbildung 2 aufgeführt.

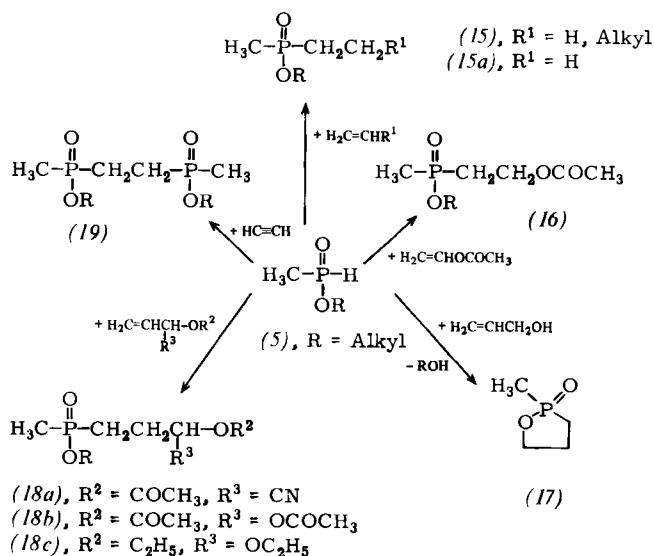


Abb. 2. Addition von (5) an Verbindungen mit nicht aktivierten Mehrfachbindungen.

Die Ester (5) reagieren in Gegenwart peroxidischer Katalysatoren bei etwa 150–170 °C mit α-Olefinen glatt zu Alkyl(methyl)phosphinsäureestern (15); die Umsetzung lässt sich auch durch UV-Bestrahlung katalysieren^[20].

Die radikalische Anlagerung von (5) an Vinylacetat führt – insbesondere wenn (5) im Überschuß angewendet wird – mit hohen Ausbeuten zu 2-Acetoxyethyl(methyl)phosphinsäureestern (16)^[21].

Analog verläuft die Umsetzung mit Allylalkohol. Unter intramolekularer Alkoholabspaltung wird direkt 2-Methyl-1,2-oxaphospholan-2-oxid (17) („Phoston“) gebildet^[22]. Polykondensate, die gleichzeitig entstehen, lassen sich bei hohen Temperaturen im Vakuum weitgehend zum monomeren Phoston rückspalten.

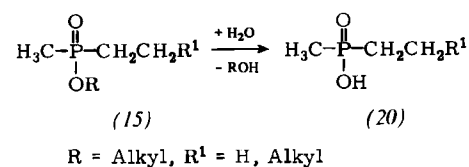
Die Additionsverbindung (18a) ist ein wichtiges Zwischenprodukt, das aus (5) und (1-Cyanallyl)acetat (Acrolein-cyanhydrinacetat) gewonnen wird^[23]. Ebenfalls in guten Ausbeuten addiert sich (5) an das entsprechende Diacetat bzw. Diethylacetal zu den Produkten (18b) bzw. (18c)^[24, 25].

Bei den hier erwähnten radikalischen Additionen von (5) wird das Phosphoratom nahezu ausschließlich mit dem wasserstoffreichsten Kohlenstoffatom der Doppelbindung verknüpft.

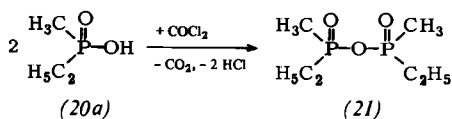
Die radikalische Anlagerung von (5) an Acetylen führt bei Normaldruck zu den P,P'-Ethylenbis(methylphosphinsäureestern) (19)^[26].

Alkyl(methyl)phosphinsäureester (15) und Folgeprodukte

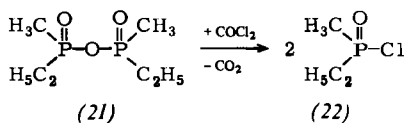
Die Hydrolyse der Phosphinsäureester (15) führt bei 160–200 °C zu den Phosphinsäuren (20)^[27].



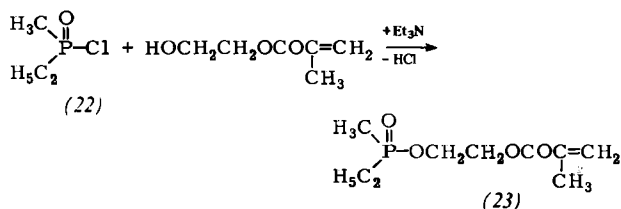
Im einfachsten Fall erhält man Ethyl(methyl)phosphinsäure (20a)^[1], die mit Phosgen im Molverhältnis 2:1 nahezu quantitativ das Phosphinsäureanhydrid (21) ergibt^[1, 28].



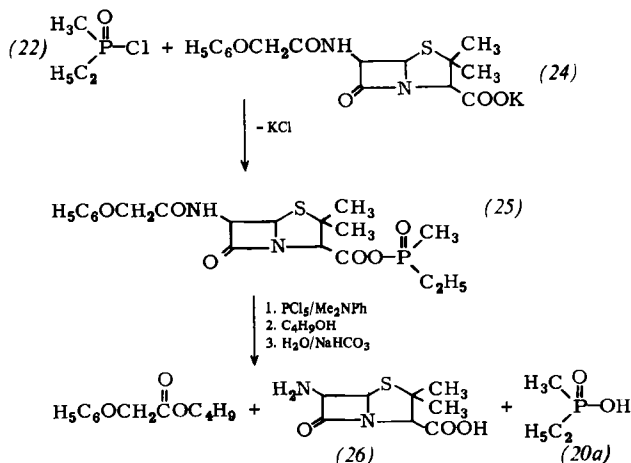
Leicht zugänglich ist aus dem Anhydrid (21), wiederum durch Umsetzung mit Phosgen, das Ethyl(methyl)phosphinsäurechlorid (22)^[11].



Alkyl(methyl)phosphinsäurechloride sind als monofunktionelle Phosphorylchloride wertvolle Zwischenprodukte. So erhält man aus (22) und (2-Hydroxyethyl)methacrylat das Methacrylat (23), das in seinen Eigenschaften dem ebenfalls phosphorhaltigen Acrylat (13) nahekommt.



Die Alkyl(methyl)phosphinsäurechloride bereichern daneben das Arsenal an Schutzgruppenreagentien. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: Aus (22) und Penicillin-V-Kalium (24) kann man das gemischte Anhydrid (25) erzeugen.

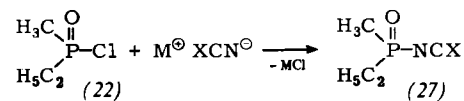


Anschließend wird die Carbonsäureamidgruppe der Seitenkette mit Phosphorpentachlorid bei etwa 0°C in das Imidchlorid umgewandelt, wobei die Anhydridfunktion als Schutzgruppe erhalten bleibt. Durch Zusatz von Butanol erhält man den Iminoester, der sich glatt zur 6-Aminopenicillinsäure (26), einem wichtigen Baustein für Antibiotica-Partialsynthesen, hydrolysieren läßt^[29].

