



**BUDAPESTI MŰSZAKI és GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVES KÉMIA és TECHNOLÓGIA TANSZÉK**

OTDK dolgozat

Optikailag aktív P-heterociklusok előállítása és hasznosítása szintézisekben

Készítette: **Nagy Dávidné**

Témavezető: **Dr. Keglevich György**

Konzulens: **Bagi Péter, Dr. Fogassy Elemér**

Budapest, 2013

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Dr. Keglevich György egyetemi tanárnak, valamint konzulenseimnek Dr. Fogassy Elemér professzor emiritusznak és Bagi Péter doktorandusz hallgatónak a téma vezetésében nyújtott segítségért. Külön köszönettel tartozom a dolgozat elkészülésében nyújtott segítségért Dr. Ujj Viktórának.

Az NMR spektrumok kiértékelésében nyújtott segítségért Dr. Szöllősy Áronnak, a tömegspektrometriás vizsgálatok elvégzéséért Dr. Drahos Lászlónak tartozom köszönettel.

Továbbá köszönöm a Tanszék valamennyi dolgozójának a laborban nyújtott segítséget.

Tartalom

1. Bevezetés	6
2. Irodalmi rész.....	7
2.1. Öttagú P-heterociklusok szintézise.....	7
2.2. Hattagú P-heterociklusok szintézise	9
2.3. Foszfin-ligandumok stabilizálása oxid-, borán- és platina(II)-komplekként.....	14
2.4. Reszolválás	18
3. Saját munka.....	28
3.1. 1-Fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (8a) részolválása	28
3.2. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (10b) részolválása.....	32
3.3. Racém és optikailag aktív öttagú P-heterociklusok reakciói	37
3.4. Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok előállítása	41
4. Kísérletek részletes leírása	48
4.1. Alkalmazott analitikai módszerek, műszerek	48
4.2. A racém vegyületek és a részolválóágensek előállítása	48
4.3. Reprezentatív részolválási eljárások.....	49
4.4. Borán-komplexek előállítása	51
4.5. Pt-komplexek előállítása.....	52
4.6. 1-Fenil-3-metilfoszfólén-1-oxid (98) előállítása	53
4.7. (S,S)-, (S,R)-1-Fenil-3-metilfoszfólén-1-oxid előállítása [(S,S)- 98 , (S,R)- 98]	53
4.8. 6,6-Diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (18Aa) előállítása ..	54
4.9. Racém és optikailag aktív 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (21Aa , 21Ba) előállítása.....	55
4.10. Racém és optikailag aktív 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (32a).....	55
5. Összefoglalás.....	57
6. Irodalomjegyzék.....	61

1. Bevezetés

A gyógyszeriparban különösen nagy jelentősége van a hatóanyagok optikailag aktív formában történő előállításának. Közismert a múlt század egyik legnagyobb gyógyszertragédiája, a *Contergan*-botrány, amikor racém hatóanyag-tartalmú gyógyszer került forgalomba, amely számos csecsemő egészségkárosodását okozta. Napjainkban egyre fontosabb olyan technológiák kidolgozása, melyek során gazdaságosan valósíthatóak meg enantiomertiszta vegyületek előállítása aszimmetrikus szintézissel, vagy resolválással.

Az átmenetifém-komplex katalizátorokban ligandumként optikailag aktív P-heterociklusokat alkalmazva aszimmetrikus homogén katalitikus reakciókat valósíthatunk meg. P-Heterociklusokat elsősorban katalizátorok ligandumaiként alkalmaznak. Számos más területen is kiemelkedő jelentőséggel bírnak ezek a vegyületek, ezért az igény optikailag aktív formában történő előállításukra egyre nagyobb mértékben növekszik. P-Tartalmú vegyületeket alkalmaznak a gyógyászatban, a növények kártevők elleni védelmében, a hadiiparban, a textiliparban és a műanyagipar területén.

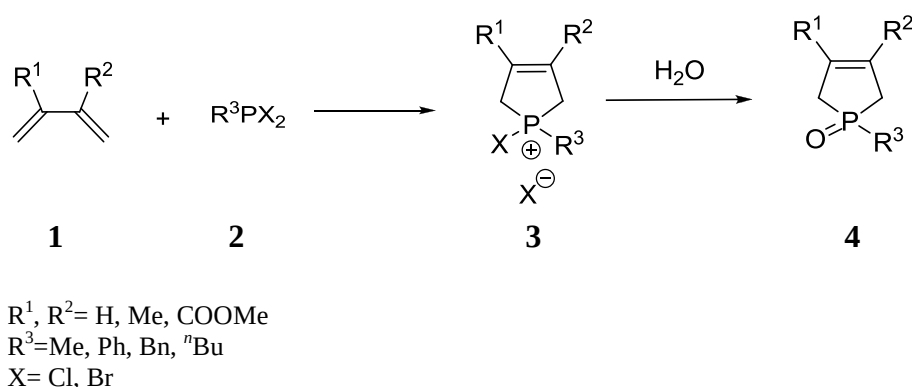
TDK munkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén *Dr. Keglevich György* egyetemi tanár kutatócsoportjában végeztem *Dr. Fogassy Elemér*, *Dr. Ujj Viktória* és *Bagi Péter* segítségével. A kutatómunkám során célul tűztük ki, hogy az irodalomban eddig optikailag aktív formában ismeretlen 1-propoxi-3-metil-3-foszfórolén-1-oxid resolválását kíséreljem meg. Emellett számos hatagú P-heterociklus enantiomerjének előállítására is kísérletet tettem resolválással, illetve optikailag aktív származékok átalakításával. Munkám során optikailag aktív borán- és Pt-komplexek szintézisével is foglalkoztam.

2. Irodalmi rész

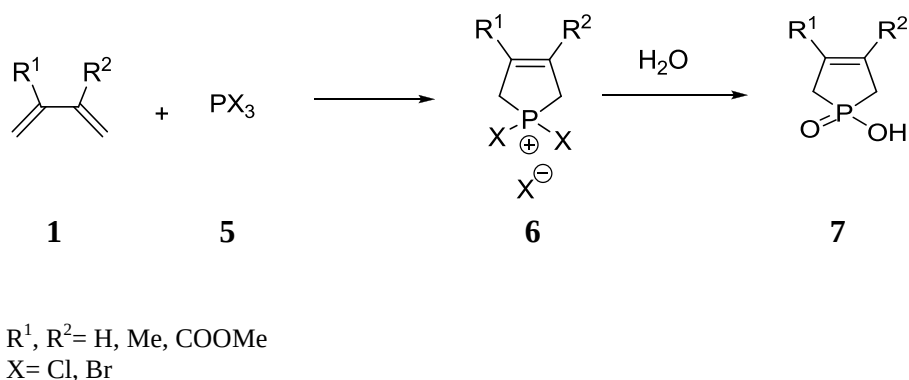
2.1. Öttagú P-heterociklusok szintézise:

Gyűrűzárással

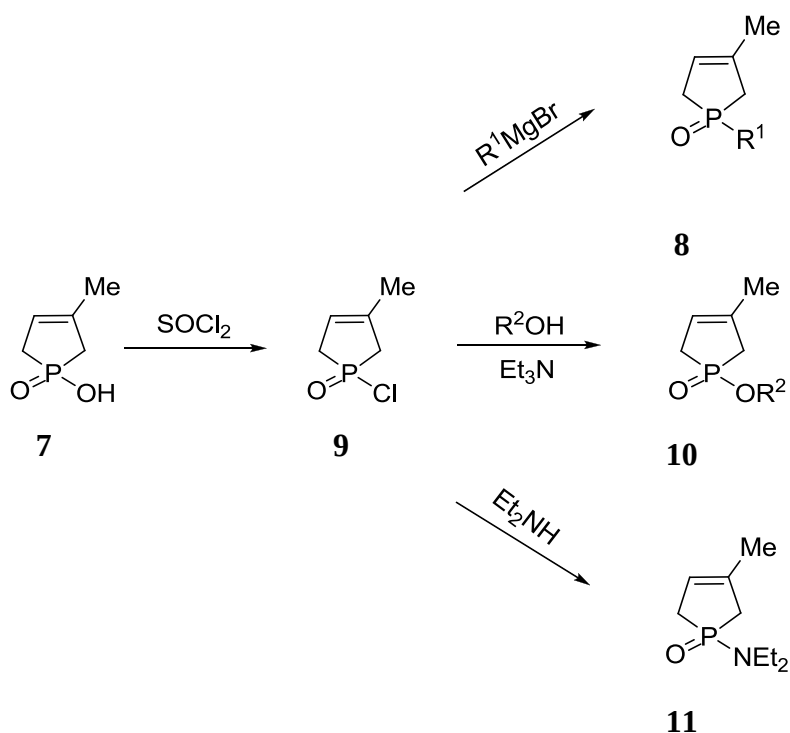
Foszfolén-oxidok (**4**) előállítására jól alkalmazható módszer az 1953-ban szabadalmaztatott *McCormack* cikloaddíció.¹ Az első kísérletek során foszfonossav-dihalogenideket (**2**) reagáltattak butadiénnel (**1**). Később azonban kiterjesztették a szintézist további diénekre (**1**) is.²⁻⁵ A cikloaddíció során foszfónium-sók (**3**) keletkeztek, melyek hidrolízisével jutottak a megfelelő foszfolén-oxidokhoz (**4**).



Az 1,4-cikloaddíció a foszfonossav-dihalogenidek (**2**) mellett foszfor-trihalogenidekkel (**5**) is megvalósítható, a keletkező foszfónium-só (**6**) hidrolízise után gyűrűs foszfinsav (**7**) nyerhető, mely alkalmas kiindulási vegyület lehet további öttagú P-heterociklusok szintéziséhez.^{3,5,6}



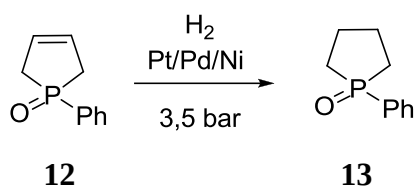
A **7** foszfinsavak és tionil-klorid reakciója során keletkező foszfinsav-klorid (**9**) tovább funkcionálizálható különféle reagensekkel. *Grignard*-reagenssel foszfin-oxidokat (**8**),^{4,7,8} alkoholokkal foszfinsav-észtereket (**10**),⁹ míg aminokkal foszfinsav-amidokat (**11**)^{10,11} állíthatunk elő.



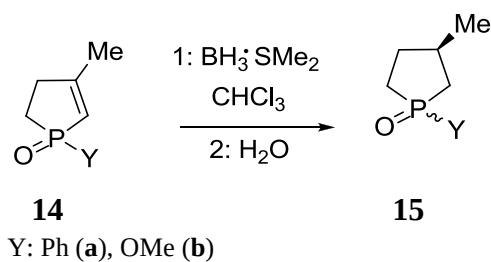
R^1 : Ph (**a**), 2-MePh (**b**), 4-MePh (**c**), 1-Naft (**d**), Et (**e**), ^nPr (**f**), ^nBu (**g**)
 R^2 : Et (**a**), ^nPr (**b**), ^iPr (**c**), ^nBu (**d**)

Redukcióval

A foszfolén-oxidok kettőskötésének redukciójával foszfolán-oxidok állíthatók elő.^{1,2} Az 1-fenil-3-foszfolén-oxid (**12**) katalitikus hidrogénezéssel 1-fenil-foszfolán-oxiddá (**13**) alakítható.



Keglevich és munkatársai 1-fenil- és 1-metoxi-2-foszfolén-oxidok (**14**) kettőskötéseinek redukcióját valósították meg borán-dimetilszulfid reagenssel.³

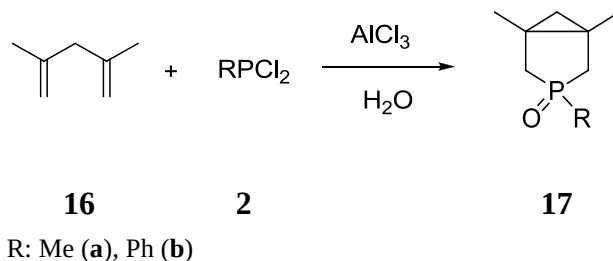


2.2. Hattagú P-heterociklusok szintézise

2.2.1. Foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidok szintézise

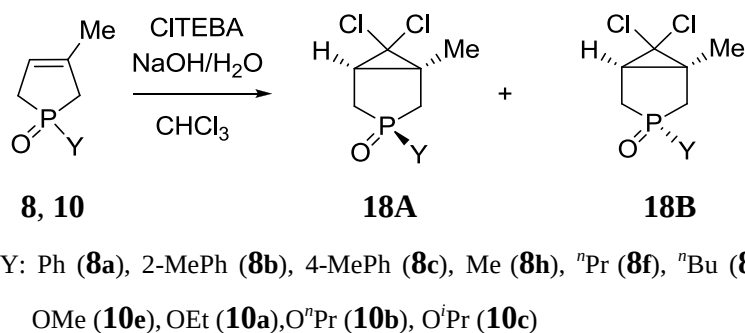
Gyűrűzárással

Hattagú foszfabiciklohexán-oxidok (**17**) állíthatók elő 2,4-dimetilpenta-1,4-dién (**16**) és foszfonossav-diklorid (**2**) ciklizációs reakciójával.⁴



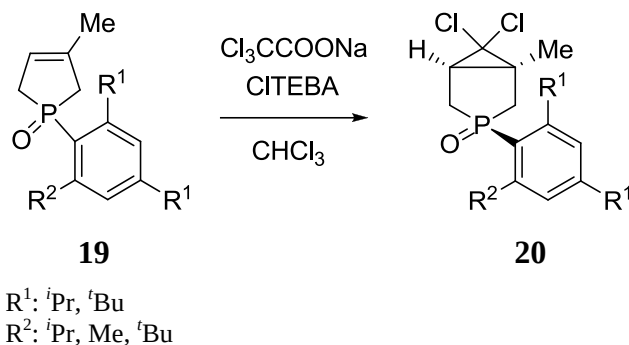
Gyűrűbővítéssel

Öttagú származékokból gyűrűbővítéssel is kaphatunk foszfabiciklohexán-oxidokat.⁵ Kutatócsoportunkban foszfabiciklohexán-oxidok (**18**) előállítását úgy valósították meg, hogy 3-foszfolén-oxidokat (**8a-c**, **f-h**; **10a-c**, **e**) reagáltattak fázistranszfer körülmények között generált diklórkarbénnel.⁶



A reakció CITEBA katalizátor és feleslegben hozzáadott nátrium-hidroxid jelenlétében játszódott le. A reakciót a foszforatomon aromás-, alkil-, illetve alkoxi-helyettesítőt tartalmazó foszfolén-oxidokkal (**8a-c**, **f-h**; **10a-c**, **e**) valósították meg. Az alkoxi-származékok (**10a-c**, **e**) esetén mindkét diasztereomer (**18A**, **18B**) izolálható volt, míg a foszforatomon alkil- vagy fenil- szubsztituenszt tartalmazó foszfolén-oxidok (**8a-c**, **f-h**) esetén általában csak a **18A** diasztereomer képződött.^{7,8} Kivételt az *orto*-helyzetben szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó foszfolén-oxidok (**8b**, **19**) képeztek, ekkor mindkét lehetséges diasztereomer képződését tapasztalta a kutatócsoport.⁹ Egy másik megoldás szerint nátrium-triklóracetátot

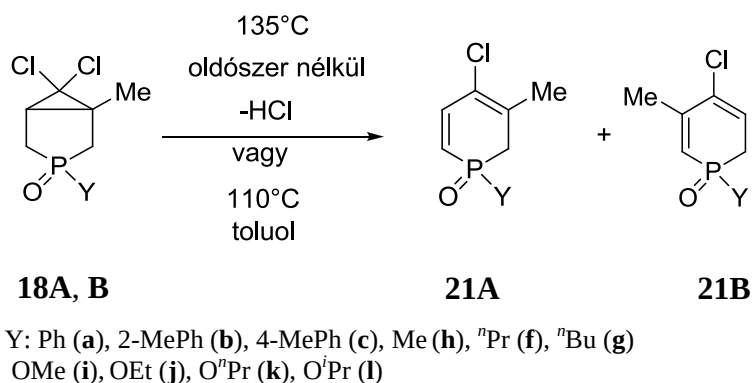
használtak diklórkarbén prekuzorként fázistranszfer katalitikus körülmények között. Ekkor szelektíven csak **20** diasztereomer képződött.^{10,11}



2.2.2. 1,2-Dihidrofoszfinin-oxidok szintézise

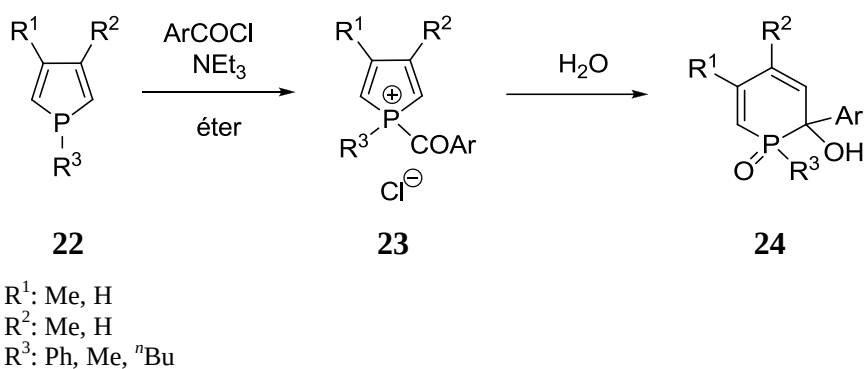
Foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidokon keresztül

A **18A** és **18B** termolízisével a tanszéki kutatócsoport sikeres eljárást dolgozott ki dihidrofoszfinin-oxidok (**21Aa-j**, **21Ba-j**) előállítására. A **21Aa-j** és **21Ba-j** termékek 3:1 arányban képződtek a kísérletek során.⁹

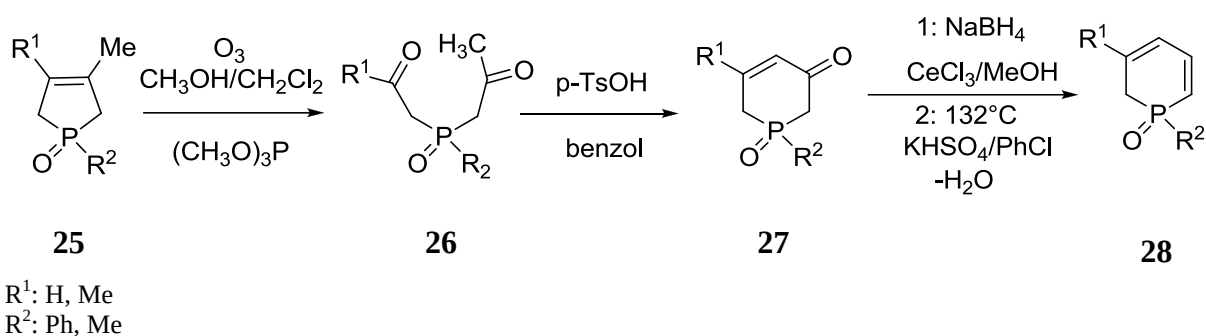


Gyűrűbővítéssel

Mathey foszfolokból (**22**) dihidrofoszfinin-oxidokat (**24**) képzett acilfoszfóniumsókon (**23**) keresztül.¹² A sóképzés benzoil-kloriddal történt trietilamin jelenlétében, amit hidrolízis követett.