Auch zur Herstellung reiner Cephalosporin-Derivate können Phosphinsäurechloride verwendet werden^[30].

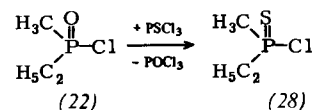
Von Interesse ist unter zahlreichen weiteren Reaktionsmöglichkeiten von (22) die Umsetzung mit Cyanaten und Thiocyanaten. Sie führt zu den sehr reaktionsfähigen Phos-

phinsäure-Derivaten (27)^[31], die ebenfalls Eingang in Stoffsynthesen und -modifikationen gefunden haben^[32].



M = Ag, Na, NH₄; X = O, S

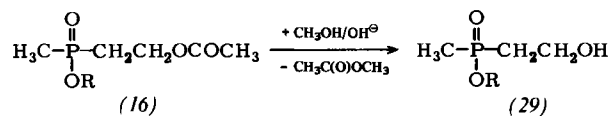
Ethyl(methyl)thiophosphinsäurechlorid (28) entsteht durch Umsetzung von (22) mit Thiophosphorylchlorid bei etwa 160°C^[33].



Methylthiophosphinsäurechloride eignen sich als Edukte für die Herstellung von Methylthiophosphinsäuren, die gut kristallisierende, teils tiefarbige und thermisch häufig außerordentlich beständige Metallkomplexe bilden^[34].

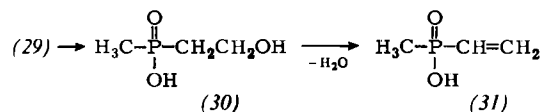
2-Acetoxyethyl(methyl)phosphinsäureester (16) und Folgeprodukte

Durch Umesterung von (16) mit Alkoholen, vorzugsweise in Gegenwart von Basen, entstehen in nahezu quantitativer Ausbeute die 2-Hydroxyethyl(methyl)phosphinsäureester (29)^[35].



R = Alkyl

Die Alkohole (29) eröffnen den einfachsten Zugang zur Methyl(vinyl)phosphinsäure (31), und zwar durch Hydrolyse zur 2-Hydroxyethyl(methyl)phosphinsäure (30) und deren anschließende Dehydratisierung im Vakuum^[36].



Phoston (17) und Folgeprodukte

Als „Lacton“ der 3-Hydroxypropyl(methyl)phosphinsäure stehen Phoston (17) zahlreiche Reaktionsmöglichkeiten offen. Abbildung 3 zeigt Beispiele.

Mit Alkoholen reagiert (17) in Gegenwart katalytischer Mengen der entsprechenden Alkoholate unter Oligoaddition zu den Addukten (32)^[37]. Aliphatische Amine bilden mit (17) die inneren Salze (33)^[38]. Je nach Molverhältnis sind aus (17) und Anilinen 3-Anilinopropyl(methyl)phosphinsäuren (34) oder die entsprechenden N,N-disubstituierten Verbindungen (35) in guten Ausbeuten herstellbar^[39].

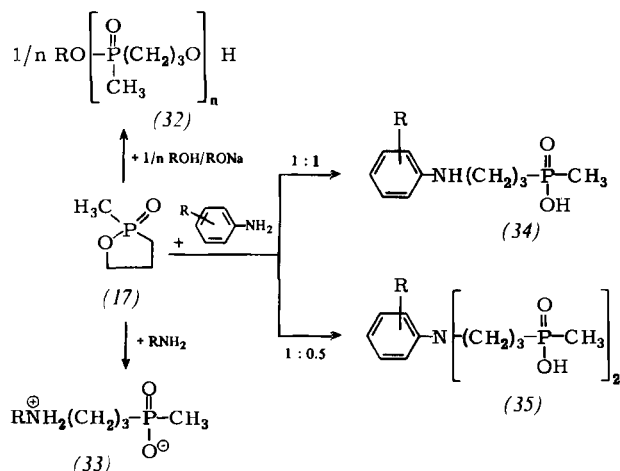
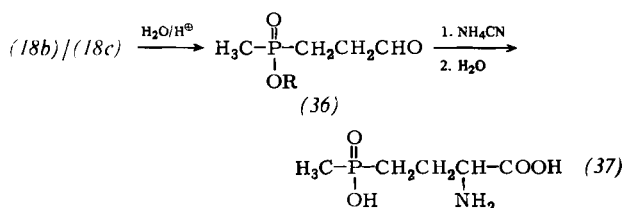


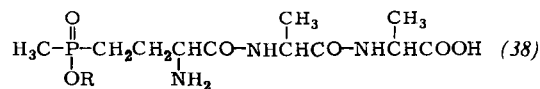
Abb. 3. Umsetzungen mit Phoston (17).

2-Formylethyl(methyl)phosphinsäureester (36) und Folgeprodukte

Die Ester (18b) und (18c) lassen sich sauer zu den 2-Formylethyl(methyl)phosphinsäureestern (36) hydrolysieren^[24,25]. Aus (36) wird durch Strecker-Synthese und anschließende Hydrolyse die 2-Amino-4-[hydroxy(methyl)phosphoryl]buttersäure (37) gewonnen^[25].



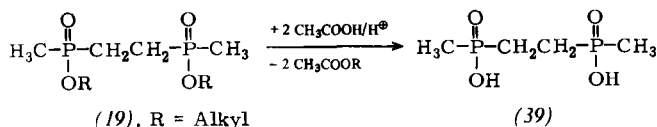
Die Aminosäure (37), die auch als „Phosphinothricin“ bezeichnet wird, ist das erste in der Natur gefundene Phosphinsäure-Derivat; es wurde als Tripeptid (38) von Bayer et al.^[40] aus Kulturfiltraten von *Streptomyces*-Arten isoliert^[41].



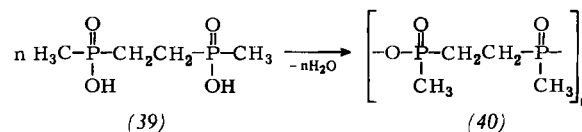
Für die Synthese des Phosphinothricins (37) bietet sich der Weg über das Cyanhydrin (18a) an.

P,P'-Ethylenbis(methylphosphinsäureester) (19) und Folgeprodukte

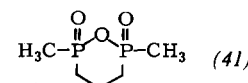
Die Spaltung des Esters (19) mit Essigsäure in Gegenwart saurer Katalysatoren, bevorzugt Schwefelsäure, führt bei ca. 140 °C glatt zur P,P'-Ethylenbis(methylphosphinsäure) (39), Fp = 190–191 °C^[42]. Dieses Verfahren eignet sich allgemein zur Herstellung hochschmelzender Phosphinsäuren, die in heißem Eisessig leicht, in kaltem schwer löslich sind.