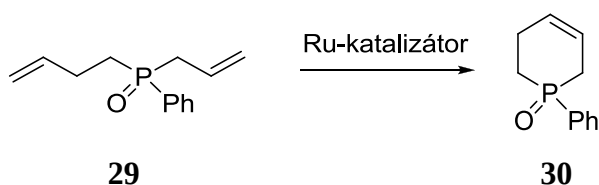
Quin és Kisalus foszfolén-oxidok (**25**) foszfinin-származékká alakításának egy újabb lehetőségéről számolt be. Az ő eljárásukban a kiindulási vegyületből (**25**) ozonolízissel kapták a köztiterméket (**26**), melynek intramolekuláris aldolkondenzációja 3-oxo-tetrahydrofoszfinin-oxidhoz (**27**) vezetett.¹³ **27** Vegyület karbonil-csoportját nátrium-borohidriddel redukálták, majd kálium-hidrogénszulfáttal dehidratálták a köztiterméket, amikor is **28** dihydrofoszfinin-oxidhoz jutottak.¹⁴



2.2.3. Tetrahydrofoszfinin-oxidok szintézise

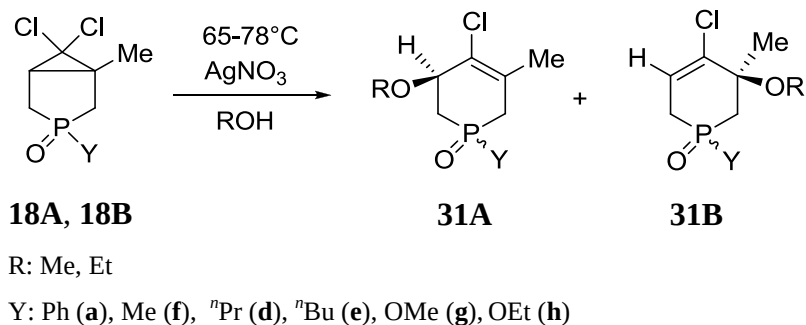
Gyűrűzárással

Trevitt és munkatársai terminális helyzetben telítetlen foszfin-oxidok (**29**) gyűrűzárásával állítottak elő Ru-katalizátor segítségével tetrahydrofoszfinin-oxid-származékokat (**30**).¹⁵



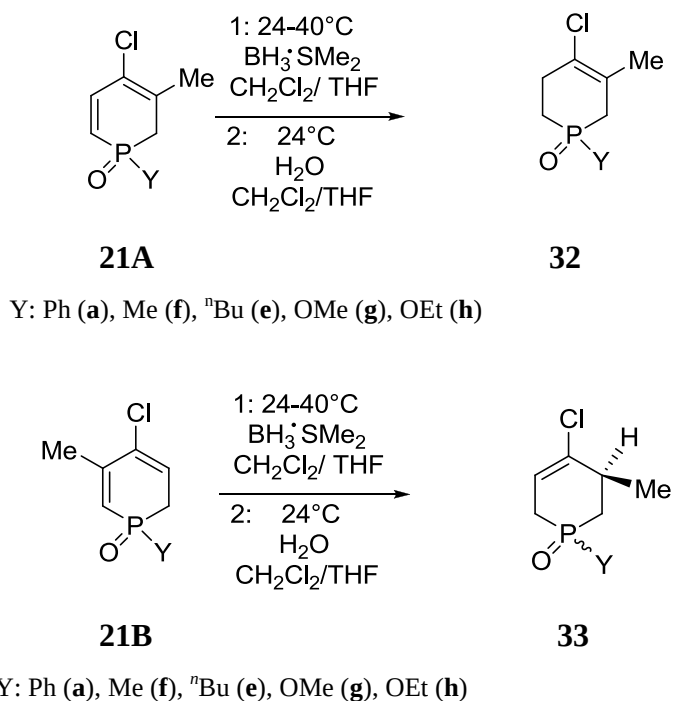
Gyűrűbővítéssel

Tetrahydrofoszfinin-oxidok előállítása foszfolén-oxidokból is megvalósítható. A foszfolén-oxidból (**8**) diklórkarbénnel előállított foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid (**18A**, **18B**) gyűrűfelnyitása alkohol oldószerben ezüst-nitráttal is lehetséges tetrahydrofoszfinin-oxidok (**31A**, **31B**) keletkezése közben.⁷



Szelektív redukcióval

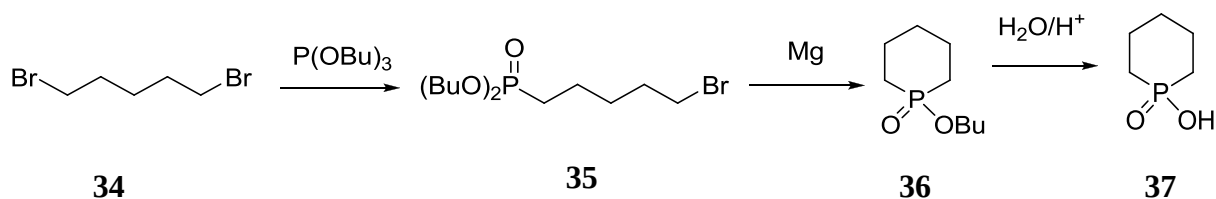
Keglevich és munkatársai dihydrofoszfinin-oxidok (**21A**, **21B**) szelektív redukciójával tetrahydrofoszfinin-oxidok (**32**, **33**) előállítását valósították meg borán-dimetilszulfid reagenssel szobahőmérsékleten.¹⁶ **21B** Redukciója során mindkét lehetséges diasztereomer képződött.



2.2.4. Hexahidrofoszfinin-oxidok szintézise

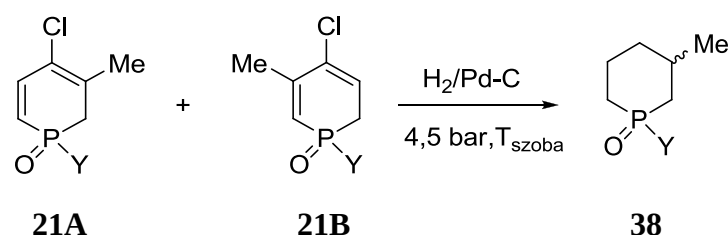
Gyűrűzárással

Lambert és Wetzel hexahidrofoszfinin-oxidok szintézisét nyílt láncú vegyületek ciklizációjával valósította meg. Az 1,5-dibrómpentánból (**34**) Arbuzov-reakción keresztül keletkezett foszfonát-típusú intermedier (**36**) hidrolízisével kapták a megfelelő hexahidrofoszfinin-oxidot (**37**).^{17,18}



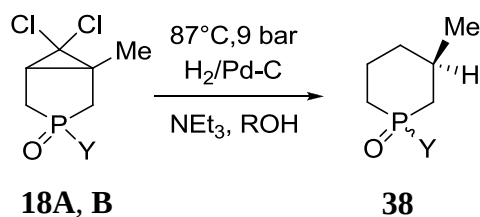
Redukcióval

A dihidrofoszfinin-oxidok 3:1 arányú elegyből (**21A**, **21B**) kiinduló katalitikus hidrogénezés során, 4,5 bar nyomáson és szobahőmérsékleten hexahidrofoszfinin-oxidok sztereoizomerek keletkeztek.^{7,19}



Y: OMe (**g**), OEt (**h**), OⁿPr (**i**), OⁱPr (**j**), OPh (**k**)

Hexahidrofoszfinin-oxidok előállítása, mind foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidok (**18A**, **18B**), mind dihidrofoszfinin-oxidok (**21A**, **21B**) katalitikus hidrogénezésével (**38**) lehetséges. **18A** és **18B** Vegyületek katalitikus hidrogénezését 87°C-on és 9 bar nyomáson valósították meg.^{7,20} A reakció során mindkét diasztereomer képződött.



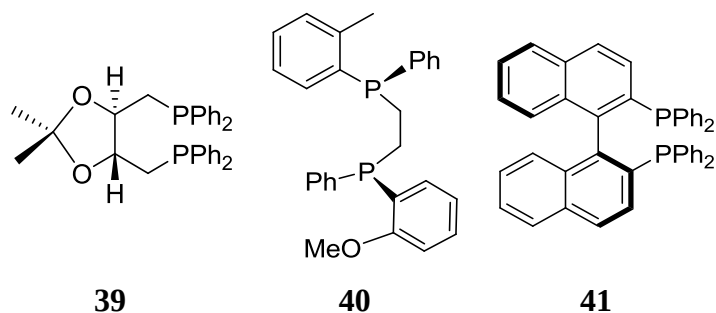
Y: Ph (**a**), ⁿBu (**e**), OEt (**h**), OⁿPr (**i**), OⁱPr (**j**)

2.3. Foszfín-ligandumok stabilizálása oxid-, borán- és platina(II)-komplekként

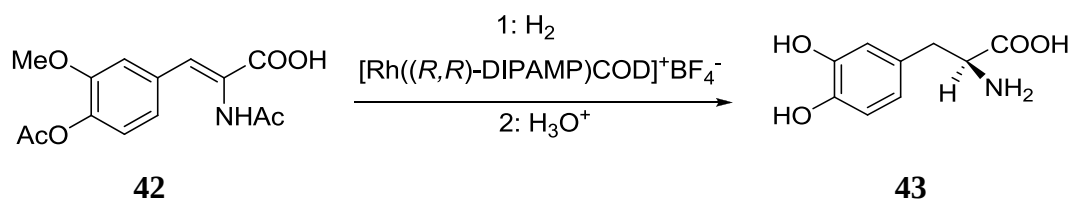
2.3.1. Foszfín-ligandumok felhasználása

A foszfínokat főként homogén katalitikus reakciókban átmenetifém-komplex katalizátorok ligandumaiként használják.²¹ A környezetbarát kémia egyre nagyobb jelentőséget tulajdonít olyan új katalizátorok fejlesztésének, melyek a szintéziseket enyhébb reakciókörülmények között teszik lehetővé. A homogén katalitikus reakciókkal ma már olyan szintézisek is kivitelezhetők, melyek korábban nem, vagy csak nehezen voltak megvalósíthatóak. Ma már számos kemo-, regio- és sztereoszelektivitást mutató homogén katalitikus reakció ismert.

Reppe és munkatársai 1948-ban publikáltak először polimerizációs és karbonilezési reakciókban alkalmazott foszfín-komplex katalizátorokról.²² 1965-ben nagy áttörés volt a $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ katalizátor megjelenése, melyet *Wilkinson* és *Osborn* fejlesztett ki. Az új katalizátor alkének szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson megvalósított hidrogénezését tette lehetővé, hatékonysága pedig a heterogén katalizátorokéval volt összemérhető.²³ Az első királis kelátképző foszfint tartalmazó katalizátor kiváló optikai tisztasággal és termeléssel katalizálta dehidroamiszav-származékok redukcióját.²⁴ A fejlesztés *Kagan* és *Dang* nevéhez köthető és az általuk alkalmazott katalizátort DIOP-nak (39) nevezték el. A DIOP felfedezését hamar újabb kétfogú ligandumok követték, mint a DIPAMP^{25,26} (40) és a BINAP^{27,28} (41), melyeket ugyancsak sztereoszelektív hidrogénezésekben alkalmaztak.



A DIPAMP (40) ródiummal komplexálva volt az első foszfínligandumot tartalmazó homogén katalizátor, melyet ipari méretekben alkalmaztak. A Parkinson-kór elleni gyógyszerhatóanyag, az L-DOPA-nak (43) a szintézisében szelektív hidrogénezést valósítottak meg vele.²⁹



2.3.2. Foszfín-ligandumok előállítása

A P(III)-vegyületek levegőre érzékenyek, di- és trialkilszármazékaik oxigén jelenlétében oxidációra hajlamosak. Átmenetifém-komplex katalizátorok előállítása során speciális körülmények és berendezések szükségesek az oxidáció elkerülése érdekében. A ligandumok stabilis származékokból könnyen előállíthatóak. Leggyakrabban oxidokként és borán-komplexeikként stabilizálják a szerves foszforligandumokat. Az oxidokat főleg ligandumok prekursoraiként, ritkán katalizátorok ligandumaiként alkalmazzák.³⁰

2.3.3. Stabilizálás oxidként

Az oxidként történő stabilizálás előnye, hogy könnyen kialakítható és kémiai ellenálló, stabil. Legegyszerűbben levegővel vagy oxigénnel megy végbe az oxidáció.^{31,32} Az oxidálószeres függvényében a foszforatom abszolút konfigurációja megváltozhat. Peroxid-származékokkal végezve az oxidációt a foszforatom konfigurációjának retenciója történik.³³⁻³⁵ A HNO_3 ³⁶ vagy $\text{I}_2\text{-H}_2\text{O}$ ³⁷ oxidálószeres alkalmazásával pedig inverziót érhetünk el.

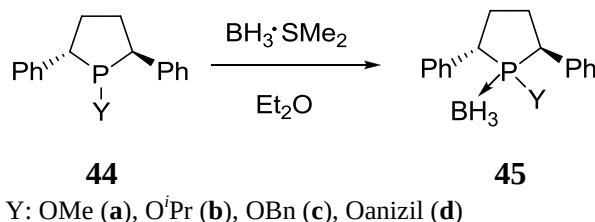
2.3.4. Deoxigénezés

Az oxidok kialakításának hátránya, hogy az oxocsoport eltávolítása igen erélyes körülmények között valósítható meg. A foszfín-oxidokat hidrogénezéssel nem lehet redukálni.³⁸ Az alkálifémekkel, alkáliföldfémekkel és alkáli-hidridekkel történő redukció során pedig racemizálódik a molekula.³⁹ Trifenilfoszfín-oxidok redukcióját borán reagensekkel (trialkilborán, alkildiborán) jó termeléssel lehet megvalósítani.⁴⁰ Sztereoselektív deoxigénezéshez szilán reagenseket (trifenilszilán, triklórszilán, fenilszilán) alkalmaznak.⁴¹

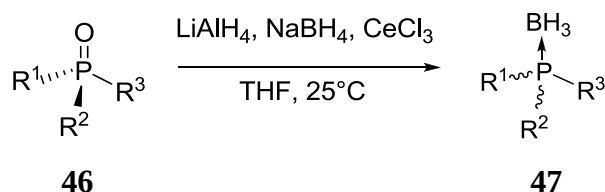
2.3.5. Stabilizálás borán-komplexeiként

Funkciós csoportok védelmét a molekulában ligandumokkal segíthetjük elő. Foszfinszármazékokat többek között borán-komplex képzéssel védhetünk meg a nem kívánatos oxidációtól. A foszfín-borán-komplexe, katalizátorok ligandumainak prekursorai

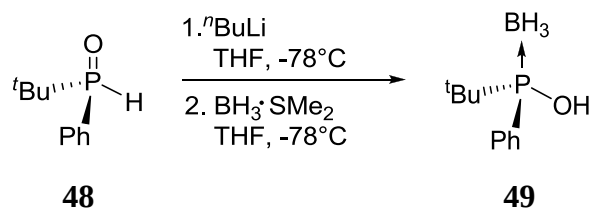
lehetnek, melyek már levegő kizárása nélkül is kezelhetőek. Leggyakrabban $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ illetve $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ reagensekkel végzik a komplexképzést.⁴² Az átalakítás általában jó termeléssel valósítható meg. Az optikailag aktív foszfinszármazékok (**44**) borán-komplex képzése során nem következik be racemizáció.⁴³



Borán-komplex kialakítására is több módszer ismert az irodalomban. *Imamoto* a könnyebben kezelhető oxidokból (**46**) lítium-alumíniumhidrid, nátriumborohidrid és cézium-triklorid reagensekkel állított elő foszfin-borán komplexet (**47**). A reakció hátránya, hogy az optikailag aktív kiindulási foszfin-oxidok (**46**) az eljárás során racemizálódtak.⁴⁴



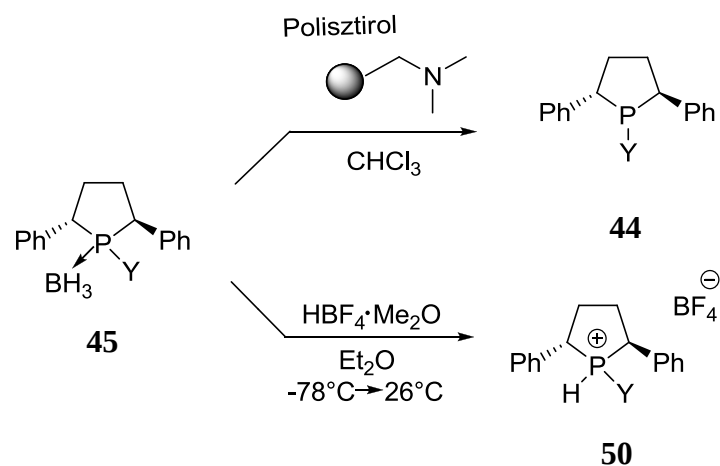
Pietrusiewicz és munkatársai ugyancsak optikailag aktív származékokból (**48**) kiindulva valósították meg a borán-komplex képzést. A reakciókat -78°C -on végezték. Először normál butil-lítiummal, majd borán-dimetilszulfiddal reagáltatták **48** kiindulási vegyületet. Módszerükkel sztereoszelektíven sikerült foszfin-oxidokat foszfin-borán-komplexszé alakítani.⁴⁵



2.3.6. Borán-komplexek megbontása

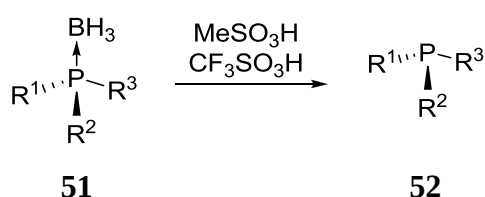
A termodinamikailag stabilabb borán-komplexek megbonthatóak aminok jelenlétében, mivel az egyensúlyi reakció amin felesleg alkalmazása mellett a kinetikusan kontrollált amin-borán-komplex képződése irányába tolódik el.⁴⁶ Kutatók polisztirolhoz kötött tercier-aminnal kloroformban végezték el a **45** borán-komplex sikeres megbontását

racemizáció vagy inverzió nélkül (**44**).⁴⁷ Ugyanennek a vegyületnek (**45**) a deboránózását fluorboronsavval is elvégezték éter-típusú oldószerekben (**50**). A reakció során az optikailag aktív származékok inverziója nem következett be.



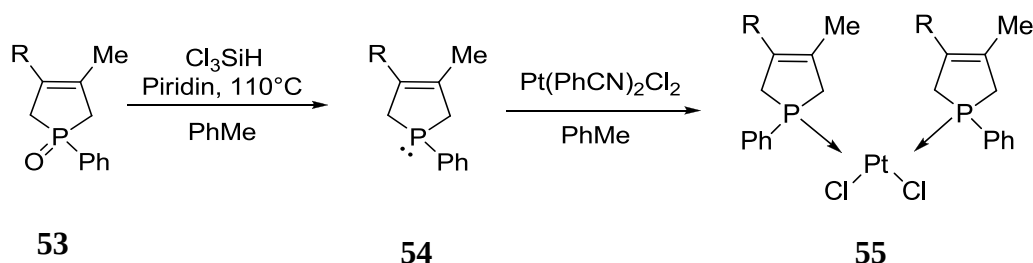
Y: OMe (**a**), O^iPr (**b**), Oanizil (**d**)

Livinghouse és munkatársai MeSO_3H és $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ savakkal végeztek el sikeres deboránózást elektronban dús foszfin-borán-komplexek esetében.⁴³



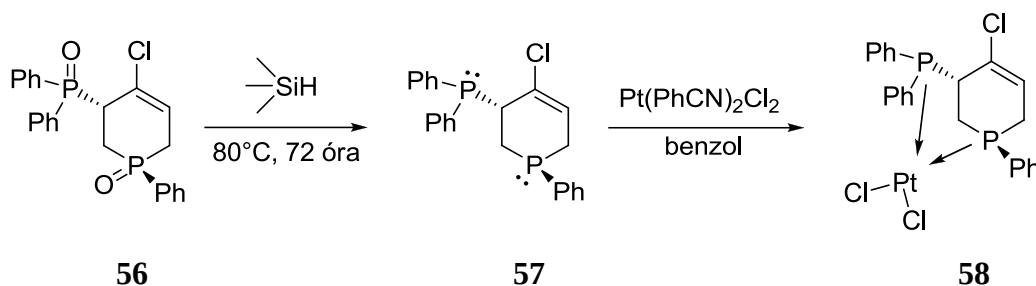
2.3.7. Átmenetifém-komplexek előállítása

Kutatócsoportunkban évtizedes hagyománya van a foszfin-ligandumok előállításának. A könnyen hozzáférhető foszfolén-oxidokból (**53**) deoxigénezést követően átmenetifém-komplexek (**55**) állíthatóak elő.



R: H (**a**), Me (**b**)

Kutatócsoportunk optikailag aktív bisz(foszfin-oxid)-ból (**56**) a deoxigénezést követően optikailag aktív kétfogú *cis*-kelát-platina-komplexet (**58**) állított elő. A kutatócsoport által szintetizált komplexeket a sztirol hidroformilezési reakciójában tesztelik.⁴⁸



2.4. Reszolválás

2.4.1. Reszolválás általános bevezetője

Az optikailag aktív vegyületek előállításának gyakorlati jelentősége napjainkban egyre nagyobb mértékben növekszik, köszönhetően az ipar sokoldalú érdeklődésének a királis vegyületek iránt. A királis molekulák a tükörképükkel fedésbe nem hozható szerkezetek. Egy adott sztereoizomer konfigurációja kulcsfontosságú szerepet játszhat gyógyszerhatóanyagok receptorokhoz történő kapcsolódásában. A nem megfelelő térszerkezettel rendelkező sztereoizomer nemcsak hatástalan, de káros mellékhatások okozója is lehet az élő szervezetekben. Az enantiomerek tükörképi, egymással fedésbe nem hozható párt képző molekulák. A diasztereomerek nem tükörképi sztereoizomerek. Az enantiomerek skaláris tulajdonságai megegyezők, azonban a polarizált fény síkját azonos mértékben, de ellentétes irányban forgatják el. A diasztereomerek eltérő fizikai és kémiai sajátságokkal rendelkeznek, olvadáspontjukban, forráspontjukban és oldhatóságukban is különböznek.⁴⁹

Királis vegyületek enantiomertiszta formában történő előállítása természetes forrásokból származó királis vegyületekből kiinduló szintézissel, aszimmetrikus szintézissel, vagy racém vegyületek reszolválásával lehetséges. A racém vegyületek az enantiomerek 1:1 arányú keverékei. Mivel a foszfortartalmú vegyületek optikailag aktív formában nem találhatók meg a természetben, így előállításuk csak aszimmetrikus szintézis illetve reszolválás segítségével lehetséges.²¹

Az aszimmetrikus szintézisekben enantiomerben dús vagy enantiomertiszta termék képződik, azonban a szintézis hátránya, hogy az optimális reakciókörülmények megtalálása pénz- és időigényes folyamat.⁵⁰ Reszolválás során az enantiomerek elválasztása racém vegyületből királis segédanyag nélkül vagy királis segédanyag segítségével történik.

A konglomerátumképző vegyületek királis segédanyag nélkül, indukált kristályosítással resolválhatóak. A módszer lényege, hogy a racém elegy túltelített oldatához oltókristályt adnak, így az oltókristály konfigurációjával megegyező enantiomer kristályosodik ki.⁵¹

A racemátképző vegyületek esetében az indukált kristályosítás nem alkalmazható. Ebben az esetben királis segédanyaggal az enantiomerekből diasztereomer asszociátumok képezhetőek, amelyek eltérő fizikai és kémiai tulajdonságaiknak köszönhetően elválaszthatóak. Elbontásukkal az egyes enantiomereket és a resolválóágenst is visszanyerhetjük. A diasztereomerek elválasztására számos eljárást alkalmaznak, mint például a frakcionált kristályosítás, a desztilláció, vagy az extrakció.

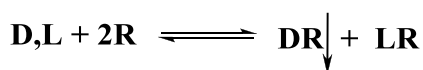
A diasztereomer képzésen alapuló resolválási eljárások tovább csoportosíthatóak a diasztereomereket összetartó fő kölcsönhatások szerint. A resolválóágens és az enantiomer között kovalens, ionos illetve másodrendű kémiai kötés alakulhat ki. Eszerint kovalens diasztereomerekről, diasztereomer sókról vagy diasztereomer komplexekről beszélhetünk.

A kovalens diasztereomer képzés ritkán alkalmazott eljárás, mivel csak akkor előnyös, ha a kialakított kovalens kötés a szintézisben felhasználható, illetve ha más módszerrel nem valósítható meg a resolválás.

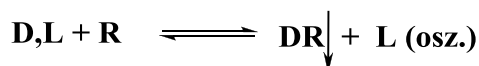
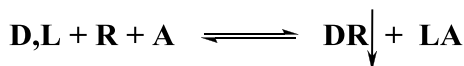
A savas vagy bázikus karakterrel rendelkező racém vegyületek királis bázisokkal illetve savakkal resolválhatóak diasztereomer sók képződése közben. Savas vagy bázikus funkciós csoportok hiányában a diasztereomer asszociátumot összetartó legerősebb kölcsönhatások másodrendű kémiai kötések, ebben az esetben diasztereomer komplexképzéssel történő resolválásról beszélünk.^{21,51-53} Ha a keletkező diasztereomer komplexben egy központi fém ion koordinációs képességét is kihasználjuk, akkor koordinációs komplexről beszélünk.

Louis Pasteur a XIX. század közepén először resolválta racém borkősavat D-kinotoxinnal.⁵⁴

Az eljárás során a racém vegyület anyagmennyiségével ekvivalens resolválószert alkalmazott (**1. ábra**). Később azonban *Pope* és *Peachy* kutatásai során kiderült, hogy nem feltétlenül szükséges ekvivalens mennyiségű resolválószert alkalmazni, ugyanis a resolválószer fele akirális segédanyaggal helyettesíthető. A további kísérletek azt bizonyították, hogy sok esetben még akirális reagens hozzáadása sem szükséges, mert az oldószer is képes oldatban tartani a másik enantiomert (**2. ábra**).⁵⁵ A félekvivalens módszerrel gazdaságosabban valósíthatóak meg a resolválások.



1. ábra Pasteur ekvivalens módszere



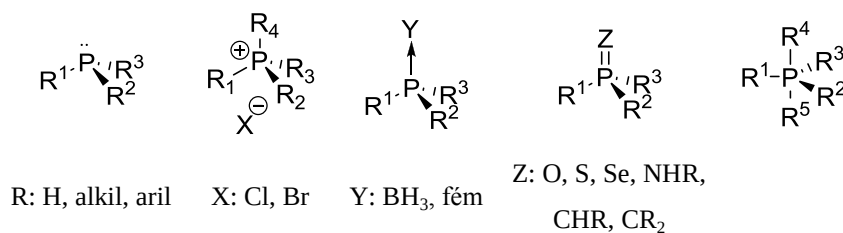
2. ábra Pope és Peachy félekvivalens módszere

Holland kutatók később azt tapasztalták, hogy több rokonszerkezetű resolválóagens egyidejű alkalmazása jótékony hatással van a resolválás hatékonyságára.⁵⁶ A további kutatások során kiderült, hogy királis vagy akirális származék is lehet a resolválóagenssel rokonszerkezetű molekula. A pozitív hatást azzal magyarázzák a kutatók, hogy a racemát és a resolválóagens jobb kapcsolódását, a szerkezetileg hasonló molekulák elősegítik.

2.4.2. P-asszimmetria centrumot tartalmazó foszfor vegyületek

A szénatom mellett más elemek is lehetnek asszimetriacentrumok királis molekulákban. Az V. főcsoport elemei közül a nitrogén- és a foszforatomok mutatnak ilyen sajátosságot. Több optikailag aktív N-oxid ismert, de szobahőmérsékleten racemizációra hajlamosak az alacsony inverziós gát miatt. A foszforvegyületek -ezzel szemben- szobahőmérsékleten stabilak. A fenil-metil-propilfoszfin esetében például még 130°C-on is több, mint három óra az inverzió felezési ideje.³³ Az aminosok esetében az inverziós gát átlagosan 8 Kcal/mol, amely nem éri el a szobahőmérséklet által fedezett energiamennyiséget (20 Kcal/mol), míg foszfinoknál ez az érték átlagosan 30 Kcal/mol.

Meisenheimer és Lichtenstadt bizonyították elsőként a XX. század elején, hogy a P-királis vegyületek enantiomerjei elválaszthatóak.⁵⁷ Számos optikailag aktív P-asszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületet szintetizáltak a kutatók, melyek szobahőmérsékleten stabilak voltak (**3. ábra**).²¹

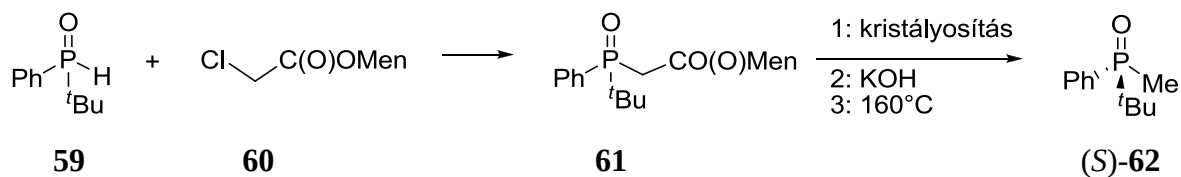


3. ábra Optikailag aktív P-királis vegyülettípusok

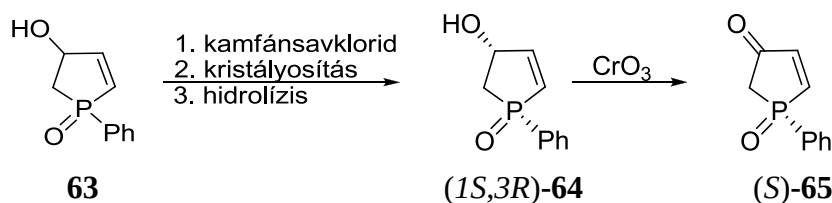
2.4.3. P-királis vegyületek resolválása

Kovalens diasztereomerképzéssel

Imamoto és Johnson (S)-*t*-butil-fenil-metilfoszfin-oxidot [(S)-**62**] állított elő enantiomertiszta formában. **59** Kiindulási vegyületet mentil-klór-acetáttal (**60**) reagáltatták, majd a kovalens diasztereomereket (**61**) frakcionált kristályosítással választották el és hidrolízis illetve dekarboxilezés után kapták (S)-**62** terméket.⁵⁸ Számos aril-fenil-metilfoszfin-oxid⁵⁸ és foszfin-borán-komplex^{44,59} resolválását lehetett később ezzel a módszerrel megvalósítani.



Bodalski és munkatársai optikailag aktív (S)-1-fenil-4-oxo-2-foszfolén-1-oxidot [(S)-**65**] állítottak elő kamfánsavkloriddal képzett észter frakcionált kristályosításával, majd oxidációjával.⁶⁰

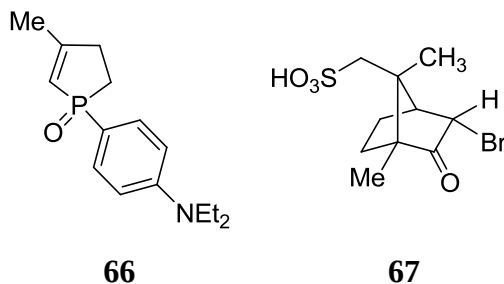


Diasztereomer sóképzéssel

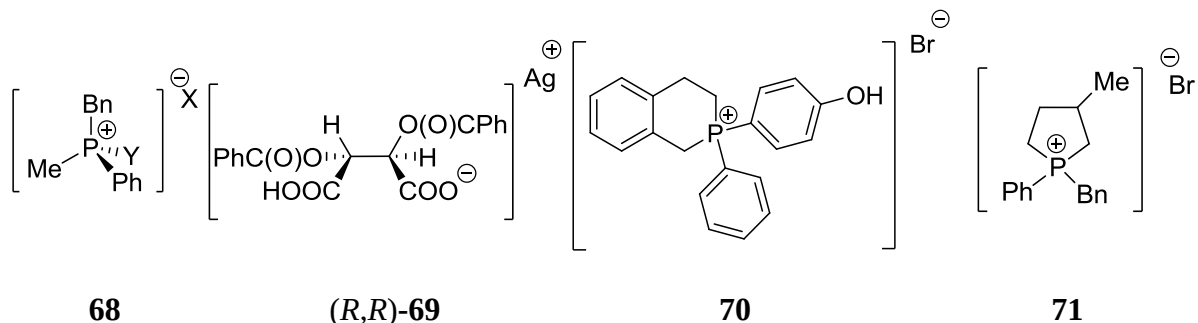
Diasztereomer sóképzésre savas vagy bázikus csoportot tartalmazó királis foszforvegyületek illetve foszfóniumsók esetén van lehetőségünk. Korábban sokáig úgy gondolták, hogy a foszfin-oxidok savas resolválószerekkel megvalósított resolválása is diasztereomer só képződése közben valósul meg²¹, azonban az 1990-es évek közepén kutatók bebizonyították,

hogy valójában másodrendű kötőerők kapcsolják össze a diasztereomer asszociátumot, így igazából molekulakomplex keletkezik a rezolválás során.^{61,62} Csak savas vagy bázikus csoportot tartalmazó foszfin-oxidok képeznek diasztereomer sót.

Ostrogovich és *Kerek* (4-dietilamino-fenil)-2-foszfolén-oxidot (**66**) rezolválták sikeresen brómkámforszulfonsavval (**67**)⁶³.



A foszfóniumsók első sikeres rezolválását (*R*)-benzil-etil-metilfoszfóniumsóval [(*R*)-**68a**] valósította meg *McEwen* és kutatócsoportja. Rezolválóágensként (–)-(*R,R*)-*O,O'*-dibenzoil-borkósavnak (DBBS) savanyú ezüst-sóját [(*R,R*)-**69**] használták.⁶⁴ Az ezüst-halogenid kiválása és szűrése után a terméket kristályosítással tisztították. A későbbiekben a módszer kiterjeszthető volt további aciklusos (**68b-e**) és ciklusos (**70, 71**)^{65,66} foszfóniumsókra.

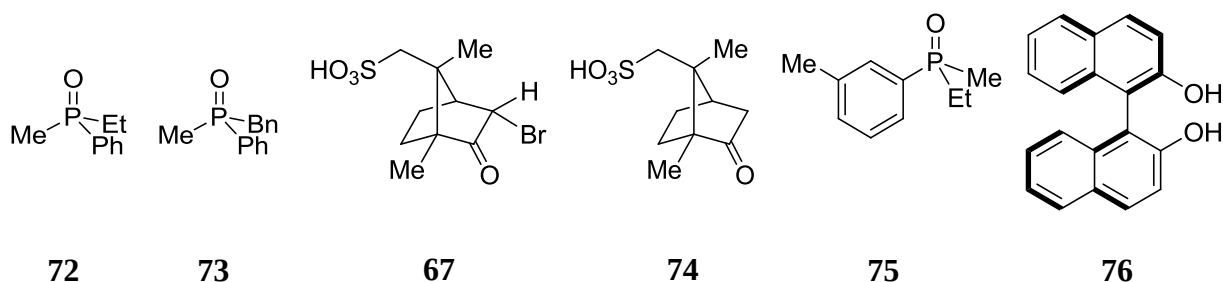


X: Hlg

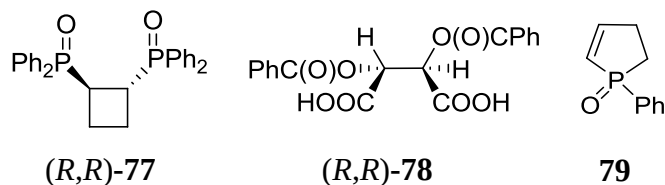
Y: Et (**a**), ⁿPr (**b**), ⁱPr (**c**), allil (**d**), Naft (**e**)

Molekulakomplex képzéssel

Molekulakomplex képzésen alapult az etil-fenil-metilfoszfin-oxid (**72**) rezolválási eljárása, melyet brómkámforszulfonsavval (**67**) valósítottak meg.⁵⁷ Később benzil-fenil-metilfoszfin-oxidot (**73**) sikerült optikailag tiszta formában előállítani kámforszulfonsavval (**74**).⁶⁷ Azonban további foszfor királis vegyület rezolválására nem tudták a módszert kiterjeszteni. *Toda* és munkatársai foszfin-oxidokat (**72, 75**) 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftillal (**76**) rezolválták sikeresen.⁶⁸



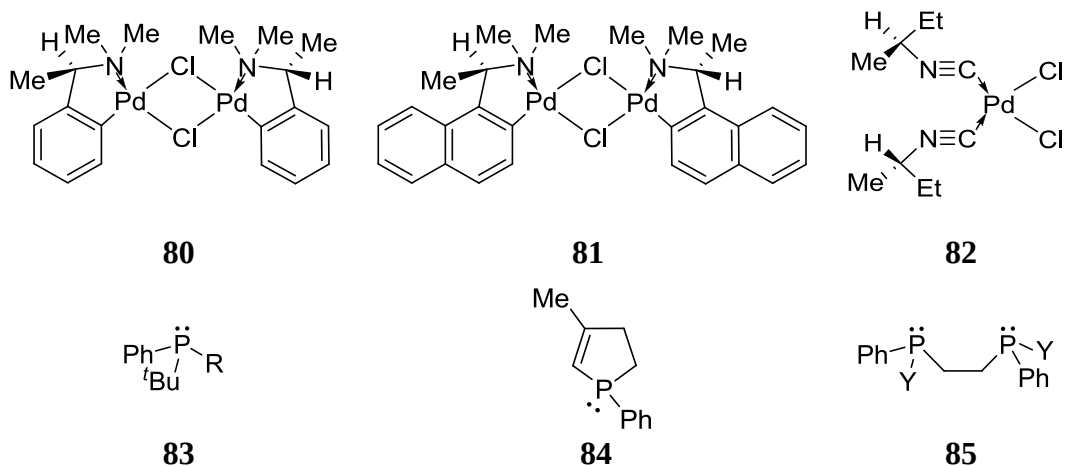
Minami és kutatócsoportja *transz*-bisz-1,2-(difenilfoszfino)-ciklobután [(*R,R*)-**77**] rezolválását valósította meg DBBS-val [(*R,R*)-**78**] metanol oldószerben.⁶⁹ Az 1-fenil-2-foszfolén-oxid (**79**) rezolválását szintén DBBS-val [(*R,R*)-**78**] valósították meg kutatók, ez a rezolválás azonban csak alacsony enantiomertisztasággal és termeléssel ment végbe.²¹



Fémkomplexbépzéssel

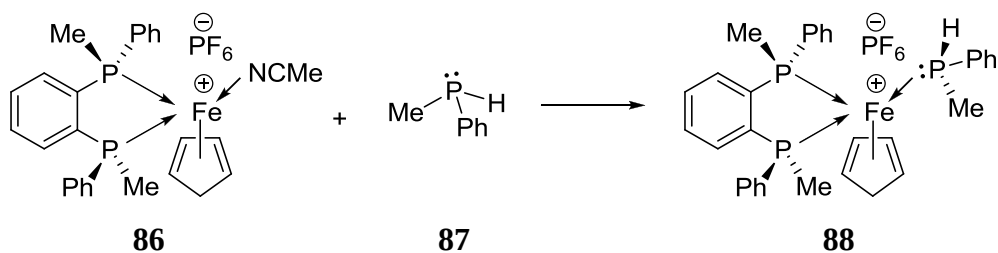
Foszfínok rezolválására diasztereomer koordinációs fémkomplexeikként is lehetőség van, ilyenkor a királis ligandum jelenléte teszi lehetővé az enantiomerek elválasztását.

Az 1970-es években általános módszert dolgozott ki két japán kutatócsoport egymástól függetlenül foszfínok átmenetifémkomplexek segítségével történő szétválasztására.^{70,71} A módszer során királis palládium(II)-komplexekeket (**80-82**) alkalmaztak rezolválóágensként. A komplexek ligandumai (*R*)-1-fenil-etilamin, (*R*)-1-naftil-etilamin és (*S*)-szek-butilizonitril voltak. Aciklusos foszfínok (**83a-b**), foszfolénszármazék (**84**) és kétfogú foszfínok (**85a-c**) rezolválását valósították meg ezzel a módszerrel, magas enantiomertisztasággal.