Bei 300–320 °C/1.3 mbar läßt sich (39) zum oligomeren Anhydrid (40) dehydratisieren. Vermutlich tritt intermediär ein Monomer mit fünfgliedrigem Ring auf [vgl. (41)], das abdestilliert und in der Vorlage polykondensiert^[43].



Das aus P,P'-Trimethylenbis(methylphosphinsäure) analog bei 250 °C herstellbare Anhydrid (41) ist dagegen monomer und liegt als Sechsring vor (Kp = 163 °C/0.3 Torr, Fp = 122–130 °C)^[43].



2.3.3. Anlagerung der Methylphosphinsäureester (5) an Verbindungen mit aktivierten Doppelbindungen

Der Ester (5) addiert sich an Verbindungen mit aktivierten Doppelbindungen; in Gegenwart von Basen entstehen derivatisierte Phosphinsäureester. Als ungesättigte Verbindungen eignen sich unter anderem Ester^[44,45], Amide^[46] oder Nitrile α,β-ungesättigter Carbonsäuren. Einige ausgewählte Umsetzungen sind in Abbildung 4 zusammengestellt.

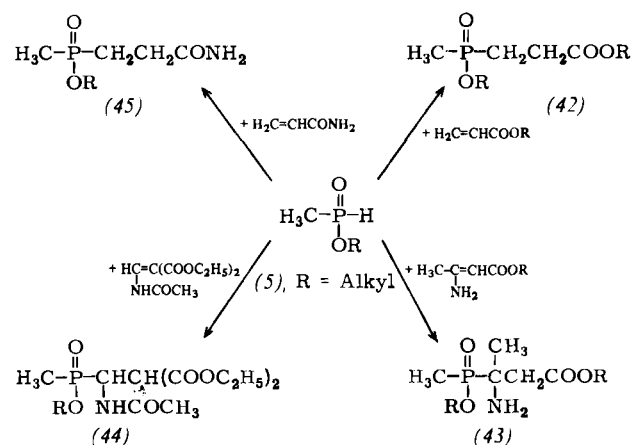
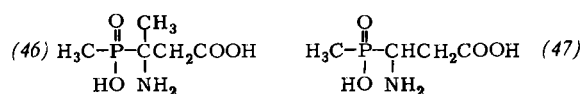


Abb. 4. Addition von (5) an Verbindungen mit aktivierten Doppelbindungen.

Bei Hydrolyse von (43)^[44] oder Hydrolyse und Decarboxylierung von (44)^[45] resultieren die Aminosäuren (46) bzw. (47).



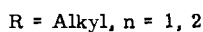
2.4. Umsetzungen der Methylphosphonigsäurediester (6)

2.4.1. Arbusov-Reaktionen mit Methylphosphonigsäurediestern (6)

Die Diester (6) sind in Arbusov-Reaktionen reaktionsfähiger als Trialkylphosphite. Einige ausgewählte Umsetzungen gibt Abbildung 5 wieder.



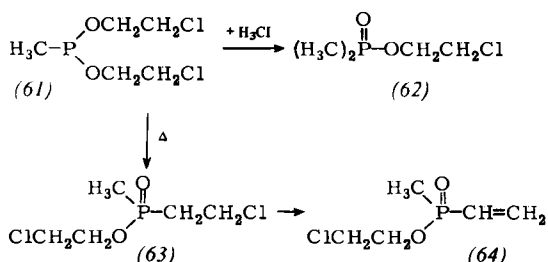
Die phosphorhaltigen Aminosäuren (54) sind wie (37) durch Strecker-Synthese herzustellen^[44].



R = Alkyl

261

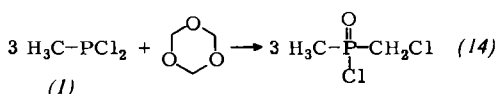
(61) reagiert mit Methyljodid bereits bei 30 °C zu Dimethylphosphinsäure-2-chlorethylester (62) und ermöglicht so einen Einstieg in die Chemie der Dimethylphosphoryloxy-Verbindungen^[55].



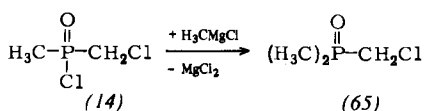
Bei 160 °C lagert sich (61) zum Phosphinsäureester (63) um, der bei 80 °C in Gegenwart von Triethylamin (Molverhältnis 1:1) HCl eliminiert. Dabei entsteht der Methyl(vinyl)phosphinsäureester (64)^[55,56].

2.6. Umsetzung des Dichlor(methyl)phosphans (1) mit Trioxan

Die grundsätzlich bereits bekannte Reaktion von (1) mit Paraformaldehyd ergibt Chlormethyl(methyl)phosphinsäurechlorid (14) in 70% Ausbeute^[57]. (14) läßt sich auch aus (1) und Trioxan in Gegenwart von Lewis-Säuren als Katalysatoren vorteilhaft im Chlorwasserstoffstrom bei 130–150 °C in fast quantitativer Ausbeute erhalten^[58] (siehe auch Abschnitt 2.3.1).



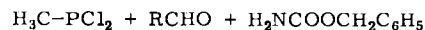
Das Phosphinsäurechlorid (14) ist durch Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumchlorid in Chlormethyl(dimethyl)phosphanoxid (65)^[11] umzuwandeln^[59].



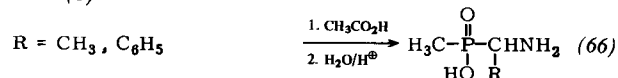
Die Einführung der tertiären Phosphanoxidgruppe über (65) in stark hydrophobe Spezies kann deren Wasserlöslichkeit außerordentlich stark erhöhen.

2.7. Umsetzung des Dichlor(methyl)phosphans (1) mit Aldehyden und Carbamaten oder mit Schiff-Basen

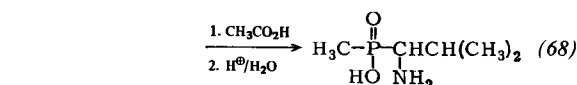
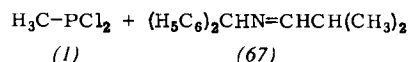
Die Herstellung von 1-Aminoalkyl(methyl)phosphinsäuren gelingt direkt durch Kondensation von (1) mit Aldehyden in Gegenwart von Carbamaten. Wird z. B. ein Gemisch von (1), Benzylcarbamate und Acetaldehyd oder Benzaldehyd in Eisessig erwärmt und anschließend mit wäßriger Salzsäure hydrolysiert, so erhält man in 50–60% Ausbeute die 1-Aminoalkyl(methyl)phosphinsäure (66)^[60].