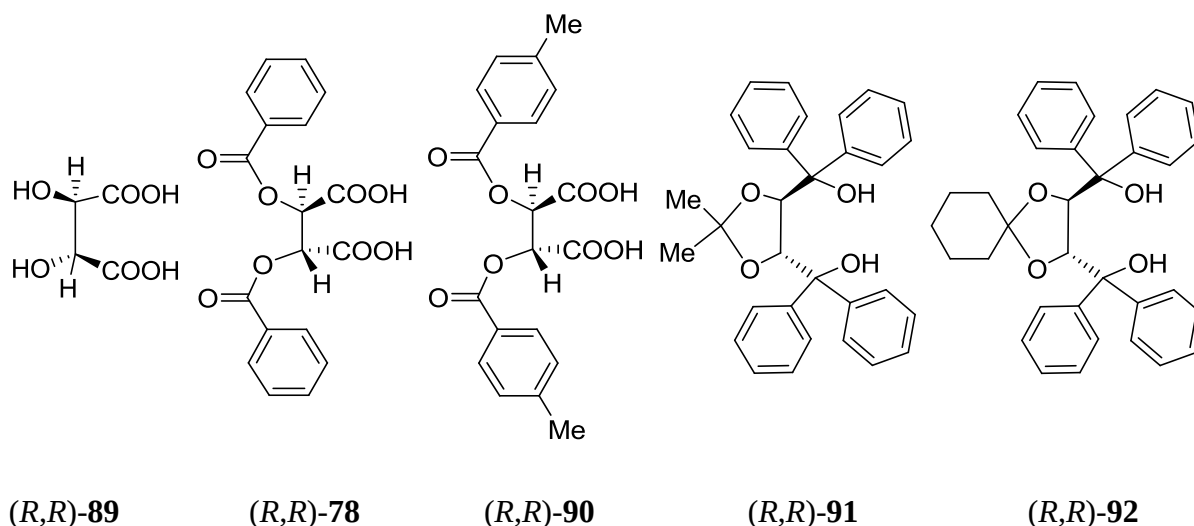
R: Me (**a**), *i*Pr (**b**)
Y: 2-MePh (**a**), 4-MePh (**b**), 1-Naft (**c**)

Palládium(II)-komplexek mellett **86** kétfogú foszfint tartalmazó vas-komplex segítségével fenil-metilfoszfin (**87**) rezolválását valósították meg Crisp és munkatársai.⁷²

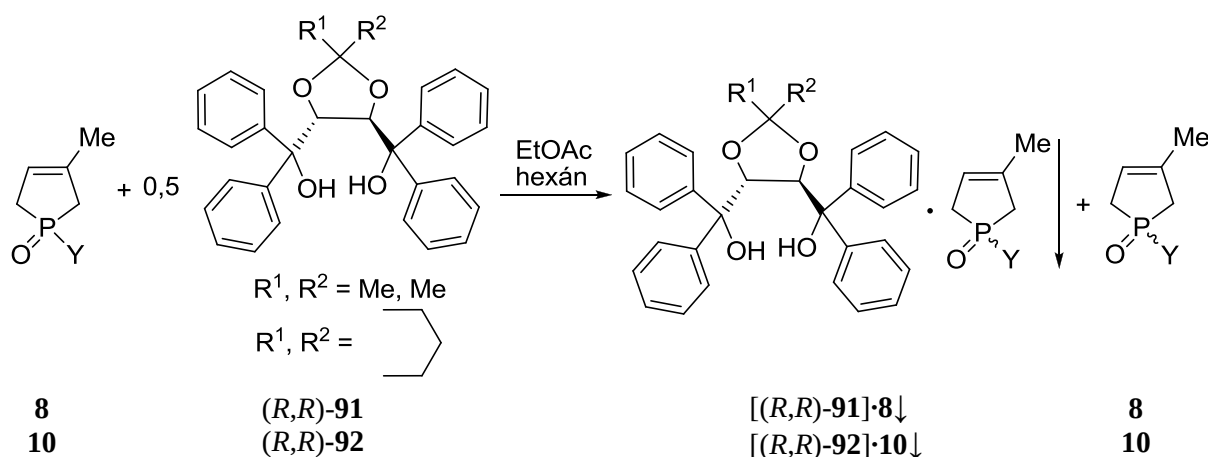


2.4.4. Öt- és hattagú foszfor-heterociklusok rezolválása molekulakomplex és koordinációs komplexképzéssel

Diasztereomer komplexképzéshez olyan rezolválóágensek alkalmasak, amelyek donor illetve akceptor jellegű másodrendű kémiai kötések kialakításában vehetnek részt, elősegítve ezáltal diasztereomer asszociátum képződését.⁷³ Ezeknek a követelményeknek az (*R,R*)-borkósav (BS) [(*R,R*)-**89**], az (*R,R*)-O,O'-dibenzoil-borkósav (DBBS) [(*R,R*)-**78**], az (*R,R*)-O,O'-di-p-toluil-borkósav (DPTBS) [(*R,R*)-**90**] és a TADDOL-származékok, mint a (4*R*,5*R*)-bisz(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolán (TADDOL) [(*R,R*)-**91**] és a (2*R*,3*R*)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetrafenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-2,3-dimetanol (spiro-TADDOL) [(*R,R*)-**92**] is eleget tesznek.

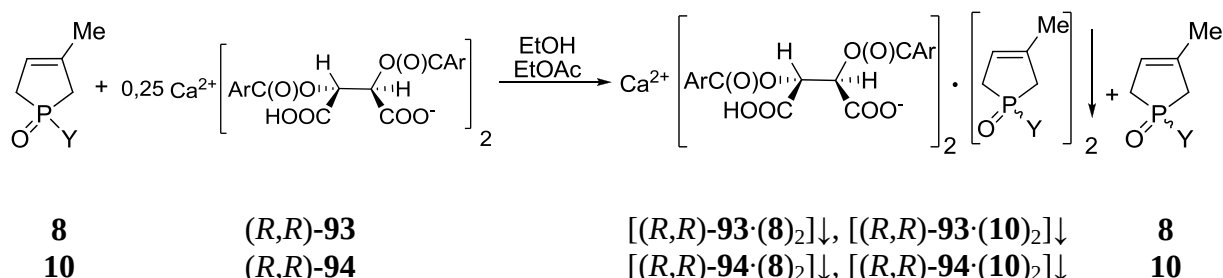


Kutatócsoportunk sikeres eljárást dolgozott ki aril-, alkil- és alkoxi-szubsztituenst tartalmazó 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**8**, **10**) rezolválására. A módszer során TADDOL-lal [(R,R)-**91**] és spiro-TADDOL-lal [(R,R)-**92**] valósították meg a rezolválási kísérleteket. A legjobb eredményeket félekvivalens mennyiségű rezolválószer alkalmazása esetén érték el. A rezolválást minden esetben úgy végezték, hogy a racém 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**8**, **10**) és TADDOL [(R,R)-**91**] illetve spiro-TADDOL [(R,R)-**92**] rezolválószerrek etil-acetáttal készült homogén oldatához hexánt adtak, majd az így kivált molekulakomplexet szűrővel távolították el az anyalúgtól. A diasztereomer komplexeket átkristályosítással többször tisztították, majd a megfelelő enantiomert és a rezolválóágenst oszlopkromatográfiás elválasztással nyerték vissza.^{74,75} Dolgozatomban az általános egyenletekben az optikailag aktív molekulákat hullámos vonallal jelöltem.



Y: Ph (**8a**), 2-MePh (**8b**), 4-MePh (**8c**), 1-Naft (**8d**), Et (**8e**), ⁿPr (**8f**),
 OEt (**10a**), OⁱPr (**10c**)

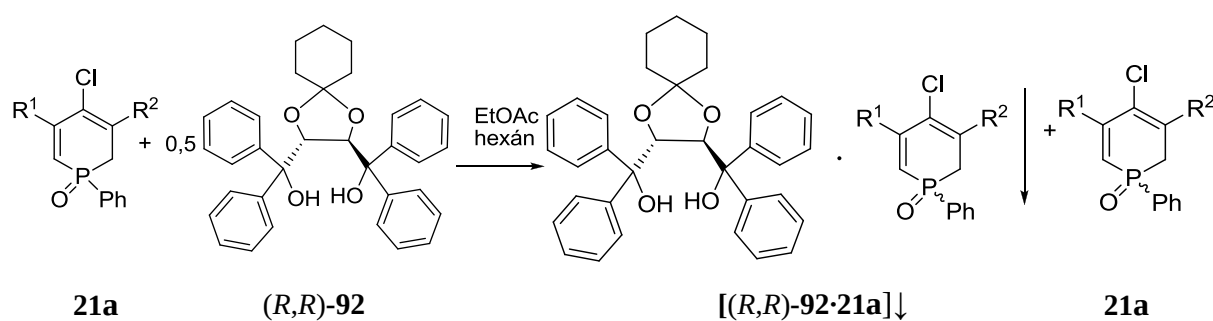
8, 10 Foszfólen-oxidok resolválása DBBS és DPTBS savanyú Ca^{2+} sóival $[\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2]$ $[(R,R)\text{-93}]$ és $[\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2]$ $[(R,R)\text{-94}]$ is megvalósítható volt koordinációs diasztereomer komplexképzésen keresztül. A kristályosítás után kapott diasztereomer koordinációs komplexet ammóniával bontották el és extrakcióval jutottak az enantiomerekhez.



Y: Ph (**8a**), 2-MePh (**8b**), 4-MePh (**8c**), 1-Naft (**8d**), Et (**8e**), $n\text{Pr}$ (**8f**),
 OEt (**10a**), $O^i\text{Pr}$ (**10c**)

Ar: Ph $[(R,R)\text{-93}]$, 4-MePh $[(R,R)\text{-94}]$

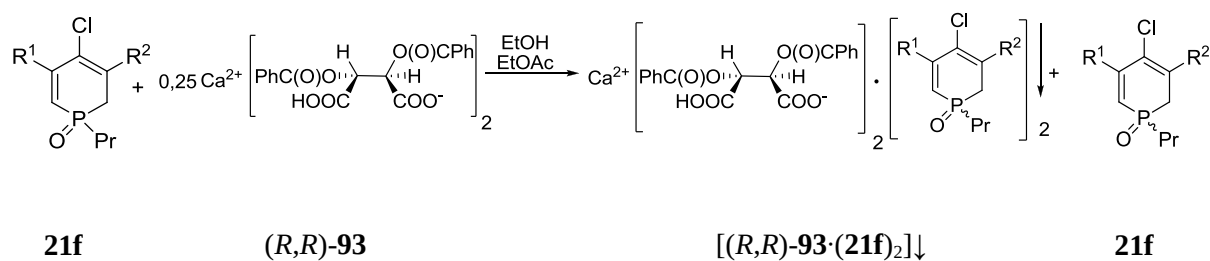
Egyes hattagú foszfor-heterociklusok resolválására is alkalmasnak bizonyult a TADDOL-származékokkal $[(R,R)\text{-91}]$, $[(R,R)\text{-92}]$ kidolgozott resolválási eljárás, melyet az öttagú foszfólen-oxid származékoknál (**8, 10**) ismertetett módon valósított meg a kutatócsoport. A dihidrofoszfinin-származékok közül csak a fenil-szubsztituált vegyület (**21a**) esetében sikerült spiro-TADDOL-lal $[(R,R)\text{-92}]$ elvégezni a resolválást. A resolválás során **21A:21B** kettőskötés izomerek 3:1 arányú keverékéből indultak ki. A kidolgozott resolválási eljárás alkalmasnak bizonyult arra, hogy az egyes kettőskötés izomerek enantiomerjeit elválasszák, azonban a kettőskötés izomerek elválasztására nem volt alkalmas.⁴⁸



$\begin{matrix} R^1 & R^2 \\ H & Me \text{ (A) } 75\% \\ Me & H \text{ (B) } 25\% \end{matrix}$

8, 10 Foszfólen-oxidok esetén DBBS és DPTBS savanyú Ca^{2+} sóival $[\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2]$ $[(R,R)\text{-93}]$ és $[\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2]$ $[(R,R)\text{-94}]$ megvalósított koordinációs diasztereomer komplex képzéssel járó resolválási eljárást **21Af:21Bf** dihidrofoszfinin-oxid-származékok 3:1 arányú keverékére is kiterjesztette a kutatócsoport. A propil-származék esetében kizárólag

Ca(H-DBBS)₂-t [(*R,R*)-**93**] alkalmazva tudott a kutatócsoport 93% enantiomertisztaságot elérni. Azonban ebben az esetben sem volt megvalósítható a kettőskötés izomerek elválasztása.⁴⁸



$\begin{array}{cc} \text{R}^1 & \text{R}^2 \\ \text{H} & \text{Me} \end{array}$ (**A**) 75%
 $\begin{array}{cc} \text{Me} & \text{H} \end{array}$ (**B**) 25%

3. Saját munka

TDK munkám során a kutatócsoportban kidolgozott módszer szerint előállítottuk az 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**8a**) mindkét enantiomerjét. Megvalósítottuk az 1-propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**10b**) rezolválását, amely vegyületet korábban még nem állítottak elő optikailag aktív formában. Az (*R*)-1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxidból [(*R*)-**8a**] és az (*S,S*)-3-(difenilfoszfinoxido)-1-fenilfoszfólén-1-oxidból [(*S,S*)-**98**] optikailag aktív borán- [(*S*)-**96**, (*R,R*)-**100**] és platina-komplexeiket [(*R*)-(*R*)-**97**, (*S,S*)-**101**] állítottunk elő. Emellett részletesen vizsgáltuk azt, hogy a hattagú 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**18Aa**), 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (**21a**) és 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**32a**) milyen reakcióutakon állíthatóak elő optikailag aktív formában.

3.1. 1-Fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**8a**) rezolválása

3.1.1. 1-Fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**8a**) rezolválása TADDOL-származékokkal [(*-*)-**91**, (*-*)-**92**] és DBBS, valamint DPTBS savanyú Ca^{2+} -sójával [(*-*)-**93**, (*-*)-**94**]

Kutatócsoportunk az elmúlt években fenil-szubsztituált foszfólén-oxid (**8a**) mindkét enantiomerjének előállítására sikeres rezolválási eljárást dolgozott ki. A saját kísérleti munkámat ezen eredmények reprodukálásával kezdtem, ugyanis az előállított enantiomerek kiindulási vegyületeként szolgáltak a 3.3.1 illetve 3.3.2 alfejezetekben bemutatásra kerülő hidrogénezési illetve komplexképzési reakciókhoz. Rezolválásaink során félekvivalens mennyiségű rezolválószert alkalmaztunk. A spiro-TADDOL-lal [(*-*)-**92**] végzett rezolválások során az 1-fenil-foszfólén-oxidot (**8a**) és a spiro-TADDOL-t [(*-*)-**92**] etil-acetátban forralás közben feloldottuk, majd hexánt adtunk az oldathoz, aminek következtében a [(*-*)-**8a**-spiro-TADDOL] összetételű molekulakomplex kikristályosodott, amit három óra után szűrtünk. A molekulakomplex összetételét ^1H NMR segítségével határoztuk meg. A diasztereomer molekulakomplext 83%-os termeléssel és 55%-os diasztereomer tisztasággal kaptuk meg. A komplexet etil-acetátban feloldva, majd az oldathoz hexánt adva kétszer átkristályosítottuk. Az (*S*)-1-fenil-foszfólén-oxidot [(*-*)-**8a**] 97%-os enantiomertisztasággal és 30%-os termeléssel kaptuk.

A TADDOL-lal [(*-*)-**91**] végzett rezolválásokat a spiro-TADDOL-nál [(*-*)-**92**] ismertetett módon végeztük. Kétszeri átkristályosítást követően (*-*)-**8a** antipódot 95%-os enantiomertisztasággal és 0,44%-os termeléssel állítottuk elő. A spiro-TADDOL [(*-*)-**92**] és a

$\text{Me-C}_5\text{H}_4\text{-P(=O)(Ph)}_2 + 0,5$

EtOAc, hexán

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me, Me}$
 $\text{R}^1, \text{R}^2 =$

$(-)\text{-91}$
 $(-)\text{-92}$

$[(-)\text{-91} \cdot (-)\text{-8a}] \downarrow$
 $[(-)\text{-92} \cdot (-)\text{-8a}] \downarrow$

$(+)\text{-8a}$

8a [(-)-93] n: 2 [(-)-93·((+)-8a)₂]↓ (-)-8a
[(-)-94] n: 1 [(-)-94·(-)-8a]↓ (+)-8a

27

1. táblázat 1-Fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**8a**) rezolválása, spiro-TADDOL [(–)-**92**], TADDOL [(–)-**91**], Ca(H-DBBS)₂ [(–)-**93**] illetve Ca(H-DPTBS)₂ [(–)-**94**] alkalmazásával

Reszolválószér	Diasztereomer komplex	Oldószer	Termelés ^c (%)	ee ^d (%)	S ^e (-)	Abszolút konfigur.	Forgatás irány ^f
0,5 ekv. spiro-TADDOL	[(8a)(spiro-TADDOL)]	EtOAc-hexán [2:10] ^{a,b}	(83) 30	(55) 97	(0,46) 0,29	(S)	(–)
0,5 ekv. TADDOL	[(8a)(TADDOL)]	EtOAc-hexán [2:10] ^{a,b}	(75) 44	(68) 95	(0,51) 0,42	(S)	(–)
0,25 ekv. Ca(H-DBBS) ₂	[Ca(8a) ₂ (H-DBBS) ₂]	EtOH-EtOAc [3:3] ^a EtOH-H ₂ O [3:0,3] ^b	(85) 42	(60) 94	(0,48) 0,33	(R)	(+)
0,5 ekv. Ca(H-DPTBS) ₂	[Ca(8a)(H-DPTBS) ₂]	EtOH-H ₂ O [5:0,5] ^{a,b}	(77) 52	(58) 93	(0,45) 0,48	(S)	(–)

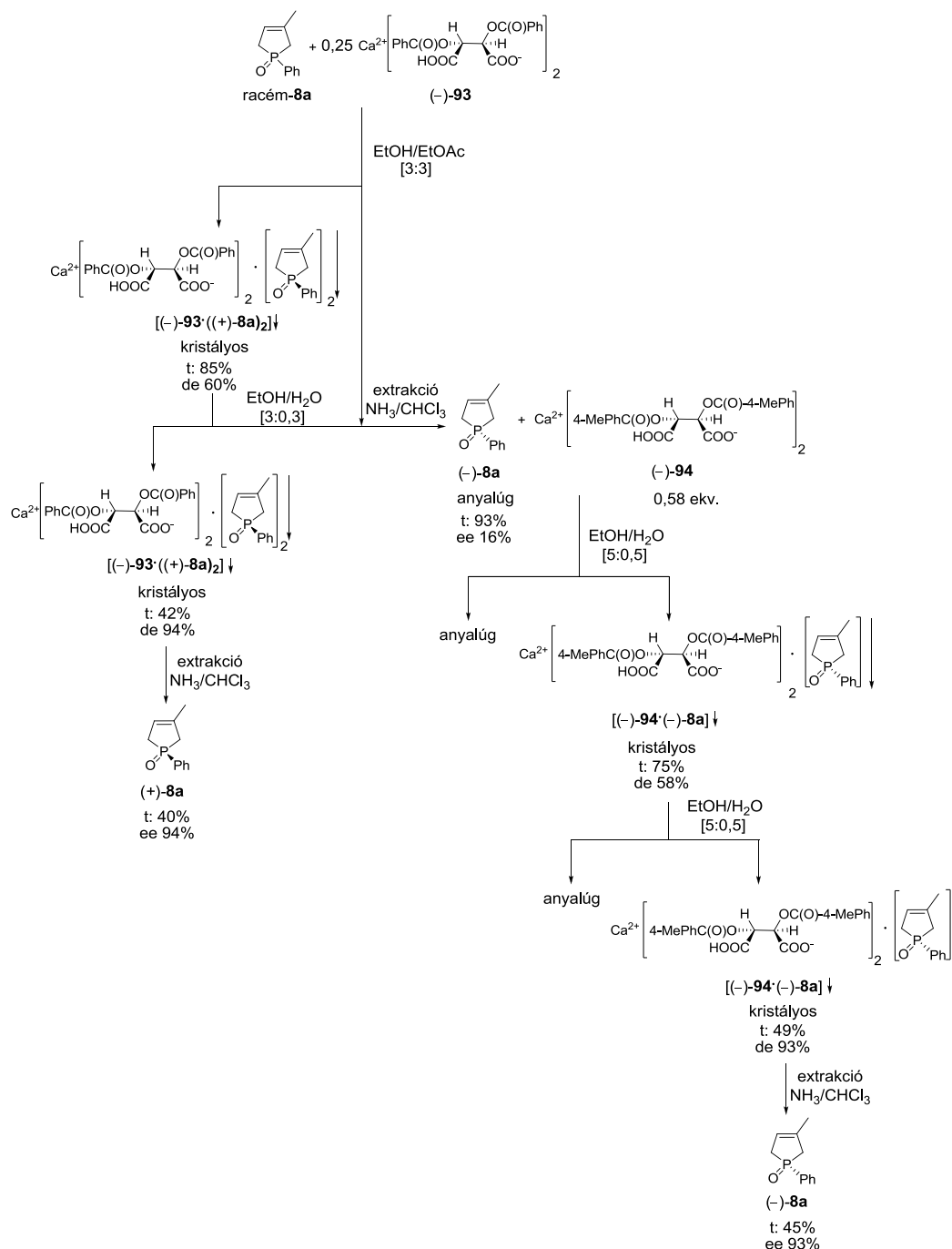
^a: Kristályosításhoz használt oldószerkeverék [ml^{oldószer}/g^{reszolválószér}]; ^b: Átkristályosításokhoz illetve digerálásokhoz használt oldószerkeverék [ml^{oldószer}/g^{reszolválószér}]; ^c: A racém vegyület 50%-ra számolt érték; ^d: Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC-vel történt; ^e: Az S paraméter a rezolválhatóság, más néven Fogassy-paraméter, ami a termelés, valamint az enantiomertisztaság szorzataként számítható; ^f: Enantiomerfelesleg forgatásának az iránya van feltüntetve. Zárójelben a kristályosítás utáni, míg félkövér betűtípussal a kétszeres átkristályosítás után kapott termelés, enantiomertisztaság és rezolválhatóság értékek láthatóak.

3.1.2. 1-Fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**8a**) mindkét enantiomerjének előállítása

A 3.1.1. alfejezetben bemutatott eredmények alapján megkíséreltük az 1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**8a**) mindkét antipódjának előállítását. A rezolválás során azt használtuk ki, hogy a DBBS savanyú Ca²⁺ sója [(–)-**93**] a (+)-**8a** enantiomert, míg a DPTBS savanyú Ca²⁺ sója [(–)-**94**] a (–)-**8a** enantiomert preferálta. Forralás közben a Ca(H-DBBS)₂-t [(–)-**93**] etanolban feloldottuk, majd a forró oldathoz hozzáadtuk racém **8a** etil-acetátos oldatát. A kristályosodás az elegy hűlésével azonnal megindult. Egy nap kristályosítás után a színtelen kristályokat szűrtük, így 60%-os diasztereomer tisztasággal és 85%-os termeléssel kaptuk [Ca[(+)-**8a**]₂(H-DBBS)₂] összetételű koordinációs komplexet. A diasztereomer keveréket digerálással dúsítottuk. Az enantiomer kinyerése céljából a komplexet elbontottuk úgy, hogy annak kloroformos szuszpenzióját vizes ammónium-hidroxid oldattal extraháltuk. A két fázis elválasztása, majd a szerves fázis bepárlása után megkaptuk (+)-**8a** enantiomert 94%-os enantiomertisztasággal és 40% termeléssel.

Az (S)-1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid [(–)-**8a**] előállítása úgy történt, hogy a kristályosítás, valamint a digerálás során nyert anyalúgokat egyesítettük, majd az egyesített anyalúg kloroformos oldatát 10%-os ammónia oldattal extraháltuk, így (–)-**8a** enantiomert 16%-os enantiomertisztasággal tartalmazó enantiomerkeveréket kaptunk, melyet

$\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ [(-)-**94**] felhasználásával etanol-víz oldószerkelegben reszolváltunk. Ekkor a $[\text{Ca}((-)\text{-8a})(\text{H-DPTBS})_2]$ összetételű komplexet 58%-os diasztereomer tisztasággal és 75%-os termeléssel kaptuk meg. A diasztereomer komplexet digerálással tisztítottuk etanol-víz oldószerkelegben. A komplexet az előbbieken ismertetett módon megbontottuk. A (-)-**8a** enantiomert 93%-os enantiomer tisztasággal és 45% termeléssel nyertük ki. Az 1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**8a**) mindkét enantiomerjének előállítására alkalmas módszert a 4. ábrán mutatom be.

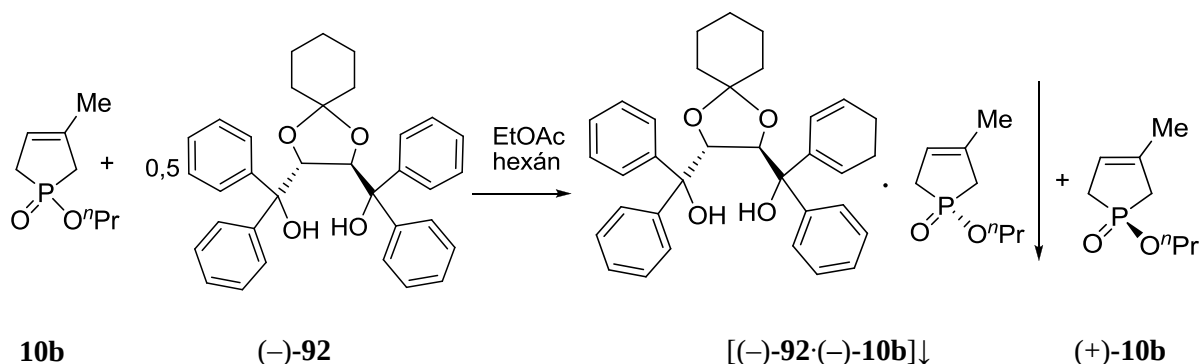


4. ábra 1-Fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**8a**) mindkét enantiomerjének előállítása $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ [(-)-**93**] és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ [(-)-**94**] alkalmazásával

3.2. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (10b) reszolválása

3.2.1. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (10b) reszolválása TADDOL-származékokkal [(-)-91, (-)-92]

Az 1-propoxi-foszfolén-oxid (**10b**) reszolválását spiro-TADDOL-lal [(-)-92] kíséreltük meg a tanszéki kutatócsoportban kidolgozott módszer szerint, etil-acetát és hexán oldószerkeletet alkalmazva. Kétszeres átkristályosítást követően 93%-os enantiomertisztasággal és 43%-os termeléssel tudtuk a (-)-**10b**-t előállítani. Az 1-propoxi-foszfolén-oxid (**10b**) enantiomerjeinek abszolút konfigurációjának ismeretének hiányában irodalmi analógiákat alapul véve dolgozatomban a negatív előjelű optikai forgatású (-)-**10b** enantiomerhez az (R)- abszolút konfigurációt rendeltük.⁷⁵ A kutatócsoport az 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**8**) reszolválása során megfigyelte, hogy különböző alkoholok eredményesen alkalmazható oldószerek a TADDOL-lal [(-)-91] és spiro-TADDOL-lal [(-)-92] végzett reszolválások esetében. Az 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**10b**) reszolválását TADDOL-származékokkal [(-)-91, (-)-92] izopropanol és etanol oldószerekben is megkíséreltük. Az izopropanolban végzett reszolválás során értük el a legnagyobb reszolválhatóság értéket ($S = 0,60$) kétszeres átkristályosítás után. Az így kapott (-)-**10b** enantiomertisztasága 85% volt.



Megfigyeltük, hogy az oldószer befolyásolja a reszolválások hatékonyságát, illetve azt, hogy melyik enantiomert tartalmazza a keletkező molekulakomplex, ugyanis etanolban végezve a reszolválást a (+)-**10b**, míg a 2. táblázatban bemutatott többi oldószer alkalmazása esetén a (-)-**10b** enantiomert lehetett előállítani. Ezt a megfigyelést kihasználva az 1-propoxi-foszfolén-oxid (**10b**) mindkét enantiomerje előállítható spiro-TADDOL-lal [(-)-92] az oldószereket változtatva. A keletkező diasztereomer komplexekben a propoxi-foszfolén:spiro-TADDOL arány 1:1 volt. Ez alól kivétel csak az etanolban végzett reszolválás volt, amikor [((+)-**10b**)₂·(spiro-TADDOL)₃] összetételű molekulakomplex

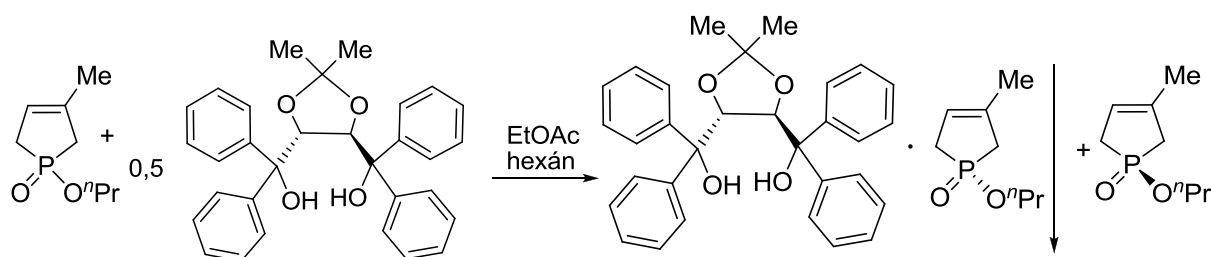
képződött. Ebben az esetben kimutatható volt, hogy a komplexbe etanol épült be, és feltehetően ez okozta a diasztereomer komplex összetételének, valamint a preferált enantiomernek a megváltozását is. A spiro-TADDOL-lal végzett rezolválások adatait a **2. táblázatban** foglaltam össze.

2. táblázat 1-Propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**10b**) rezolválása spiro-TADDOL [(–)-**92**] alkalmazásával

Reszolválószer	Diasztereomer komplex	Oldószer	Termelés ^c (%)	ee ^d (%)	S ^e (-)	Forgatás ^f iránya
0,5 ekv. spiro-TADDOL	[(10b)(spiro-TADDOL)]	EtOAc-hexán [2:10] ^{a,b}	(72) 43	(54) 93	(0,39) 0,40	(–)
0,5 ekv. spiro-TADDOL	[(10b) ₂ (spiro-TADDOL) ₃]	EtOH [4] ^{a,b}	(58) 31	(29) 79	(0,17) 0,25	(+)
0,5 ekv. spiro-TADDOL	[(10b)(spiro-TADDOL)]	ⁱ PrOH [4] ^{a,b}	(119) 70	(45) 85	(0,54) 0,60	(–)
0,5 ekv. spiro-TADDOL	[(10b)(spiro-TADDOL)]	aceton-hexán [2:5] ^{a,b}	(81) 47	(58) 83	(0,47) 0,39	(–)

^a: Kristályosításhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{rezolválószer}] ^b: Átkristályosításokhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{rezolválószer}] ^c: A racém vegyület 50%-ra számolt érték ^d: Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú GC-vel történt ^e: Az S paraméter a rezolválhatóság, más néven Fogassy-paraméter, ami a termelés, valamint az enantiomertisztaság szorzataként számítható ^f: Enantiomerfelesleg forgatásának az iránya van feltüntetve. Zárójelben a kristályosítás utáni, míg félkövér betűtípussal a kétszeres átkristályosítás után kapott termelés, enantiomertisztaság és rezolválhatóság értékek láthatóak.

Az 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**10b**) rezolválását TADDOL-lal [(–)-**91**] etil-acetát és hexán oldószerkeletben valósítottuk meg. Kétszeres átkristályosítást követően 99% feletti enantiomertisztasággal és 42%-os termeléssel tudtuk (–)-**10b** enantiomert előállítani. A spiro-TADDOL [(–)-**92**] esetében eredményesen alkalmazott etanol, illetve izopropanol oldószerkeletben TADDOL-lal [(–)-**91**] megkísérelve **10b** rezolválását racém összetételű 1-propoxi-foszfolén-1-oxidot (**10b**) tartalmazó diasztereomer komplexeket kaptunk. A rezolválást aceton és hexán oldószerkeletben is megkíséreltük, azonban ebben az esetben nem keletkezett kristályos komplex. A rezolválás adatait a **3. táblázatban** foglaltam össze.



10b**(-)-91****[(-)-91·(-)10b]↓****(+)-10b****3. táblázat** 1-propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**10b**) reszolválása TADDOL [(-)-91] alkalmazásával

Reszolválószer	Diasztereomer komplex	Oldószer	Termelés ^c (%)	ee ^d (%)	S ^e (-)	Forgatás ^f iránya
0,5 ekv. TADDOL	[(10b)(TADDOL)]	EtOAc-hexán [2:10] ^{a,b}	(68) 42	(77) >99	0,52 0,42	(-)
0,5 ekv. TADDOL	[(10b)(TADDOL) ₆]	EtOH [4] ^a	(15)	racém	0	-
0,5 ekv. TADDOL	[(10b)(TADDOL)]	ⁱ PrOH [4] ^a	(10)	racém	0	-
0,5 ekv. TADDOL	nem kristályosodott	aceton-hexán [2:5] ^a	-	-	-	-

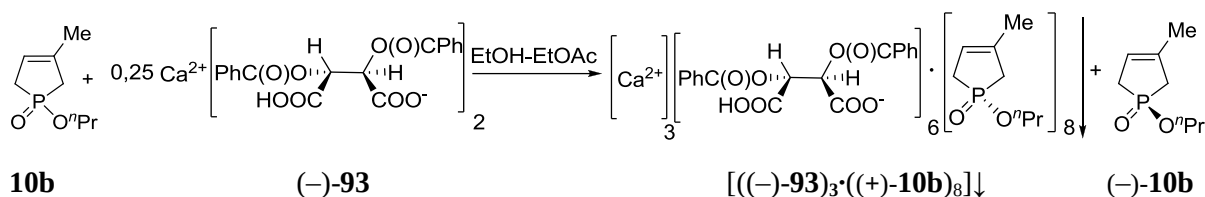
^a: Kristályosításhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{reszolválószer}] ^b: Átkristályosításokhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{reszolválószer}] ^c: A racém vegyület 50%-ra számolt érték ^d: Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú GC-vel történt ^e: Az S paraméter a reszolválhatóság, más néven Fogassy-paraméter, ami a termelés, valamint az enantiomertisztaság szorzataként számítható ^f: Enantiomerfelesleg forgatásának az iránya van feltüntetve. Zárójelben a kristályosítás utáni, míg félkövér betűtípussal a kétszeres átkristályosítás után kapott termelés, enantiomertisztaság és reszolválhatóság értékek láthatóak.

3.2.2. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**10b**) reszolválása DBBS, valamint DPTBS savanyú Ca²⁺-sójával [(-)-93, (-)-94]

A DBBS savanyú Ca²⁺ sójával [(-)-93] végzett reszolválásokat etil-acetát-etanol, valamint etanol-víz oldószerkeletben megvalósítva, az első kristályosítás után 16% illetve 18%-os enantiomertisztasággal állítottuk elő (+)-**10b** enantiomert. A kétszeri digérálást követően az enantiomertisztaság értéke csak kis mértékben növekedett (ee 16% illetve 17%), ami eutektikus pont jelenlétére utal, kizárva adott körülmények között a diasztereomer keverék további tisztítási lehetőségét. A Ca(H-DBBS)₂-t [(-)-93] acetonitril-etanol-víz oldószerkeletben alkalmazva sikerült a legmagasabb enantiomertisztaság és reszolválhatóság értéket kapni, kétszeres digérálás után (ee 84%, S= 0,20).

A DBBS savanyú Ca²⁺ sója [(-)-93] esetében is megfigyelhettük, hogy az alkalmazott oldószerkelet függvényében változik a keletkezett koordinációs komplexbe beépülő 1-propoxi-foszfólén-oxid (**10b**) abszolút konfigurációja, valamint a keletkezett diasztereomer komplex összetétele is, ahogy az a **4. táblázatban** látható.

A DPTBS savanyú Ca²⁺ sójával [(-)-94] megvalósított reszolválások esetén a **4. táblázatban** feltüntetett oldószerkeletet alkalmazva minden esetben a (-)-**10b** enantiomert tudtuk előállítani. A legmagasabb enantiomertisztaságot (ee 64%) etanol-víz oldószerkeletben tudtuk elérni.



4. táblázat 1-Propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**10b**) rezolválása Ca(H-DBBS)₂ [(-)-93] illetve Ca(H-DPTBS)₂ [(-)-94] alkalmazásával

Reszolválószer	Diasztereomer komplex	Oldószer	Termelés ^c (%)	ee ^d (%)	S ^e (-)	Forgatás ^f iránya
0,25 ekv. Ca(H-DBBS) ₂	[Ca ₃ (10b) ₈ (H-DBBS) ₆]	EtOAc-EtOH [3:3] ^{a,b}	(98) 43	(16) 17	(0,16) 0,07	(+)
0,25 ekv. Ca(H-DBBS) ₂	[Ca(10b) ₂ (H-DBBS) ₂]	EtOH-H ₂ O [4:0,4] ^{a,b}	(60) 7	(18) 22	(0,11) 0,02	(+)
0,25 ekv. Ca(H-DBBS) ₂	[Ca ₃ (10b) ₈ (H-DBBS) ₆]	MeCN-EtOH-H ₂ O [3:3:0,3] ^{a,b}	(102) 24	(38) 84	(0,39) 0,20	(-)
0,25 ekv. Ca(H-DPTBS) ₂	[Ca(10b) ₂ (H-DPTBS) ₂]	EtOAc-EtOH-H ₂ O [3:3:0,3] ^{a,b}	(63) 38	(41) 55	(0,26) 0,21	(-)
0,25 ekv. Ca(H-DPTBS) ₂	[Ca ₃ (10b) ₄ (H-DPTBS) ₆]	EtOH-H ₂ O [4:0,4] ^{a,b}	(75) 32	(45) 64	(0,34) 0,20	(-)
0,25 ekv. Ca(H-DPTBS) ₂	[Ca(10b) ₂ (H-DPTBS) ₂]	MeCN-EtOH-H ₂ O [3:3:0,3] ^{a,b}	(68) 33	(46) 56	(0,31) 0,18	(-)

^a: Kristályosításhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{rezolválószer}] ^b: Digeráláshoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{rezolválószer}] ^c: A racém vegyület 50%-ra számolt érték ^d: Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú GC-vel történt ^e: Az S paraméter a rezolválhatóság, más néven Fogassy-paraméter, ami a termelés, valamint az enantiomertisztaság szorzataként számítható ^f: Enantiomerfelesleg forgatásának az iránya van feltüntetve. Zárójelben a kristályosítás utáni, míg félkövér betűtípussal a kétszeres digerálás után kapott termelés, enantiomertisztaság és rezolválhatóság értékek láthatóak.

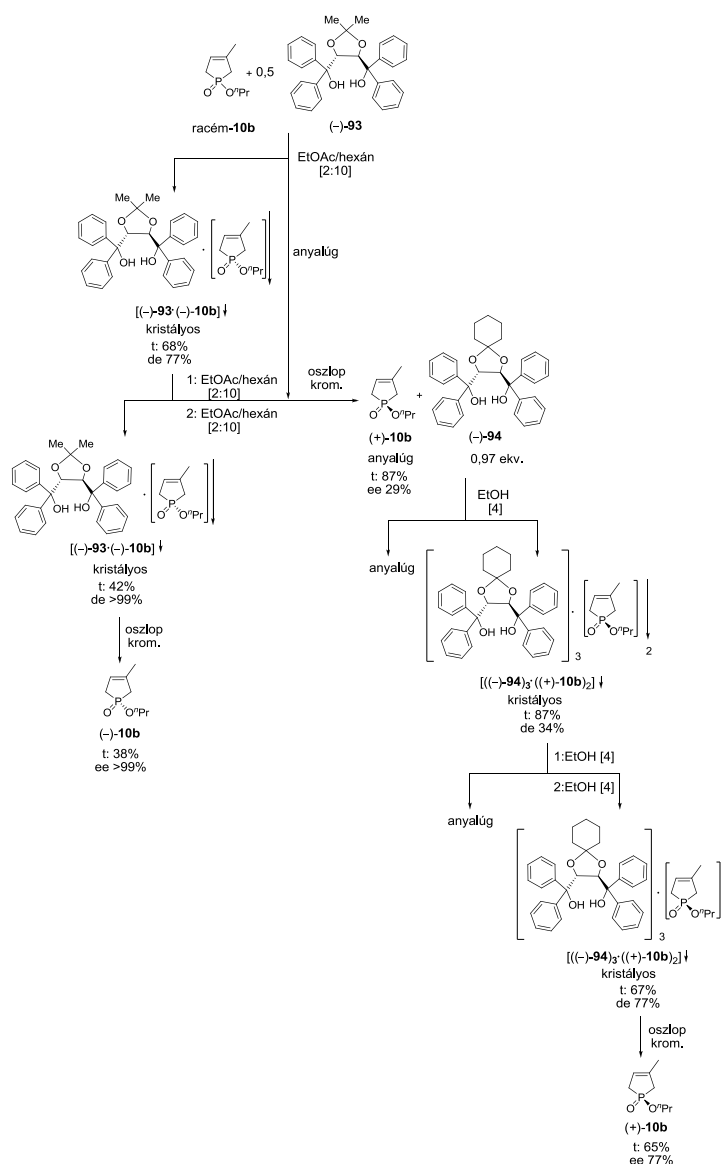
3.2.3. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**10b**) mindkét enantiomerjének előállítása

A 3.2.1. és 3.2.2. alfejezetekben bemutatott kísérletek eredményei alapján megkíséreltük az 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**10b**) mindkét enantiomerjének előállítását TADDOL [(-)-91] illetve spiro-TADDOL [(-)-92] rezolválószerkelet alkalmazva.

A rezolválást úgy végeztük, hogy a TADDOL [(-)-91] és a racém 1-propoxi-foszfolén-oxidot (**10b**) etil-acetát oldószerben forralás közben teljesen feloldottuk, majd hexánt adtunk hozzá. A kristályosodás az elegy lehűlésével azonnal megindult. Három óra kristályosítás után a színtelen kristályokat szűrtük. A molekulakomplex sztöchiometrikus összetétele [(-)-**10b**·TADDOL] volt. Kristályosítás után a diasztereomer komplexet 77%-os diasztereomer tisztasággal és 0,52-es rezolválhatósággal kaptuk. Kétszeres átkristályosítást

követően a diasztereomer komplexet oszlopkromatográfiásan megbontottuk, és 99% feletti enantiomertisztasággal és 38%-os termeléssel kaptuk (–)-**10b** enantiomert.

A másik antipód (+)-**10b** előállításához az egyesített anyalúgokat oszlopkromatográfiásan elbontottuk. A (+)-**10b** enantiomert 29%-os enantiomertisztasággal tartalmazó enantiomerkeveréket 0,96 ekvivalens mennyiségű spiro-TADDOL-lal [(–)-**92**] etanolban rezolváltuk. A [(+)-**10b**·spiro-TADDOL] összetételű komplexet 34%-os diasztereomer tisztasággal és 0,30-os rezolválhatósággal kaptuk meg. A diasztereomer komplexet átkristályosítással tisztítottuk etanolban, majd oszlopkromatográfia segítségével bontottuk meg, így (+)-**10b** enantiomert 77%-os enantiomertisztasággal és 65%-os termeléssel nyertük ki. Az 1-propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**10b**) mindkét enantiomerjének előállítására alkalmas módszer az 5. ábrán látható.