(1)

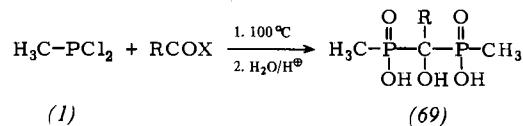


Derartige Phosphinsäuren werden auch durch Reaktion von (1) mit Schiff-Basen in Eisessig und nachfolgende Hydrolyse erhalten. So gewinnt man z. B. durch Umsetzung von (1) mit (67) und anschließende Acidolyse 1-Amino-2-methylpropyl(methyl)phosphinsäure (68)^[61].



2.8. Umsetzung des Dichlor(methyl)phosphans (1) mit aliphatischen Carbonsäuren

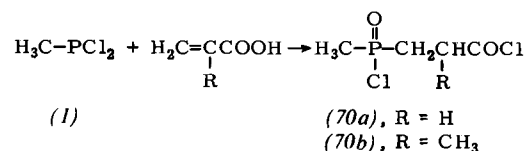
Dichlor(methyl)phosphan (1) reagiert mit aliphatischen Carbonsäuren – im einfachsten Fall mit Eisessig – sowie mit deren Anhydriden und Chloriden; die Hydrolyse der Primärprodukte führt zu Derivaten der P,P'-(α-Hydroxyalkylen)-bis(methylphosphinsäure) (69)^[62].



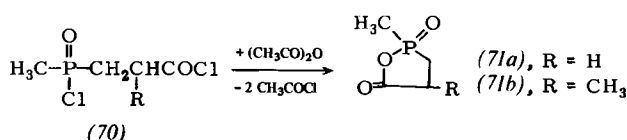
R = Alkyl, X = OH, Halogen, RCOO

Verbindungen vom Typ (69) weisen im Gegensatz zu den entsprechenden Bisphosphonsäuren in wäßrigen Systemen keine nennenswerten komplexbildenden Eigenschaften auf.

Acrylsäure reagiert mit (1) in stark exothermer Reaktion zu 3-[Chloro(methyl)phosphoryl]propionsäurechlorid (70a)^[63,64]. Analog verläuft die Umsetzung mit Methacrylsäure zu (70b).



Wird die Reaktion kontinuierlich bei 50–60 °C durchgeführt, so entstehen die Dichloride (70) in nahezu quantitativer Ausbeute^[63]. Sie werden mit Essigsäureanhydrid glatt zu den 1,2-Oxaphospholan-5-on-2-oxiden (71)^[11] cyclisiert^[63,64].



Zahlreiche Umsetzungen der Phospholane (71) (Abb. 6) verlaufen unter Ringöffnung. Mit Wasser werden so die Phosphinsäuren (72) und mit Alkoholen wie Ethanol die

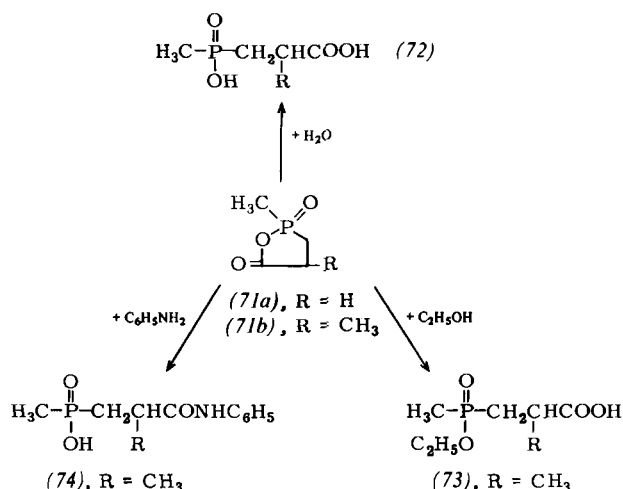
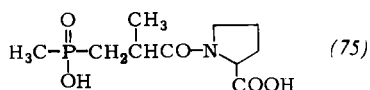
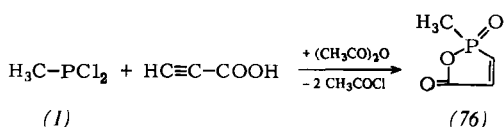


Abb. 6. Umsetzungen mit Phospholanen (71).

Phosphinsäureester (73) erhalten; mit aliphatischen und aromatischen Aminen gelangt man zu Carbonsäureamiden, z. B. (74)^[64], oder mit L-Prolinestern nach geeigneter Aufarbeitung zu (75)^[66].



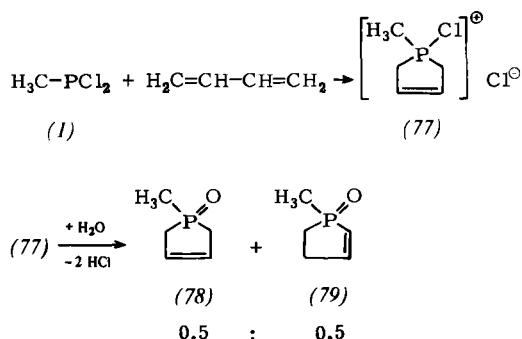
(1) bildet mit Propiolsäure in heftiger Reaktion ein Phosphinsäure-Derivat, das mit Essigsäureanhydrid zum 2-Methyl- Δ^3 -1,2-oxaphospholen-5-on-2-oxid (76) cyclisiert^[64].



Bei der Umsetzung von (1) mit *cis*-3-Chloracrylsäure^[67] oder noch besser 2-Chloracrylsäure^[68] erhält man bei gleicher Aufarbeitung ebenfalls (76).

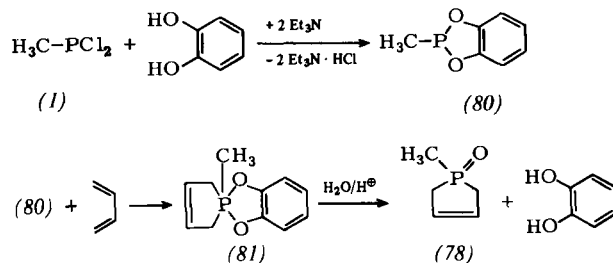
2.9. Umsetzung des Dichlor(methyl)phosphans (1) mit 1,3-Dienen

[1 + 4]-Cycloaddition von (1) an 1,3-Diene, z. B. Butadien, führt zum Phosphoniumsalz (77), das mit Wasser leicht in das Gemisch der 1-Methylphospholenoxide (78) und (79) umgewandelt wird^[69-74].

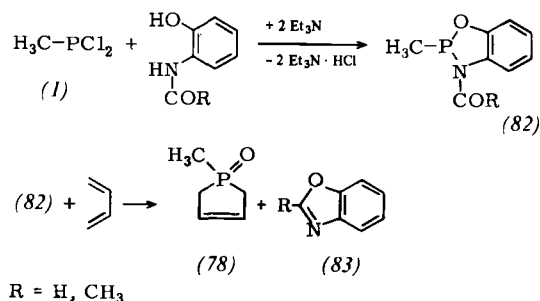


Die extrem langen Reaktionszeiten lassen sich durch Lösungsmittel wie Nitrobenzol, Carbonsäurechloride und besonders Phosphoroxidchlorid verkürzen^[75-78].

Zwei weitere Synthesen von (78) führen über Benzoxaphospholene. Das aus (1) und Brenzcatechin erhaltliche Benzodioxaphospholen (80) cyclisiert mit Butadien zur Spiroverbindung (81), die nur sehr langsam zu (78) hydrolysiert^[79].

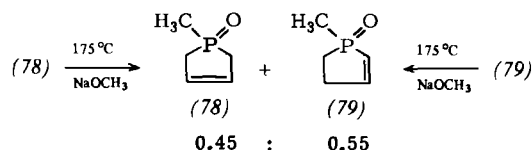


Bei der Umsetzung von (1) mit 2-(Acylamino)phenolen erhält man in fast quantitativer Ausbeute die isolierbaren Benzoxazaphospholene (82)^[80], die mit Butadien direkt zu (78) und den 1,3-Benzoxazolen (83) reagieren^[81]. Die Verbindun-



gen (83) lassen sich leicht wieder zu den 2-(Acylamino)phenolen spalten. In beiden Synthesen entsteht (78) nahezu isomerenfrei.

Gezielte Isomerisierung von (78) oder (79) gelingt durch katalytische Mengen von Alkalimetallalkoholat oberhalb 150 °C. Dabei wird stets das Verhältnis 45:55 von (78) zu (79) erreicht, gleichgültig, ob man von (78) oder (79) ausgeht.



2.9.1. Umsetzungen des 1-Methyl-3-phospholen-1-oxids (78)

(78), aber auch (79) können mit zahlreichen Partnern reagieren. In Abbildung 7 sind Umsetzungen von (78) zusammengestellt.

Die Anlagerung von Alkoholen führt zu 3-Alkoxyphospholan-1-oxiden (84), wobei gute Ausbeuten nur durch Zusatz von Alkalimetallalkoholat (Molverhältnis nahezu 1:1) erzielt werden^[82].

Mit Wasserstoffperoxid reagiert (78) in Gegenwart von Osmiumtetroxid zum 1-Methyl-3,4-phospholandi-1-oxid (85)^[83].

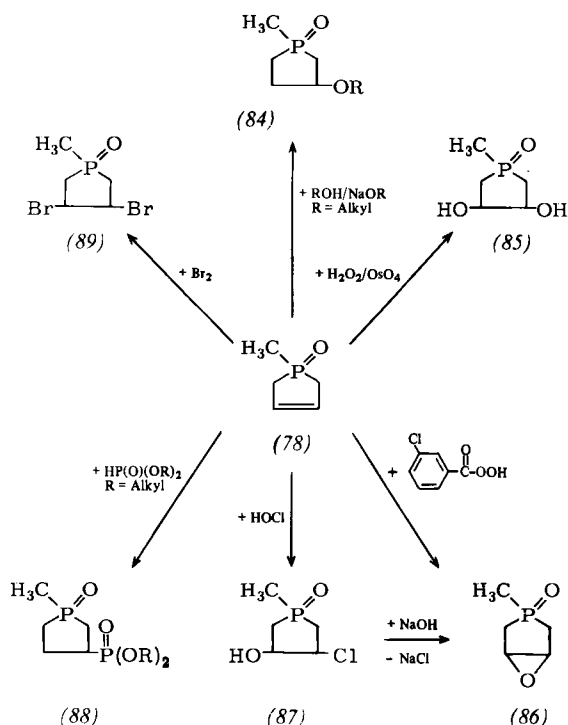
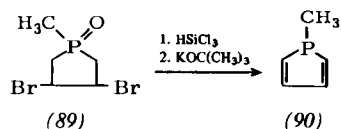


Abb. 7. Umsetzungen des 1-Methyl-phospholen-1-oxids (78).

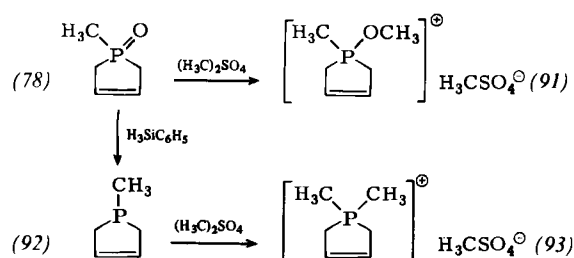
Das Epoxid (86) ist entweder durch Umsetzung von (78) mit *m*-Chlorperbenzoesäure oder – vorteilhafter – über das isolierbare 3-Chlor-1-methyl-4-phospholanol-1-oxid (87) zugänglich^[84].

Phosphonsäurediester addieren sich in Gegenwart von Radikalbildnern an die Doppelbindung von (78) oder (79) unter Entstehung der Ester (88)^[85].

(78) läßt sich zu 3,4-Dibrom-1-methylphospholan-1-oxid (89) bromieren; dessen Reduktion mit Trichlorsilan und nachfolgende Dehydrobromierung mit Kalium-*tert*-butylalkoholat ergibt 1-Methylphosphol (90). Spektroskopische Daten und Reaktivität von (90) weisen auf seinen aromatischen Charakter hin^[86].



(78) und (79) werden leicht mit Alkylierungsmitteln quaternisiert; so erhält man mit Dimethylsulfat das Phosphoniumsalz (91). Die Phospholenoxide (78) und (79) lassen sich mit Organosiliciumverbindungen zum Phospholen (92) reduzieren, das zum Phosphoniumsalz (93) quaternisiert werden kann^[87].



3. Anwendungsbereiche

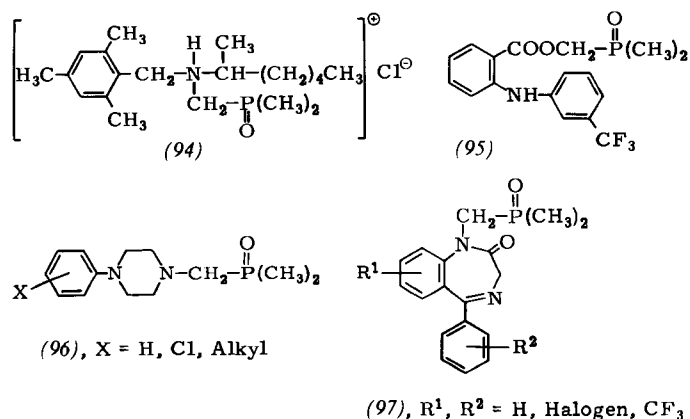
3.1. Biocid wirksame Verbindungen

Methylphosphonsäuredichlorid (2) und insbesondere Methylthiophosphonsäuredichlorid (3) sind wegen ihrer phosphorylierenden Eigenschaften wertvolle Vorprodukte zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln mit biociden Eigenschaften^[88-90]. Das vielseitig nutzbare Synthesepotential dieser Säuredichloride wird ergänzt durch die Alkyl(methyl)phosphinsäurechloride und ihre Thioanaloge, z. B. Ethyl(methyl)- (22) und Chlormethyl(methyl)phosphinsäurechlorid (14) oder auch Ethyl(methyl)thiophosphinsäurechlorid (28)^[91].