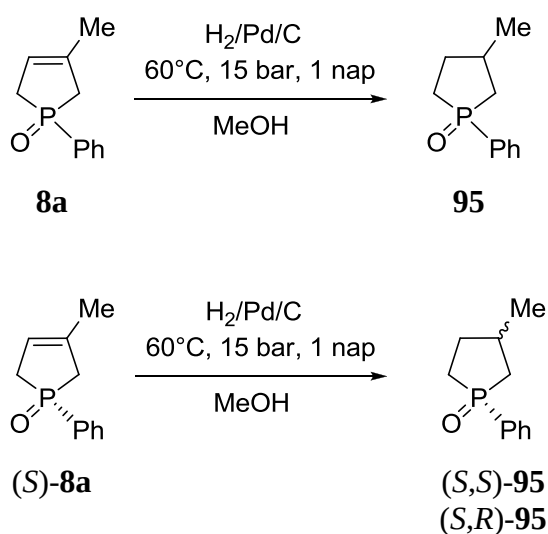


5. ábra 1-Propoxi-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**10b**) mindkét enantiomerjének előállítása TADDOL [(–)-**91**] és spiro-TADDOL [(–)-**92**] alkalmazásával

3.3. Racém és optikailag aktív öttagú P-heterociklusok reakciói

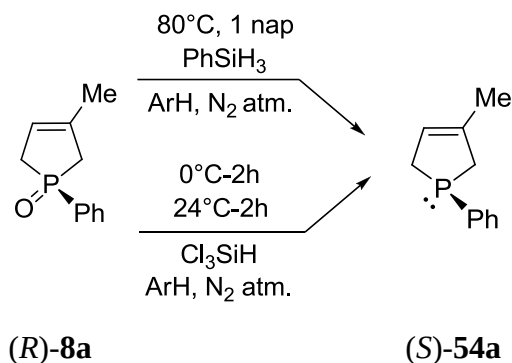
3.3.1. 1-Fenil-3-metilfoszfolán-1-oxid (95) előállítása

Az 1-fenil-3-metilfoszfolán-1-oxid (95) előállítását úgy végeztük, hogy 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot (8a) katalitikusan hidrogéneztünk Pd/C katalizátorral 15 bar nyomáson 60°C-on metanolban 1 napon keresztül, majd a kapott nyersterméket oszlopkromatográfián tisztítottuk. A redukciót mind racém (8a), mind optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidból [(S)-8a, ee 93%] kiindulva megvalósítottuk, és mindkét esetben a diasztereomerek 9:1 arányú keverékét kaptuk 80%, illetve 64%-os össztermeléssel.



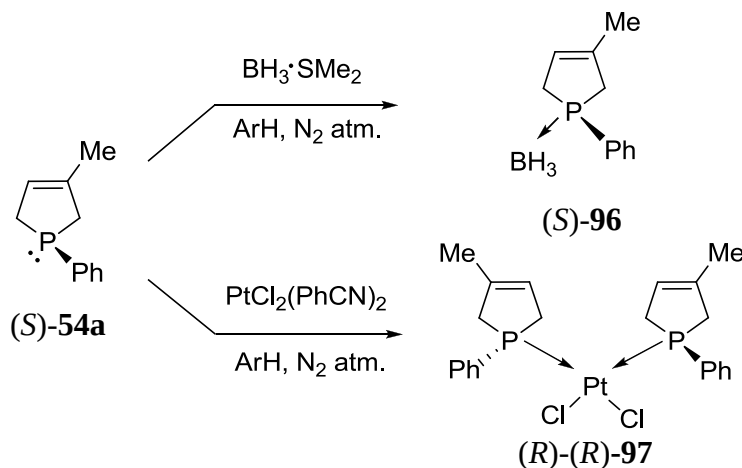
3.3.2. (S)-1-Fenil-3-metil-3-foszfolén [(S)-54a] komplexképzési reakciói

(R)-1-Fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid [(R)-8a, ee 94%] deoxigénezési reakcióit kétféle reagenssel végeztük. Fenilszilán reagenst alkalmazva inert atmoszféra alatt 80 °C-on kevertettük a reakcióelegyet egy napon keresztül, míg a triklórszilánnal megvalósított reakció esetében a reakcióelegy 2 órán át 0°C-on, majd további 2 órán át szobahőmérsékleten keveredett inert atmoszféra alatt. Az irodalmi leírásoknak megfelelően feltételeztük, hogy mindkét deoxigénezési eljárás a P-atom abszolút konfigurációjának retenciójával jár.⁴¹



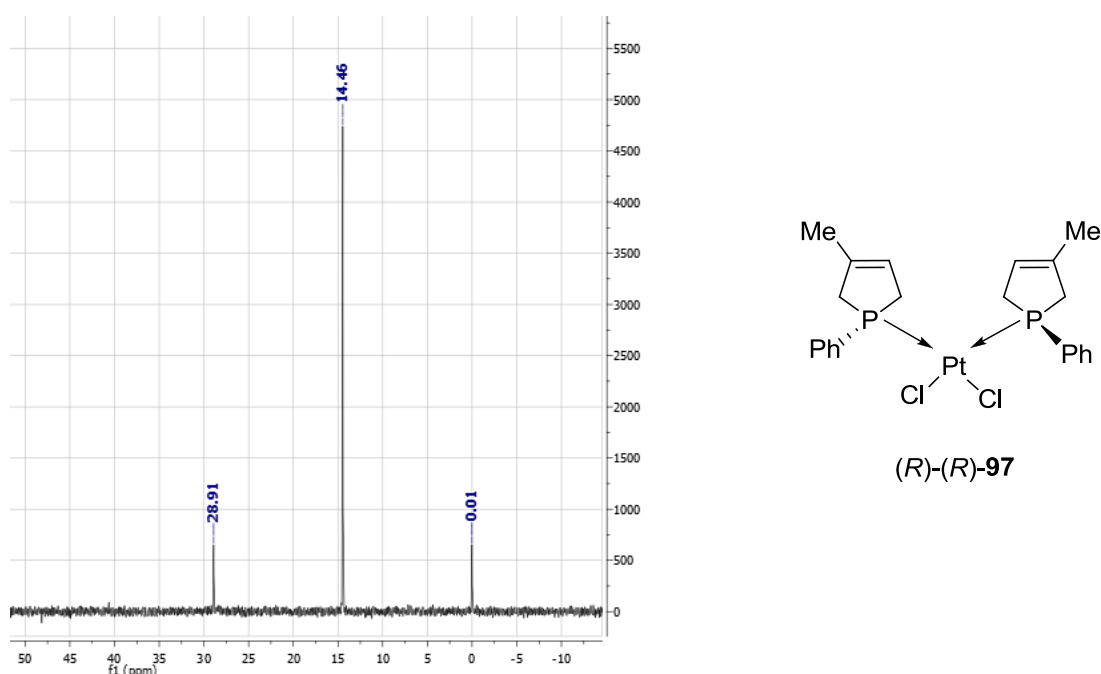
A deoxigénezés után a levegőre való érzékenység miatt, a keletkezett foszfint [(S)-54a] azonnal továbbalakítottuk. Az (S)-1-fenil-3-metil-3-foszfolén-borán-komplex [(S)-96] előállítása feleslegben vett borán-dimetilszulfid reagenssel történt nitrogén atmoszféra alatt. A reakciót követően vízzel bontottuk meg a reagens feleslegét. A keletkezett bórsavat szűrtük, majd a szerves fázis bepárlása után a kapott terméket [(S)-96] oszlopkromatográfiával tisztítottunk (t: 26%).

A platina-komplekképzéshez az (S)-fenil-foszfolént [(S)-54a] fél ekvivalens diklórdibenzonitril-platina prekuzorral reagáltattuk szobahőmérsékleten nitrogén atmoszféra alatt. Az oldatból kivált kristályos platina-komplext [(R)-(R)-97] szűrtük. A termék tisztítását úgy végeztük, hogy a kristályokat aromás oldószerben oldottuk, majd a kapott oldatból *n*-heptán hozzáadására kivált platina-komplext (t: 64%) szűréssel választottuk el az anyalúgtól.



Az előállított platina-komplexben [(R)-(R)-97] a szubsztituensek relatív helyzetének meghatározását ^{31}P NMR spektrumban megjelenő sztereospecifikus $^1J_{\text{Pt-P}}$ csatolások alapján végeztük. A 6. ábrán látható Pt(II)-komplex [(R)-(R)-97] ^{31}P NMR spektrumában 1:4:1 arányú jelcsoport észlelhető, mivel a 33,8%-os relatív izotóparányban előforduló ^{195}Pt izotóp $I=1/2$ magspinnel rendelkező NMR aktív mag, amely a $I=1/2$ magspinnel rendelkező

^{31}P maggal csatolva annak jelét dubletté hasítja. Mivel a ^{195}Pt izotóp kivételével a többi Pt izotóp nem NMR aktív, így a Pt(II)-komplex [(*R*)-(*R*)-**97**] ^{31}P NMR spektrumában egy felhasadás nélküli központi jelből és a felhasadás miatt megjelenő szimmetrikus szatellitpárból álló jelcsoportot kapunk. A $^1J_{\text{Pt-P}}$ csatolási állandó értékéből lehet következtetni arra, hogy a foszforatomhoz képest *transz* helyzetben milyen ligandum helyezkedik el. Számos irodalmi adat alátámasztja, hogy foszfinok és öttagú P-heterocilusok platina-komplexeiben az egykötéses platina-foszfor csatolási állandó 2400 ± 80 Hz, ha két foszforatom *transz* helyzetben helyezkedik el, és 3500 ± 90 Hz a ligandumok *cisz* térállása esetén.⁷⁶ Az általunk előállított platina-komplex [(*R*)-(*R*)-**97**] egykötéses platina-foszfor csatolási állandójából ($^1J_{\text{Pt-P}} = 3512$ Hz) arra következtettünk, hogy a reakció során *cisz* szerkezetű komplex keletkezett.

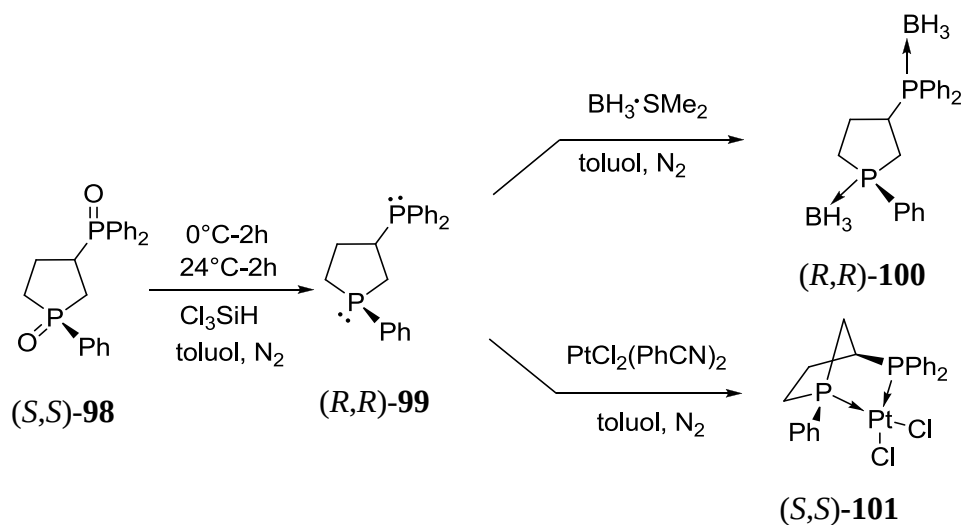


6. ábra (*R*)-(*R*)-1-Fenil-3-metil-3-foszfolén Pt(II)-komplex [(*R*)-(*R*)-**97**] ^{31}P NMR spektruma

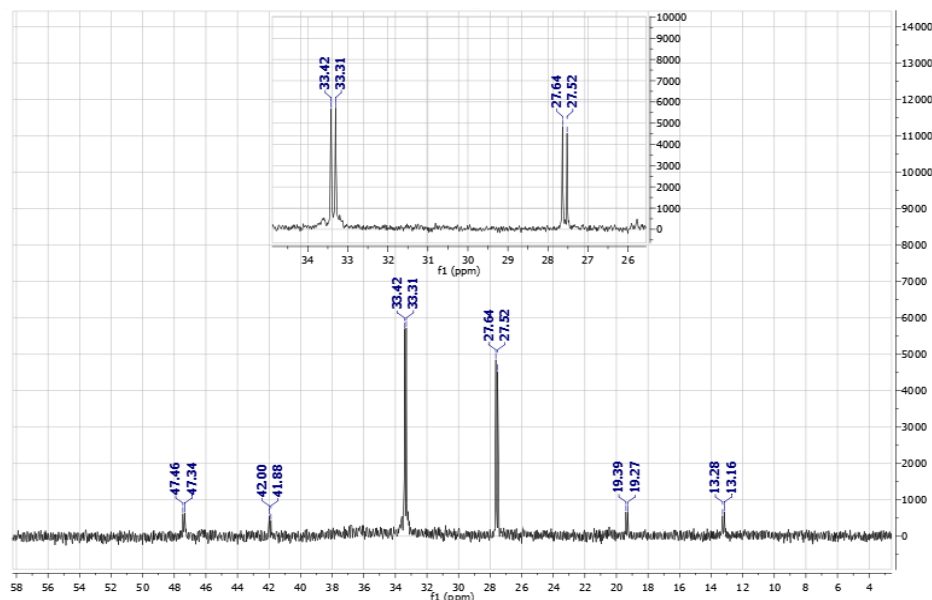
3.3.3. (*R,R*)-3-(Difenilfoszfino)-1-fenilfoszfolán [(*R,R*)-**99**] komplexképzési reakciói

A borán- és platina-komplekképzési reakciókat az (*S,S*)-3-(difenilfoszfinoxido)-1-fenilfoszfolán-1-oxidból [(*S,S*)-**98**] kiindulva is elvégeztük. A kiindulási anyagot [(*S,S*)-**98**] Pietrusiewicz és munkatársai állították elő (*S*)-1-fenil-2-foszfolén-1-oxid [(*S*)-**79**] és difenilfoszfin-oxid diasztereoselektív Michael-addíciós reakciójával.⁷⁷ Az [(*S,S*)-**98**] deoxigénezését a 3.3.2. pontban leírtak szerint végeztük triklórszilánnal aromás oldószerben. A keletkezett difoszfint [(*R,R*)-**99**] két ekvivalens borán-dimetilszulfid reagenssel

borán-komplexszé [(*R,R*)-**100**] (t: 18%), míg 1 ekvivalens diklórdibenzonitril-platinával [(*S,S*)-**101**] platina-komplexszé (t: 64%) alakítottuk.



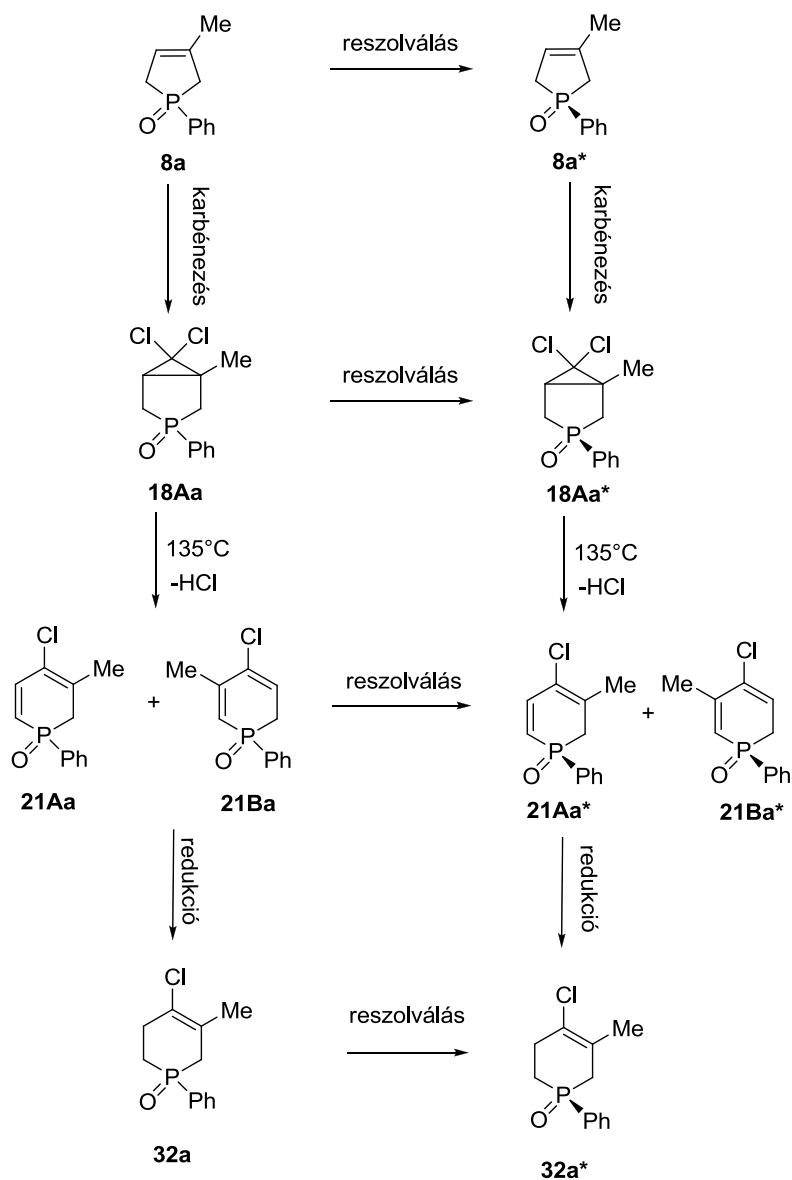
A Pt-komplex [(*S,S*)-**101**] ^{31}P NMR spektruma a 7. ábrán látható, amely a 6. ábrán bemutatott spektrummal megegyező módon egy fő és egy ahhoz tartozó szatellit jelcsoportból áll, de mindegyik jelcsoport összetettebb, mivel a molekulában két foszforatom van, melyek egymás jeleit felhasítják $J_{\text{P-P}}=14$ Hz csatolási állandóval. A $J_{\text{Pt-P}}$ csatolási állandók alapján [$J_{\text{Pt-P}}=3409$ (P_1), $J_{\text{Pt-P}}=3488$ (P_2)] megállapítható, hogy a cisz-kelát típusú komplex keletkezett.



7. ábra 3-(Difenilfoszfino)-1-fenilfoszfolán Pt(II)-komplex [(*S,S*)-**101**] ^{31}P NMR spektruma

3.4. Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok előállítása

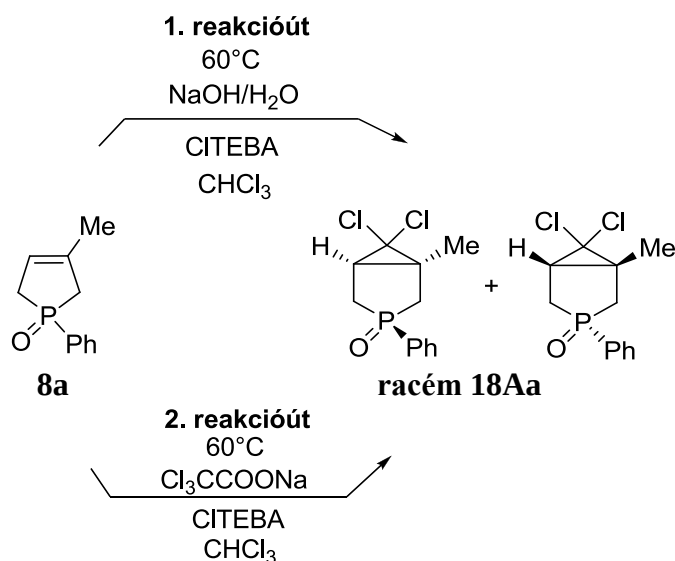
TDK munkám során célunk volt optikailag aktív hattagú P-heterociklusok, 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**18Aa**), 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (**21Aa**, **21Ba**) és 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**32Aa**) előállítása, és annak vizsgálata, hogy az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidból (**8a**) kiinduló többlépéses szintézis, melyik reakciólépése után érdemes reszolválni (**8. ábra**). Kutatómunkám alatt több hattagú P-heterociklus (**18Aa**, **32a**) optikailag aktív formában történő előállítására elsőként tettünk kísérletet. Ezeknek a vegyületeknek az abszolút konfigurációja még nem meghatározott, így az optikai forgatóképesség irányával hivatkozunk az egyes enantiomerekre. Az ábrákon az egyszerűbb követhetőség érdekében önkényesen jelöltük az egyes enantiomerek abszolút konfigurációját.