Einzelne Phosphinsäure-Derivate haben biociden Charakter. Phosphinothricin (37), aber auch dessen Tripeptide (38) eignen sich z. B. als Herbizide^[92, 93]. Kondensationsprodukte der α -Aminoalkyl(methyl)phosphinsäuren (55), (66) und (68) mit einem oder mehreren Alaninresten zeigen herbicide und Pflanzenwachstum-regulierende Wirkung^[61].

3.2. Pharmakologisch wirksame Verbindungen

Ausgehend von Chlormethyl(dimethyl)phosphanoxid (65) lassen sich Phosphanoxide mit pharmakologischer Wirksamkeit herstellen. Die Einführung der Phosphanoxidgruppe in an sich bekannte Wirkstoffsysteme verbessert häufig die Löslichkeit; die pharmakologische Aktivität bleibt dabei erhalten. (94) ist ein Antihistaminicum^[94, 95], (95) hat Bedeutung als Analgeticum^[96], und die Phosphanoxide (96) eignen sich als Hypotonica^[97].



Die Benzodiazepine (97) sind gute Einschlafmittel („Sleep-inducer“) mit tranquillisierenden Eigenschaften^[98]; weitere 1,4-Benzodiazepine mit Dimethylphosphorylgruppen sind in diesem Zusammenhang geprüft worden^[99]. Bemerkenswert ist die ausgezeichnete Wasserlöslichkeit der Phosphanoxide (97); die sonstigen Benzodiazepin-Derivate sind in Wasser weit weniger löslich. – Das Phosphinsäure-Derivat (75) erwies sich als Wirkstoff mit hypotensiven Eigenschaften^[66].

3.3. Flammhemmend wirkende Verbindungen

Die an sich bekannte Wirksamkeit zahlreicher organischer Phosphorverbindungen als Mittel zur Flammhemmung erstreckt sich auch auf Phosphinsäure-Derivate und tertiäre Phosphanoxide. Während Phosphonsäure-Derivate für die

flammmhemmende Ausrüstung von Cellulosegeweben besonders geeignet sind, haben sich diese Phosphorverbindungen für Polymerisate und Polykondensate als hochwirksam erwiesen. Sie können auf unterschiedliche Weise angewendet werden:

a) *Einbau in die Polymerkette*: Durch Einkondensation des Oxaphospholan-Derivats (71a) in Polyethylenglycolterephthalate werden Polyester gewonnen, die durch eine gute permanente Flammmhemmung gekennzeichnet sind und sich zu schwer entflammaren Fasern und Fäden verarbeiten lassen^[100-102]. – Die Phosphorylacrylate (13) und (23) sind Monomere, die z. B. zur Terpolymerisation mit Vinylidenchlorid und Acrylnitril dienen können. Aus den so modifizierten Acrylnitril-Polymerisaten lassen sich schwer entflammare Fasern mit hohem Glanz und guter Lichtehtheit herstellen^[103-104].

b) *Verwendung als Additiv*: Phosphinsäuren und deren Salze sowie tertiäre Phosphanoxide eignen sich wegen ihrer Hydrolyse- und Thermostabilität im besonderen Maße als Additive für Polymere. So sind die Alkalimetallsalze einfacher Phosphinsäuren wie (20a) oder (39) als Additive zur Herstellung schwer entflammbarer Polyamidformmassen verwendbar^[105].

c) *Verwendung als flammmhemmende Textilhilfsmittel*: Textilien aus synthetischem Material können auch durch Imprägnierung mit phosphorhaltigen Verbindungen flammmhemmend werden. An diese Flammenschutz-Ausrüstungen werden sehr hohe Anforderungen gestellt; sie sollen das Eigenschaftsbild des textilen Gebildes, etwa den „Griff“, möglichst nicht nachteilig beeinflussen. Dafür geeignete wasserlösliche Produkte – z. B. das Oligoaddukt (32), $n=11$, ROH = Glycerin^[17] – erhält man durch Umsetzung des Phosbons (17) mit Alkoholen im Sinne einer Oligoaddition. Weiterhin können durch Reaktion der Oxaphospholan-Derivate (71) mit mehrwertigen Alkoholen und anschließende Ethoxylierung ebenfalls Polyaddukte mit ähnlichem Eigenschaftsbild gewonnen werden^[106]. Die bei diesen – technisch leicht durchführbaren – Verfahren entstehenden Produkte ergeben auf Synthesefasern nach Vernetzung mit „Methylolmelaminestern“ eine waschbeständige flammmhemmende Ausrüstung. Eine weitere Möglichkeit dazu besteht in der Einwirkung einer Mischung aus den wasserlöslichen Phosphorylacrylaten (13) oder (23) und *N*-(Hydroxymethyl)acrylamid auf Textilgut in Gegenwart von Radikalbildnern. Dabei kann auf die „Methylolmelaminester“ ganz verzichtet werden^[107].

3.4. Metallextraktionsmittel

Wasserunlösliche Phosphinsäureester (15), z. B. Methyl(octyl)phosphinsäure-isobutylester, sind Extraktionsmittel für Metalle. Sie wurden z. B. für die Abtrennung von Zink-Ionen aus wäßrigen $ZnCl_2/CdCl_2$ -Lösungen^[108], aber auch als Zusatzstoffe bei der Uran(VI)-Extraktion^[109] vorgeschlagen.

3.5. Weitere Anwendungsgebiete

Die Phospholenoxide (78) und (79) sind als Katalysatoren für die Herstellung schwer entflammbarer Polyurethanschäume von technischem Interesse^[110-114].

Hexyl(methyl)- und Methyl(octyl)phosphinsäure zeichnen sich im alkalischen Bereich durch ein hervorragendes Netzvermögen aus; sie sind daher für die Herstellung von Mercerisierlösungen geeignet^[115].

P,P'-Ethylenbis(methylphosphinsäure) (39) verbessert als Additiv die Wärme- und Lichtstabilität von Polyolefinen^[116].

4. Ausblick

Die intensive Bearbeitung phosphororganischer Verbindungen, auch im Hinblick auf ihre Herstellung im technischen Maßstab, läßt für die Zukunft ihre vermehrte Anwendung auf zahlreichen Gebieten erwarten. Dabei können Phosphororganika sowohl wichtige Vor- und Zwischenprodukte als auch Endprodukte sein. Ihre außerordentliche Reaktionsvielfalt erklärt sich neben mancher Eigengesetzmäßigkeit aus der Fähigkeit des Phosphors, in mehreren Oxidationsstufen aufzutreten. Diese Möglichkeit auch in der organischen Chemie umfassender als bisher zu nutzen, ist Anreiz und Herausforderung zugleich.