8. ábra Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok előállításának lehetséges útvonalai

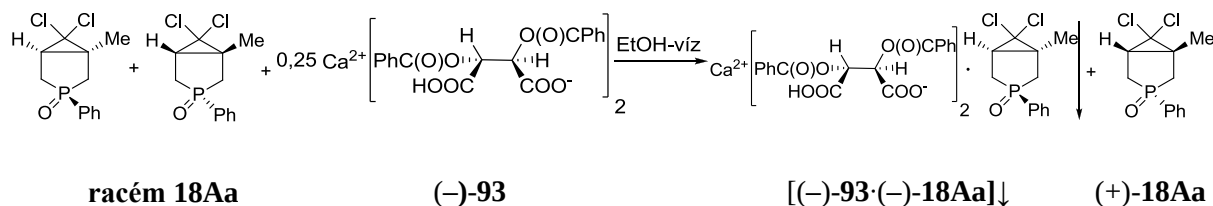
3.4.1. Optikailag aktív 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (18Aa) előállítása

A 6,6-diklór-1-fenil-3-metil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**18Aa**) előállítható 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**8a**) és kloroformból tömény NaOH-dal fázistranszfer körülmények között (**1. reakcióút**), vagy nátrium-triklóracetátból fázistranszfer katalizátor jelenlétében (**2. reakcióút**) generált diklórkarbén reakciójával. Racém fenil-foszfolén-oxidból (**8a**) az **1. reakcióút** szerint 34%-os, míg a **2. reakcióút** szerint 52%-os termeléssel állítottuk elő a kívánt terméket (**18Aa**).



Az irodalomban eddig optikailag aktív formában ismeretlen 6,6-diklór-1-fenil-3-metil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**18Aa**) előállítását a racém diklórkarbén addukt (**18Aa**) rezolválásával, illetve enantiomertiszta fenil-foszfolén-oxid [(-)-**8a**] (ee 93%) karbénezésével kíséreltük meg.

A racém diklórkarbén addukt (**18Aa**) rezolválását eredményesen sikerült megvalósítani rezolválóágensként TADDOL-származékokat [(-)-**91**, (-)-**92**] és DBBS, valamint DPTBS savanyú Ca²⁺-sóit [(-)-**93**, (-)-**94**] alkalmazva.



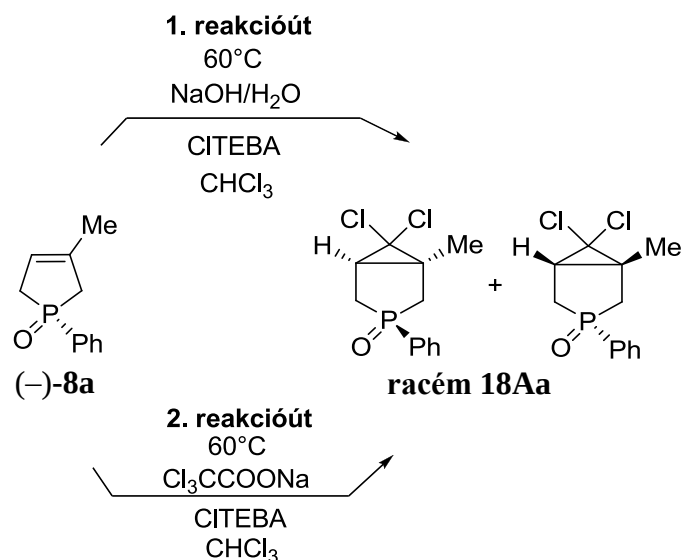
A rezolválás során az első kristályosítás után kapott eredményeket az **5. táblázatban** foglaltam össze. A legmagasabb enantiomertisztaság értéket DBBS savanyú Ca^{2+} sójával **[(-)-93]** értük el (ee 68%) 0,24-es rezolválhatósággal, ekkor a diasztereomer komplex a **(-)-18Aa** enantiomert tartalmazta. Spiro-TADDOL **[(-)-92]** és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ **[(-)-94]** esetében a másik enantiomert **[(+)-18Aa]** 55% és 22%-os enantiomertisztasággal nyertük ki. TADDOL-t **[(-)-91]** alkalmazva nem keletkezett kristályos molekulakomplex.

5. táblázat 6,6-Diklór-1-fenil-3-metil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**18Aa**) rezolválása spiro-TADDOL **[(-)-92]**, TADDOL **[(-)-91]**, $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ **[(-)-93]** illetve $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ **[(-)-94]** alkalmazásával

Reszolválószer	Diasztereomer komplex	Oldószer ^a	Termelés ^b (%)	ee ^c (%)	S ^d (-)	Forgatás ^e iránya
0,5 ekv. spiro-TADDOL	[(18a)(spiro-TADDOL)]	EtOAc-hexán [2:10]	(63)	(55)	(0,35)	(+)
0,5 ekv. TADDOL	nem kristályosodott	EtOAc-hexán [2:10]	-	-	-	-
0,25 ekv. $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$	[Ca(18a)₂(H-DBBS)₂]	EtOH-H ₂ O [6:0,6]	(36)	(68)	(0,24)	(-)
0,25 ekv. $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$	[Ca(18a)₂(H-DPTBS)₂]	EtOH-H ₂ O [6:0,6]	(41)	(22)	(0,09)	(+)

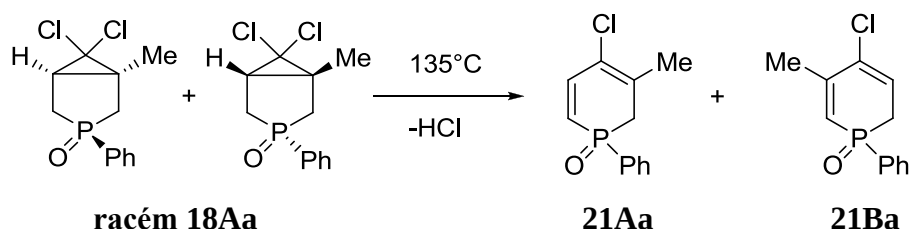
^a: Kristályosításhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{rezolválószer}]. ^b: A racém vegyület 50%-ra számolt érték. ^c: Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC-vel történt. ^d: Az S paraméter a rezolválhatóság, más néven Fogassy-paraméter, ami a termelés, valamint az enantiomertisztaság szorzataként számítható. ^e: Enantiomerfelesleg forgatásának az iránya van feltüntetve. Zárójelben a kristályosítás utáni termelés, enantiomertisztaság és rezolválhatóság értékek láthatóak.

Ezt követően az enantiomertiszta foszfolén-oxid **[(-)-8a]** (ee 93%) karbénezési reakcióját mind az **1-2. reakcióút** szerint megkíséreltük, de mindkét esetben racém diklórcarben adduktot (**18Aa**) kaptunk 41%, illetve 34%-os termeléssel. Feltehetően az alkalmazott erélyes reakciókörülmények vezettek az P-aszimmetria-centrum racemizációjához.



3.4.2. Optikailag aktív 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidok (21Aa, 21Ba) előállítása

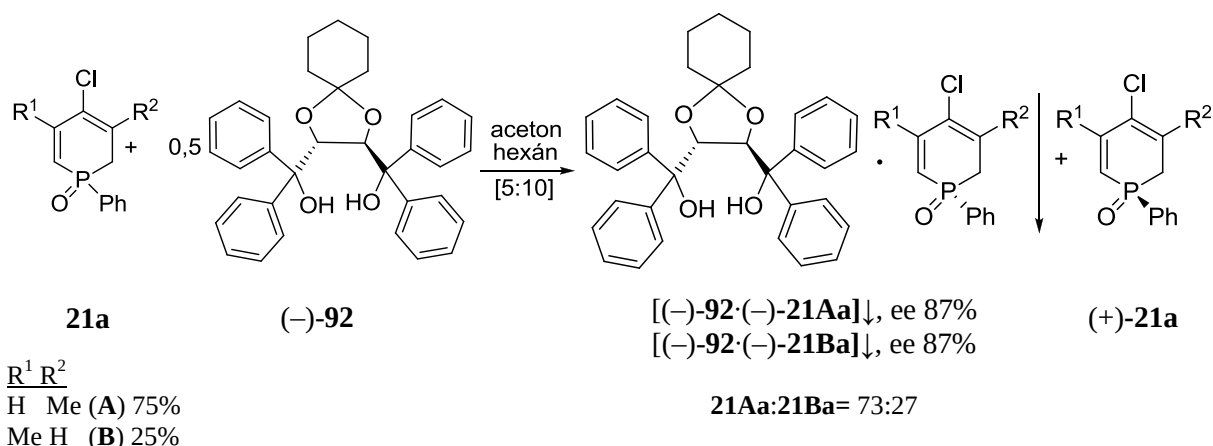
A racém fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidot (**18Aa**) oldószermentes közegben 135°C-ra hevítve sósavvesztés közben 63%-os termeléssel 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidokká (**21Aa**, **21Ba**) alakítottuk. A gyűrűfelnyílás során két kettőskötés-izomer (**21Aa:21Ba**) keletkezett 3:1 arányban, amelyek elválasztására eddig nem sikerült eljárást kidolgozni.



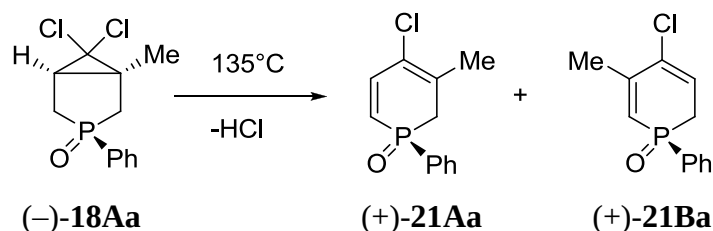
Optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidok (**21Aa**, **21Ba**) előállítását a kettőskötés izomerelegy rezolválásával, illetve az optikailag aktív fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid (**18Aa**) termolitikus hasításával kíséreltük meg.

A 3:1 arányú fenil-dihidrofoszfinin-oxidokat tartalmazó izomerelegy (**21Aa:21Ba**) rezolválását TADDOL-lal [(–)-**91**] nem sikerült megvalósítani, míg spiro-TADDOL-lal [(–)-**92**] aceton-hexán oldószerkeverékben végezve a rezolválást 65%-os termeléssel [(–)-**21a**•spiro-TADDOL] összetételű molekulakomplex képződött, amely 50%-os enantiomertisztsággal tartalmazta mind a major [(–)-**21Aa**], mind a minor [(–)-**21Bb**] izomereket. A molekulakomplext átkristályosítva 87%-os enantiomertisztságot és 39%-os termelést sikerült elérni. ³¹P NMR alapján megállapítható volt, hogy a diasztereomer

komplexben a kettőskötés izomerek (**21Aa:21Ba**) aránya nem változott. Tehát a spiro-TADDOL [(-)-**92**] alkalmas az egyes enantiomerek megkülönböztetésére, azonban a kettőskötés izomerek elválasztására ez a módszer nem használható.

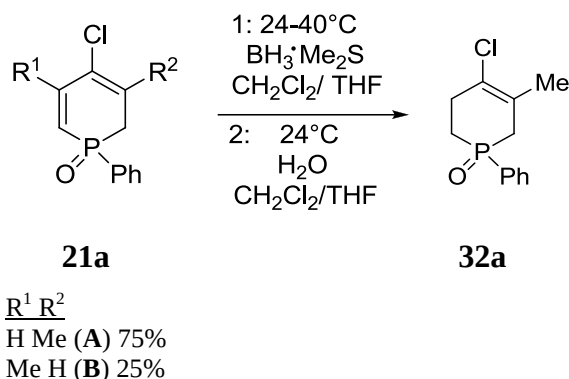


A rezolválással előállított optikailag aktív fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid [(-)-**18Aa**] (ee 68%) termolízisét a már ismertetett módon végeztük. Az alkalmazott magas hőmérséklet ellenére is a termolízis után optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidok [(+)-**21Aa**:(+)-**21Ba**] 3:1 arányú elegyét kaptuk 20%-os össztermeléssel, amelyben mind a major, mind a minor izomer enantiomertisztasága 68% volt. Az optikailag aktív fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid [(-)-**18Aa**] optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidokká [(+)-**21Aa**:(+)-**21Ba**] alakítását nekünk sikerült elsőként az irodalomban elvégezni.



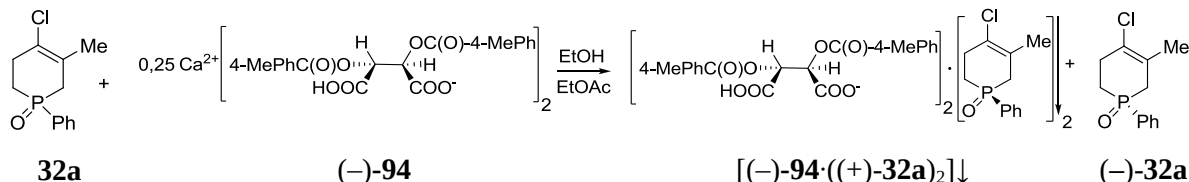
3.4.3. Optikailag aktív 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**32a**) előállítása

A racém fenil-dihidrofoszfinin-oxidok (**21Aa:21Ba**) 3:1 arányú izomerelegyét borán-dimetilszulfiddal reagáltatva szelektíven redukálni tudtuk a heterociklusos gyűrű α,β -kettőskötését. A reakcióelegy feldolgozása és oszlopkromatográfiás tisztítása után racém 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxidot (**32a**) kaptunk 34%-os termeléssel.



Az optikailag aktív 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-1-oxid (**32a**) előállítását a racém vegyület reszolválásával, illetve az optikailag aktív fenil-dihydrofoszfinin-oxidok (**21Aa:21Ba**) átalakításával kíséreltük meg.

A racém fenil-tetrahydrofoszfinin-oxid (**32a**) reszolválását TADDOL-származékokkal [(-)-**91**, (-)-**92**], és DBBS, valamint DPTBS savanyú Ca^{2+} -sóival [(-)-**93**, (-)-**94**] kíséreltük meg. Kristályos diasztereomer komplexet TADDOL [(-)-**91**], valamint $Ca(H-DPTBS)_2$ [(-)-**93**] alkalmazása során kaptunk. DPTBS savanyú Ca^{2+} -sójával [(-)-**94**] végezve a reszolválást a (+)-**32a** tetrahydrofoszfinin-oxid enantiomert 97%-os enantiomertisztasággal kaptuk. Az tetrahydrofoszfinin-oxid antipódja [(-)-**32a**] 65%-os enantiomertisztasággal TADDOL-lal [(-)-**91**] volt előállítható.

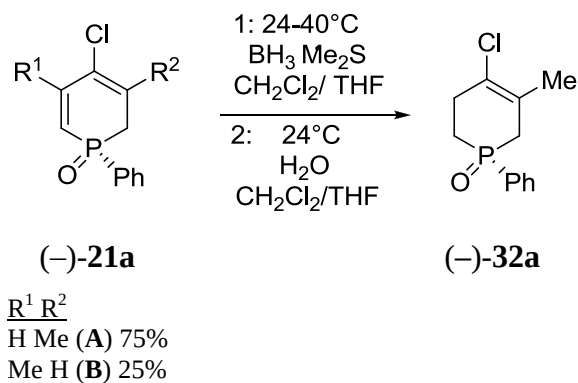


6. táblázat 1-Fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-1-oxid (**32a**) reszolválása TADDOL [(-)-**91**], spiro-TADDOL [(-)-**92**], $Ca(H-DBBS)_2$ [(-)-**93**] illetve $Ca(H-DPTBS)_2$ [(-)-**94**] alkalmazásával

Reszolválószer	Diasztereomer komplex	Oldószer	Termelés ^c (%)	ee ^d (%)	S ^e (-)	Forgatás iránya ^f
0,5 ekv. TADDOL	[(32a) ₄ (TADDOL) ₃]	EtOAc-hexán [6:10] ^{a b}	(67) 21	(38) 65	(0,25) 0,14	(-)
0,5 ekv. spiro-TADDOL	nem kristályosodott	EtOAc-hexán [8:10] ^a	-	-	-	-
0,25 ekv. $Ca(H-DPTBS)_2$	[$Ca(\mathbf{32a})_2(H-DPTBS)_2$]	EtOH-H ₂ O [6:0,6] ^a	(66) 32	(86) 97	(0,57) 0,32	(+)
0,25 ekv. $Ca(H-DBBS)_2$	nem kristályosodott	EtOH-H ₂ O [6:0,6] ^a	-	-	-	-

^a: Kristályosításhoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{reszolválószer}] ^b: Átkristályosításhoz illetve digeráláshoz használt oldószerkelet [ml^{oldószer}/g^{reszolválószer}] ^c: A racém vegyület 50%-ra számolt érték ^d: Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC-n történt ^e: Az S paraméter a reszolválhatóság, más néven Fogassy-paraméter, ami a termelés, valamint az enantiomertisztaság szorzataként számítható ^f: Enantiomerfelesleg forgatásának az iránya van feltüntetve Zárójelben a kristályosítás utáni termelés, enantiomertisztaság és reszolválhatóság értékek, míg félkövér betűtípussal az egyszeres átkristályosítás illetve digerálás után kapott értékek láthatóak.

Az irodalomban először valósítottuk meg optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidok izomerelegyének **[(-)21Aa, (-)21Ba]** (ee 87%) átalakítását optikailag aktív fenil-tetrahidrofoszfinin-oxiddá **[(-)32a]**, a redukciót borán-dimetilszulfid reagenssel végezve. A reakció eredményeképpen 20%-os termeléssel és 87%-os enantiomertisztasággal kaptuk (-)-1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxidot **[(-)32a]**.



4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Alkalmazott analitikai módszerek, műszerek

A ^{31}P , ^{13}C , és ^1H NMR spektrumok Bruker AV-300 vagy Bruker DRX-500 készüléken 121,5, 75,5 és 300 vagy 202,4, 125,7 és 500 MHz-en készültek. Az oldószer CDCl_3 vagy DMSO- D_6 volt. A kémiai eltolódásokat 85%-os foszforsavhoz, illetve TMS-hez viszonyítva adtam meg. A csatolások Hz-ben értendők. A molekulakomplexekben a sztöchiometriai arányok meghatározása ^1H NMR alkalmazásával történt.

A tömegspektrumokat a ZAB-2SEQ spektrométeren vettük fel.

A rezolválási kísérletek esetén a termelést minden esetben a megfelelő enantiomer mennyiségére, azaz a racém vegyület mennyiségének 50%-ra vonatkoztatva adtam meg.

Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC (Kromasil® Amycoat kolonna 250*4,6 mm, hexán-izopropanol 85:15 eluens alkalmazásával, 0,8 ml/perc áramlási sebességgel, $T=20\text{ }^\circ\text{C}$, UV detektor $\lambda=254\text{ nm}$), királis állófázisú GC (Agilent 4890D készülék, Supelco BETADEx™ 120 kolonna, 30m*0,25mm, 0,25 μm film, FID detektor, nitrogén vivőgáz, injektor hőmérséklet: $240\text{ }^\circ\text{C}$, detektor hőmérséklet: $300\text{ }^\circ\text{C}$, nyomás: 10 psi, 1:100 split arány), illetve a diasztereomer felesleg meghatározása ^{31}P NMR alkalmazásával történt.

A fajlagos optikai forgatóképesség mérést Perkin–Elmer 241 polariméteren végeztük.

Az oszlopkromatográfiás elválasztások szilikagél adszorbens (Merck Silica gel 60, 0,040-0,063 mm) alkalmazásával történtek.

4.2. A racém vegyületek és a rezolválóágensek előállítása

Az 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**8a**)⁷⁸, az 1-propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxidot (**10b**)⁷⁹ az (S,S)-3-(difenilfoszfinoxido)-1-fenilfoszfólén-1-oxid [(S,S)-**98**]⁷⁷, a (–)-(4R,5R)-4,5-bisz(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolán (TADDOL) [(–)-**91**]⁸⁹ és a (–)-(2R,3R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetrafenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-2,3-dimetanol (spiro-TADDOL) [(–)-**92**]⁹⁰ előállítása az irodalomban ismert módon történt. A (–)-(R,R)-O,O'-dibenzoil-borkősavat (DBBS) [(–)-**78**] és a (–)-(R,R)-O,O'-di-p-toluil-borkősavat (DPTBS) [(–)-**90**] vásároltuk (Aldrich Chemical Co).

4.3. Reprezentatív resolválási eljárások

4.3.1. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (10b) resolválása TADDOL [(-)-91] alkalmazásával

0,910 g (5,3 mmol) Racém 1-propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxidot (**10b**) és 1,23 g (2,6 mmol) TADDOL-t [(-)-**91**] 2,5 ml etil-acetátban forralás közben feloldottunk, majd 12,3 ml hexánt adtunk hozzá. Két órás kristályosítást követően, a keletkező molekulakomplexet szűrtük, majd 3,0 ml hexánnal mostuk. Szárítás után 1,14 g [(-)-**10b**·(-)-**91**] összetételű komplexet kaptunk (de 77%, t: 68%). A diasztereomer komplexet 2,5 ml etil-acetátban feloldva, majd az oldathoz 12,3 ml hexánt adva kétszer átkristályosítottuk. Az első átkristályosítás után 91%-os diasztereomer tisztasággal és 62%-os termeléssel, kétszeri átkristályosítást követően 99% feletti diasztereomer tisztasággal és 42%-os termeléssel kaptuk a molekulakomplexet, amit ezután oszlopkromatográfiával (szilikagél, 3% metanol tartalmú kloroform) bontottuk meg, és így 0,173 g (ee >99%, t: 38%) (-)-1-propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxidot kaptunk. $[\alpha]_D^{25} = -14,7$ [c 2,2; CHCl₃]

A TADDOL-lal [(-)-**91**] aceton-hexán oldószerelegyen végzett resolválásokat a receptben leírtakkal analóg módon végeztük. Etanol és izopropanol oldószerek alkalmazása esetén a TADDOL [(-)-**91**] és a racém vegyület keverékét forralás közben oldottuk az adott alkoholban. Lehűlés közben a megfelelő molekulakomplex kristályosodott ki.