Eingegangen am 12. Januar 1981 [A 353]

- [1] Verkaufsprodukt Phosphororganische Chemikalien Hoechst.
- [2] H. Staendeke, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* 85, 973 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12, 877 (1973).
- [3] H. Harnisch, *Angew. Chem.* 88, 517 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 468 (1976).
- [4] J. Deweerdt, *Fr. Pat.* 2093256 (1970), *État Français*.
- [5] J. Große, Hoechst AG, noch unveröffentlicht.
- [6] J. Longatte, R. Charles, J. Deweerdt, *Fr. Pat.* 2064774 (1969), *État Français*.
- [7] K. Gehrman, E. Lohmar, A. Ohorodnik, H. Staendeke, P. Stutzke, DOS 2415757 (1974), Hoechst AG; E. Lohmar, H. Staendeke, DOS 2519192 (1975), Hoechst AG.
- [8] B. M. Gladstein, L. N. Shitov, *Zh. Obshch. Khim.* 39, 1951 (1969).
- [9] J. A. Miles, T. M. Balthazor, H. L. Nufer, M. T. Beeny, *Org. Prep. Proced. Int.* 11, 11 (1979).
- [10] O. N. Grishina, M. A. Andreev, E. E. Sidorova, *Zh. Obshch. Khim.* 46, 1487 (1976).
- [11] H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* 92, 129 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 133 (1980).
- [12] L. Maier, *Phosphorus* 1975, 253.
- [13] H. Liebig, *Chem.-Ztg.* 95, 301 (1971).
- [14] E. L. Sukman, DOS 2743848 (1977), M & T Chemicals Inc.
- [15] L. Maier, EP-OS 0000767 (1978), Ciba-Geigy AG.
- [16] W. Dürsch, Hoechst AG, unveröffentlicht.
- [17] H.-J. Kleiner, H. Staendeke, DAS 2226406 (1972), Hoechst AG.
- [18] H.-J. Kleiner, DOS 2449466 (1974), Hoechst AG.
- [19] H.-J. Kleiner, DBP 2259241 (1972), Hoechst AG.
- [20] H.-J. Kleiner, F. Landauer, DOS 2100779 (1971), Hoechst AG.
- [21] M. Finke, H.-J. Kleiner, DAS 2127821 (1971), Hoechst AG; M. Finke, H.-J. Kleiner, S. Rösinger, DOS 2208757 (1972), Hoechst AG.
- [22] M. Finke, H.-J. Kleiner, DOS 2363852 (1973), Hoechst AG.
- [23] M. Finke, R. Mündnich, DOS 2849003 (1978), Hoechst AG.
- [24] H.-D. Block, DOS 2516341 (1975), Bayer AG; H.-D. Block, DOS 2516343 (1975), Bayer AG.
- [25] E. Gruszecka, M. Soroka, P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* 53, 937 (1979).
- [26] H.-J. Kleiner, W. Rupp, DAS 2302523 (1973), Hoechst AG.
- [27] H.-J. Kleiner, DBP 2441783 (1974), Hoechst AG; W. Dürsch, H.-J. Kleiner, H.-D. Thamm, DBP 2441878 (1974), Hoechst AG.
- [28] M. Finke, H.-J. Kleiner, DBP 2129583 (1971), Hoechst AG.
- [29] D. Bormann, W. Schmitt, M. Schorr, DOS 2222094 (1972), Hoechst AG.
- [30] W. H. W. Lunn, US-Pat. 3980644 (1973), Eli Lilly and Co.
- [31] G. Tomaschewski, A. Otto, D. Zanke, *Arch. Pharm.* 301, 520 (1968).
- [32] J. K. van der Drift, C. A. Bruynes, DOS 2405894 (1974), Gist-Brocades N.V.
- [33] M. Finke, H.-D. Thamm, DOS 26233845 (1976), Hoechst AG.
- [34] W. Kuchen, H. Hertel, *Angew. Chem.* 81, 127 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 89 (1969).
- [35] H.-D. Block, R. Schliebs, DOS 2313355 (1973), Bayer AG; M. Finke, H.-J. Kleiner, DAS 2335852 (1973), Hoechst AG.
- [36] H.-J. Kleiner, DAS 2344332 (1973), Hoechst AG.
- [37] W. Dürsch, H.-J. Kleiner, F. Linke, DOS 2841941 (1978), Hoechst AG.
- [38] W. Herwig, DOS 2440239 (1974), Hoechst AG.
- [39] H.-J. Kleiner, *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 324.

- [40] E. Bayer, K. H. Gugel, K. Hägele, H. Hagenmaier, S. Jessipow, W. A. König, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* 55, 224 (1972).
- [41] T. Niida, S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Shomura, Y. Kondo, Y. Ogawa, H. Watanabe, Y. Sekizawa, T. Watanabe, H. Igarashi, DBP 2236599 (1972), Meiji Seika Kaisha Ltd.
- [42] H.-J. Kleiner, H.-D. Thamm, DOS 2719385 (1977), Hoechst AG.
- [43] W. Dürsch, H.-J. Kleiner, EP-OS 0004323 (1978), Hoechst AG.
- [44] E. Gruszecka, M. Soroka, P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* 53, 2327 (1979).
- [45] M. Soroka, P. Mastalerz, *Rocz. Chem.* 50, 661 (1976).
- [46] C. Beermann, M. Reuter, DBP 1946574 (1969), Hoechst AG.
- [47] B. P. Block, G. H. Dahl, US-Pat. 3403176 (1966), Pennsalt Chemicals Corp.
- [48] B. P. Block, J. P. King, I. C. Popoff, *Inorg. Chem.* 4, 198 (1965).
- [49] O. Yasuaki, S. Inouye, H. Yamashina, T. Niida, Meiji Seika, *Kenkyu Nempo* 1976, 22; *Chem. Abstr.* 86, 155917d (1977).
- [50] P. Tavs, *Chem. Ber.* 103, 2428 (1970).
- [51] G. Arend, H.-D. Block, DOS 2601467, Bayer AG.
- [52] T. Tsuruoka, A. Suzuki, K. Tachibana, K. Mizutani, Y. Sekizawa, S. Inouye, T. Takematsu, EP-OS 0009022 (1978), Meiji Seika Kaisha Ltd.
- [53] R. Mündnich, Hoechst AG, unveröffentlicht.
- [54] R. Schliebs, DBP 1768503 (1968), Bayer AG.
- [55] I. A. Rogacheva, E. I. Gefter, *Zh. Obshch. Khim.* 41, 2634 (1971).
- [56] H. Gross, Th. Gnauk, *J. Prakt. Chem.* 318, 157 (1976).
- [57] L. C. D. Groenweghe, J. H. Payne, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1811 (1961).
- [58] H. Neumaier, EP-OS 0005502 (1979), Hoechst AG.
- [59] H.-J. Kleiner, H. Neumaier, H.-D. Thamm, Hoechst AG, unveröffentlicht.
- [60] J. Oleksyszyn, R. Tyka, P. Mastalerz, *Synthesis* 1978, 479.
- [61] W. Hoyle, R. Vogel, EP-OS 0010067 (1979), Ciba-Geigy AG.
- [62] H. W. Kranz, K.-H. Worms, DOS 2153998 (1971), Henkel & Cie GmbH.
- [63] V. K. Khairullin, T. I. Sobčuk, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* 37, 710 (1967).
- [64] V. K. Khairullin, R. M. Kondrat'eva, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* 38, 288 (1968).
- [65] E. Lohmar, K. Gehrman, A. Ohorodnik, P. Stutzke, DBP 2529731 (1975), Hoechst AG.
- [66] E. W. Petrillo, DOS 2942781 (1979), E. R. Squibb & Sons.
- [67] A. N. Pudovik, G. V. Dimitrieva, N. P. Anoshina, T. A. Zyablikova, V. K. Khairullin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1972, 1159.
- [68] E. Auer, A. Ohorodnik, DOS 2609126 (1976), Hoechst AG.
- [69] L. D. Quin, J. P. Gratz, R. E. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* 1965, 2187.
- [70] L. D. Quin, J. A. Caputo, *Chem. Commun.* 1968, 1463.
- [71] C. Symmes, L. D. Quin, *J. Org. Chem.* 41, 238 (1976).
- [72] L. D. Quin, E. D. Middlemas, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8370 (1977).
- [73] L. D. Quin, J. P. Gratz, T. P. Barket, *J. Org. Chem.* 33, 1034 (1968).
- [74] W. L. Orton, K. A. Mesch, L. D. Quin, *Phosphorus Sulfur* 1979, 349.
- [75] K. Moedritzer, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 5, 299 (1975).
- [76] K. Moedritzer, US-Pat. 3855186 (1972), Monsanto Co.
- [77] R. Schliebs, G. Jonas, DBP 2036173 (1970), Bayer AG.
- [78] H.-D. Block, R. Schliebs, DOS 2606682 (1976), Bayer AG.
- [79] N. A. Kurschakowa, N. A. Razumova, *Zh. Obshch. Khim.* 46, 1027 (1976).
- [80] U.-H. Felcht, EP-OS 0006220 (1979), Hoechst AG.
- [81] U.-H. Felcht, EP-OS 0006195 (1979), Hoechst AG.
- [82] H.-D. Block, DOS 2552319 (1975), Bayer AG.
- [83] R. Schliebs, H.-D. Block, DOS 2602646 (1976), Bayer AG.
- [84] F. Cavagna, U.-H. Felcht, E. F. Paulus, *Angew. Chem.* 92, 127 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 132 (1980).
- [85] R. Schliebs, H.-D. Block, DOS 2504333 (1975), Bayer AG.
- [86] L. D. Quin, J. G. Bryson, C. G. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3309 (1969).
- [87] K. Naumann, K. Sasse, K. Lürssen, DOS 2503210 (1975), Bayer AG.
- [88] F. Mauer, H.-J. Riebel, R. Schröder, J. Hamann, B. Homeyer, W. Behrenz, DOS 2702049 (1977), Bayer AG.
- [89] W. Sürrenberg, J. Hamann, B. Homeyer, DOS 2420069 (1974), Bayer AG.
- [90] F. O'Melia, US-Pat. 3911118 (1974), Dow Chemical Co.
- [91] L. Emmel, G. Stähler, DOS 2227683 (1972), Hoechst AG.
- [92] W. Rupp, M. Finke, H. Bieringer, P. Langlütke, DOS 2717440 (1977), Hoechst AG.
- [93] T. Takematsu, M. Konnai, T. Utsunomiya, T. Tsuruoka, S. Inouye, T. Watanabe, DOS 2848224 (1978), Meiji Seika Kaisha Ltd.
- [94] A. Söder, R.-O. Weber, I. von Boksay, V. Bollmann, DBP 2411406 (1974), Hoechst AG.
- [95] A. Söder, R.-O. Weber, I. von Boksay, V. Bollmann, DBP 2428625 (1974), Hoechst AG.
- [96] A. Söder, K. Perrey, DBP 2505415 (1975), Hoechst AG.
- [97] E. J. Glankowski, J. T. Strupczewski, E. Wolf, DOS 2322851 (1973), Hoechst AG.
- [98] E. Wolf, H. Kohl, G. Härtfelder, DBP 2022503 (1970), Hoechst AG.
- [99] H. Kuch, I. Hoffmann, DOS 2118262 (1971), Hoechst AG.
- [100] H.-J. Kleiner, M. Finke, U. Bollert, W. Herwig, DBP 2346787 (1973), Hoechst AG.
- [101] H. Zimmermann, *Chemiefasern + Text. Anwendungstechn. Text. Ind.* 28/80, 1054 (1978).
- [102] S. Müller, H. Zimmermann, *Chemiefasern + Text. Anwendungstechn. Text. Ind.* 30/82, 38 (1980).
- [103] B. Huber, H.-J. Kleiner, DBP 2449469 (1974), Hoechst AG.
- [104] B. Huber, H.-J. Kleiner, DBP 2449468 (1974), Hoechst AG.
- [105] W. Herwig, S. Noetzel, DOS 2447727 (1974), Hoechst AG.
- [106] W. Dürsch, F. Linke, M. Finke, DOS 2556482 (1975), Hoechst AG.
- [107] W. Dürsch, F. Linke, H.-J. Kleiner, DOS 2449465 (1974), Hoechst AG.
- [108] F.-J. Gohlke, H.-J. Kleiner, H. J. Morawietz, P. Pfüller, DOS 2315849 (1973), Hoechst AG.
- [109] C. A. Blake, C. F. Baes, K. B. Brown, C. F. Coleman, J. C. White, *Proc. 2nd UN Int. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy* 28, 289 (1958).
- [110] A. Ibbotson, DOS 2614323 (1976), ICI Ltd.
- [111] K. Findeisen, K. Wagner, W. Schäfer, H.-J. Henning, DOS 2537685 (1975), Bayer AG.
- [112] R. Lantzsch, H. Hoffmann, DOS 2638453 (1976), Bayer AG.
- [113] K. B. Onder, C. P. Smith, DOS 2801701 (1978), Upjohn Co.
- [114] A. Spina, W. Dietrich, R. Schliebs, DAS 2245634 (1972), Bayer AG.
- [115] K.-H. Schneider, G. Schneider, H.-J. Kleiner, DOS 2231147 (1972), Hoechst AG.
- [116] R. Heinrich, H.-J. Kleiner, DBP 2442390 (1974), Hoechst AG.