A **8a**, **18Aa**, **21a**, **32a** P-heterociklusok TADDOL-lal megvalósított resolválását a 4.3.1. reprezentatív eljárás alapján végeztük. A resolválások során alkalmazott reakció körülményeket és eredményeket az **1, 3, 5, 6. táblázatokban** tüntettem fel.

4.3.2. 1-Propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (10b) resolválása spiro-TADDOL [(-)-92] alkalmazásával

0,050 g (0,29 mmol) Racém 1-propoxi-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**10b**) 0,073 g (0,15 mmol) spiro-TADDOL-lal [(-)-**92**] megvalósított resolválását és a diasztereomer komplex tisztítását a 4.3.1. reprezentatív eljárás alapján 0,1 ml etil-acetáttal és 0,5 ml hexánnal végeztük. Kétszeres átkristályosítás után 0,042 g [(-)-**10b**·(-)-**92**] molekulakomplexet kaptunk (de 93%, t: 43%).

A spiro-TADDOL-lal [(-)-**92**] aceton-hexán, etanol, izopropanol oldószerekben megvalósított resolválásokat a 4.3.1. reprezentatív eljárásban tárgyalt módon végeztük.

A **8a**, **18Aa**, **21a**, **32a** P-heterociklusok spiro-TADDOL-lal végzett resolválásainak körülményeit és eredményeit az **1, 2, 5, 6. táblázatokban** tüntettem fel.

4.3.3. 1-Fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (8a) resolválása Ca(H-DBBS)₂ [(-)-93] alkalmazásával

Az irodalomban leírt módon elkészített⁸⁰ 4,35 g (5,5 mmol) Ca(H-DBBS)₂·2H₂O-t [(-)-**93**·2H₂O] 14,2 ml etanolban forralás közben feloldottunk és hozzáadtunk 14,2 ml etil-acetátban feloldott 4,23 g (22,0 mmol) racém 1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxidot (**8a**). Négy órát követően a keletkező kristályokat szűrtük és 3,0 ml 1:1 arányú etil-acetát-etanol oldószerkeleggyel mostuk. Kristályosítás után 5,33 g Ca[(+)-**8a**]₂(H-DBBS)₂ összetételű koordinációs komplexet kaptunk (de 60%, t: 85%). A diasztereomer komplexet 17,0 ml etanol és 1,7 ml víz elegyében digeráltuk, azaz 60°C-on kevertettük egy napon keresztül. A digerálás után 94%-os diasztereomer tisztasággal és 42%-os termeléssel kaptuk a koordinációs komplexet, amit 80 ml 10%-os vizes ammónia oldattal bontottunk meg és 80 ml kloroformmal extraháltunk. A szerves fázist kétszer 20,0 ml vízzel mostuk, majd nátrium-szulfáton szárítottuk. A szűrést és bepárlást követően 0,846 g (ee 94%, t: 40%) (+)-1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxidot kaptuk. $[\alpha]_D^{25} = +31,0$ (c 1,7; CHCl₃).

A Ca(H-DBBS)₂-val [(-)-**93**] etanol-víz illetve acetonitril-etanol-víz oldószerkeleggyekben is végeztünk resolválásokat. Ezekben az esetekben etanol-víz elegyében oldottuk fel a resolválószert és a racém vegyület oldatát ehhez adtuk hozzá.

A további P-heterociklusok (**10b**, **18Aa**, **32a**) resolválását a 4.3.3. reprezentatív eljárás alapján végeztük. A resolválások során alkalmazott reakciókörülményeket és eredményeket a **1, 4-6. táblázatokban** tüntettem fel.

4.3.4. 1-Fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (8a) resolválása Ca(H-DPTBS)₂ [(-)-(R,R)-94] alkalmazásával

A resolválószert *in situ* állítottuk elő úgy, hogy a 4,18 g (10,4 mmol) DPTBS·H₂O-t [(-)-**90**·H₂O] és 0,292 g (5,2 mmol) CaO-ot forralás közben feloldottunk 18,0 ml etanol és 0,2 ml víz elegyében. Az így elkészített oldathoz hozzáadtunk 4,4 ml etanolban feloldott 2,00 g (10,4 mmol) racém 1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxidot (**8a**).

Egy nap elteltével a keletkezett kristályokat szűrtük és 3 ml etanollal mostuk. Kristályosítás után 4,02 g (de 58%, t: 77%) $\text{Ca}[(-)\text{-8a}](\text{H-DPTBS})_2$ összetételű koordinációs komplexet kaptuk. A diasztereomer komplexet 22,0 ml etanol-víz oldószerkelegyen egy napon keresztül digeráltuk. A digerálás után 2,71 g koordinációs komplexet kaptunk (de 93%, t: 52%).

A $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ -val $[(-)\text{-(R,R)-94}]$ etil-acetát-etanol-víz illetve acetonitril-etanol-víz oldószerkelegyekben is végeztünk reszolválásokat. Ezekben az esetekben etanol-víz elegyében oldottuk fel a reszolválószert és a racém vegyület oldatát ehhez adtuk hozzá.

A további P-heterociklusok (**10b**, **18Aa**, **32a**) reszolválását a 4.3.4. reprezentatív eljárás alapján végeztük. A reszolválások során alkalmazott reakciókörülményeket és eredményeket a **1, 4-6. táblázatokban** tüntettem fel.

4.4. Borán-komplexek előállítása

4.4.1. (S)-1-Fenil-3-metil-3-foszfólén-borán [(S)-96] előállítása

0,300 g (1,60 mmol) (R)-1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid [(R)-8a] (ee 94%) és 6,0 ml oxigénmentesített benzol elegyéhez nitrogén atmoszféra alatt 0,5 ml (4,80 mmol) triklórszilánt adtunk. Két órán keresztül 0°C-on, majd további két órán át szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. Az így kapott foszfínhoz [(S)-54a] 1,60 ml (3,20 mmol) 2M borán-dimetilszulfid THF oldatát adtuk, és a reakcióelegyet egy napon keresztül nitrogén atmoszféra alatt kevertettük. A feleslegben alkalmazott borán-dimetilszulfid reagens maradékát 3,0 ml vízzel bontottuk meg. A kivált bórsavat szűréssel távolítottuk el az oldatból. A szűrletet vizes ammónium-kloriddal extraháltuk. A fázisokat elválasztottuk, a szerves fázist nátrium-szulfát szárítószeren szárítottuk. A bepárlást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, 3% metanol tartalmú kloroform), és 0,008 g, (t: 26%) (S)-1-fenil-3-metil-3-foszfólén-boránt [(S)-96] kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 28,4 (széles), $[\delta_{\text{lit}} (\text{DMSO})$ 33,3 (széles)];⁸¹ $[\alpha]_D^{25} = +20,9$ [c 2,0; CHCl_3]

4.4.2. (R,R)-3-(difenilfoszfino)-1-fenilfoszfólán borán [(R,R)-100] előállítása

0,055 g (0,15 mmol) (S,S)-3-(Difenilfoszfinoxido)-1-fenilfoszfólán-1-oxid [(S,S)-98] (de 100%) deoxigénezését az 4.4.1. pontban leírtak alapján végeztük 0,3 ml (2,90 mmol) triklórszilánnal. A keletkező difoszfínhoz [(R,R)-99] szobahőmérsékleten 0,29 ml (0,58 mmol) 2M borán-dimetilszulfid THF oldatát adtuk. A reakcióelegyet az 4.4.1. pontban

leírtak szerint dolgoztuk fel és tisztítottuk, és 0,010 g (t: 18%) 3-(difenilfoszfino)-1-fenilfoszfolán boránt [(R,R)-**100**] kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 22,7 (széles, P_2), 34,1 (széles, P_1); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 26,4 ($^2J_{\text{P-C}} = 11,1$, $^1J_{\text{P-C}} = 35,4$, C_2), 28,1 ($^3J_{\text{P-C}} = 1,9$, $^1J_{\text{P-C}} = 33,3$, C_5), 28,4 ($J_{\text{P-C}} = 4,5$, C_4), 36,7 ($J_{\text{P-C}} = 34,4$, C_3), 127,7 ($J_{\text{P-C}} = 54,5$, $\text{C}_{\alpha'}$), ^A 127,8 ($J_{\text{P-C}} = 53,9$, $\text{C}_{\alpha''}$), ^A 129,07 ($J_{\text{P-C}} = 9,8$, $\text{C}_{\gamma'}$), ^B 129,11 ($J_{\text{P-C}} = 9,9$, $\text{C}_{\gamma''}$), ^B 129,15 ($J_{\text{P-C}} = 9,6$, C_{γ}), 130,3 ($J_{\text{P-C}} = 45,5$, C_{α}), 131,1 ($J_{\text{P-C}} = 9,1$, C_{β}), 131,5 ($J_{\text{P-C}} = 2,5$, C_{δ}), 131,72 ($J_{\text{P-C}} = 2,1$, $\text{C}_{\delta'}$), ^C 131,74 ($J_{\text{P-C}} = 2,0$, $\text{C}_{\delta''}$), ^C 132,5 ($J_{\text{P-C}} = 8,9$, $\text{C}_{\beta'}$), ^D 132,6 ($J_{\text{P-C}} = 8,9$, $\text{C}_{\beta''}$), az α , β , γ és δ jelelölések a megfelelő aromás szénatomra vonatkoznak, ^{A-D} asszignációk felcserélhetőek; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,96-2,47 (m, 6H, CH_2), 3,01 (m, H, CH), 7,41–7,60 (m, 9H, Ar), 7,61–7,82 (m, 6H, Ar); HRMS, $[\text{M} + \text{Na}]^+_{\text{mért}} = 399,1760$, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{B}_2\text{NaP}_2$ számított 399,1750 a ^{11}B izotópra; $[\alpha]_D^{25} = +23,0$ [c 0,5; CHCl_3].

4.5. Pt-komplexek előállítása

4.5.1. (R)-(R)-1-Fenil-3-metil-3-foszfolén platina komplex [(R)-(R)-97] előállítása

0,053 g (0,28 mmol) (R)-1-Fenil-3-metil-3-foszfolén 1-oxid [(R)-**8a**] (ee 94%) és 5,0 ml oxigénmentesített benzol elegyéhez nitrogén atmoszféra alatt 0,09 ml (0,70 mmol) fenilszilánt adtunk, majd három napon keresztül 80 °C-on bombában kevertettük. A keletkező foszfint [(S)-**54a**] 0,066 g (0,14 mmol) diklórdibenzonitril-platina 5,0 ml oxigénmentesített benzolos oldatába vezettük nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán keresztül inert atmoszféra alatt kevertettük. A kivált kristályos terméket szűrtük, aromás oldószerben újra feloldottuk, majd a kapott oldathoz *n*-heptánt adva 1 hétig 5°C-on tároltuk. A kivált kristályos platina-komplexet [(R)-(R)-**97**] szűréssel választottunk el az anyalúgtól és így 0,056 g (t: 64%) platina-komplexet [(R)-(R)-**97**] kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16,3 ($J_{\text{Pt-P}}=3512$), [δ_{lit} 16,9 ($J_{\text{Pt-P}}=3490$)];⁸² $[\alpha]_D^{25} = -10,5$ [c 0,6; CHCl_3]

4.5.2. (S,S)-3-(difenilfoszfino)-1-fenilfoszfolán platina komplex [(S,S)-101] előállítása

0,055 g (0,15 mmol) (S,S)-3-(Difenilfoszfinoxido)-1-fenilfoszfolán-1-oxid [(S,S)-**101**] deoxigénezését a 4.5.1. pontban leírt módon végeztük. A keletkező difoszfint [(R,R)-**99**] 0,071 g (0,15 mmol) diklórdibenzonitril-platina 7,0 ml oxigénmentesített benzolos oldatába vezettük nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán keresztül kevertettük inert atmoszférában. A kivált kristályos terméket szűrtük, és 4.5.1. pontban leírt

módon tisztítottuk, így 0,033 g (t: 33%) (S,S)-3-(difenilfoszfino)-1-fenilfoszfolán-platina-komplexet [(S,S)-**101**] kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 27,6 ($J_{\text{Pt-P}}=3488$, $J_{\text{P-P}}=14$, P_2), 33,4 ($J_{\text{Pt-P}}=3409$, $J_{\text{P-P}}=14$, P_1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,69–1,97 (m, 6H, CH_2), 2,20–2,28 (m, 1H, CH), 7,43–7,61 (m, ArH, 15H); HRMS, $[\text{M-Cl}]^+_{\text{mért}} = 577,0508$, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{P}_2\text{ClPt}$ számított 577,0512 a ^{35}Cl és a ^{194}Pt izotópra; $[\alpha]_D^{25} = +37,8$ [c 0,5; CHCl_3]

4.6. 1-Fenil-3-metilfoszfolán-1-oxid (95) előállítása

0,511 g (2,66 mmol) Racém 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot (**8a**) katalitikusan hidrogéneztünk 0,236 g 10%-os Pd/C katalizátor jelenlétében, 30 ml metanolban, 15 bar nyomáson, 60°C hőmérsékleten 24 órán keresztül. A katalizátor kiszűrése, majd a reakcióelegy bepárlása után kapott nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (szilikagél, 3 % metanol tartalmú kloroform) 0,411 g (t: 80%) 1-fenil-3-metilfoszfolán-1-oxidot (**95**) eredményezett, melyben az egymással diasztereomer viszonyban lévő sztereoizomerek aránya 9:1 volt.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 60,2 (10%), 60,6 (90%), [δ_{lit} 60,5, 60,9]¹

4.7. (S,S)-, (S,R)-1-Fenil-3-metilfoszfolán-1-oxid előállítása [(S,S)-95, (S,R)-95]

Az optikailag aktív (S,S)-, (S,R)-1-fenil-3-metilfoszfolán-1-oxid [(S,S)-95, (S,R)-95] előállítását az 4.6. pontban leírt módszer szerint végeztük 0,220 g (1,10 mmol) (S)-1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidból [(S)-**8a**] (ee 93%) kiindulva. Termelés: 64%.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 60,1 (10%), 60,5 (90%), [δ_{lit} 60,5, 60,9];¹ ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21,2 ($J_{\text{P-C}} = 12,9$, CH_3), 29,9 ($J_{\text{P-C}} = 66,5$, C_2), 33,0 ($J_{\text{P-C}} = 6,2$, C_3), 34,8 ($J_{\text{P-C}} = 9,2$, C_4), 38,2 ($J_{\text{P-C}} = 66,9$, C_5), 128,6 ($J_{\text{P-C}} = 11,5$, C_β), 129,8 ($J_{\text{P-C}} = 9,7$, C_γ), 131,6 ($J_{\text{P-C}} = 2,8$, C_δ), 134,6 ($J_{\text{P-C}} = 89,6$, C_α), az α , β , γ és δ jelek a megfelelő aromás szénatomra vonatkoznak; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,23 (d, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 1,60–2,38 (m, 7H, $\text{C}(2)\text{H}_2$, $\text{C}(3)\text{H}$, $\text{C}(4)\text{H}_2$, $\text{C}(5)\text{H}_2$), 7,42–7,58 (m, 3H, Ar), 7,62–7,82 (m, 2H, Ar); $[\alpha]_D^{25} = -3,0$ [c 1; CHCl_3].

4.8. 6,6-Diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (18Aa) előállítás

4.8.1. 1. reakcióút

15,0 g, (78,0 mmol) Racém 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxidot (**8a**) és 3,60 g (15,6 mmol) ClTEBA-t feloldottunk 140 ml kloroformban. A kapott oldathoz intenzív kevertetés közben hozzácepegettük 89,0 g (2,23 mol) nátrium-hidroxid 50%-os vizes oldatát, miközben a reakcióelegy felforrt. Három óra kevertetés után a lehűlt elegyet szűrtük, a csapadékot 10 ml víz és 20 ml kloroform keverékével mostuk, majd a fázisokat elválasztottuk. Az egyesített szerves fázist bepároltuk, majd kloroformmal 150 ml-re egészítettük ki az oldat térfogatát, és 1,20 g (5,20 mmol) ClTEBA-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet ismét 89,0 g (2,23 mol) nátrium-hidroxid 50%-os vizes oldatával reagáltattuk még kétszer, megismételve a leírt műveletet. A kapott nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, 3 % metanol tartalmú kloroform) és 20,6 g (t: 34%) 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**18Aa**) kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 76,0, [δ_{lit} 75,6]⁸³

A karbénezési reakciót 0,650 g (3,39 mmol) (S)-1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxidból [(S)-**8a**] (ee 93%) kiindulva is elvégeztük kloroformban 50%-os nátrium-hidroxid oldat adagolásával az ismertetett módon. 41%-os Termeléssel racém 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**18Aa**) kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 75,7, [δ_{lit} 75,6]⁸³

4.8.2. 2. reakcióút

0,500 g (2,60 mmol) Racém 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (**8a**) 40 ml absz. kloroformos oldatához 24,2 g (1,30 mmol) nátrium-triklór-acetátot és 0,240 g (1,04 mmol) ClTEBA-t adtunk, és az oldatot 4 napig refluxáltattuk. A keletkezett csapadékot szűrtük, majd 20 ml kloroformmal és 10 ml vízzel mostuk. A fázisokat elválasztottuk, majd a szerves fázist nátrium-szulfát szárítószeren szárítottuk. A szűrés és bepárlás után kapott nyertermék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, 3 % metanol tartalmú kloroform) 0,372 g (t: 52%) 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**18Aa**) kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 74,8, [δ_{lit} 75,6]⁸³

A karbénezési reakciót 0,200 g (1,04 mmol) (S)-1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxidból [(S)-**8a**] (ee 93%) kiindulva is elvégeztük nátrium-triklór-acetát jelenlétében az ismertett módon. 34%-os Termeléssel racém 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**18Aa**) kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 77,7, [δ_{lit} 75,6]⁸³

4.9. Racém és optikailag aktív 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (**21Aa**, **21Ba**) előállítás

2,96 g (10,8 mmol) diklórkarbén adduktot (**18Aa**) 0,50 g-os részletekben ampullákba mértük, majd azokat 135°C-os olajfürdőbe helyeztük. A sósavfejlődés megszűnése után kivettük az olajfürdőből az ampullákat. A kapott nyertermék oszlopkromatográfiás tisztítása (szilikagél, 3% metanol tartalmú kloroform) után 1,61 g (t: 63%) 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidot (**21Aa**, **21Ba**) kaptuk. **21Aa**, **21Ba** izomerek aránya 3:1 volt.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 14,6 (25%), 15,7 (75%), [δ_{lit} 15,0, 16,1]⁸⁴

A termolízist 0,176 g (0,64 mmol) optikailag aktív (–)-6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidból [(–)-**18Aa**] (ee 68%) kiindulva is elvégeztük az ismertett módon. 20%-os Termeléssel állítottuk elő 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidot (**21Aa**, **21Ba**). A major és a minor izomerek egyaránt 68%-os enantiomertisztasággal keletkeztek.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 15,0 (25%), 16,1 (75%), [δ_{lit} 15,0, 16,1],⁸⁴ [α]_D²⁵ = +5,5 [c 0,2; CHCl_3]

4.10. Racém és optikailag aktív 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**32a**)

0,116 g (0,48 mmol) 3:1 arányú racém 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (**21Aa**, **21Ba**) és 2,5 ml diklórmetánnal készült oldatához 0,48 ml (0,96 mmol) 2M borán-dimetilszulfid THF oldatát adtunk nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy napig kevertettük nitrogén atmoszférában. A feleslegben alkalmazott borán reagenst 1 ml vízzel bontottuk el. A fázisok elválasztása után a szerves fázist nátrium-szulfát szárítószeren szárítottuk. A szűrés és bepárlás után kapott nyertermék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, 3% metanol tartalmú kloroform) 0,041 g (t: 34%) racém 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxidot (**32a**) kaptunk.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ 28,1, [δ_{lit} 28,3]¹⁶

A borános redukciót 0,090 g (0,30 mmol) optikailag aktív (–)-3- és (–)-5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid [(–)-**21Aa**, (–)-**21Ba**] (ee 87%) 3:1 arányú kettőskötés izomer elegyéből is megvalósítottuk. 20%-os Termeléssel kaptuk meg (–)-1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxidot [(–)-**32a**] (ee: 87%).

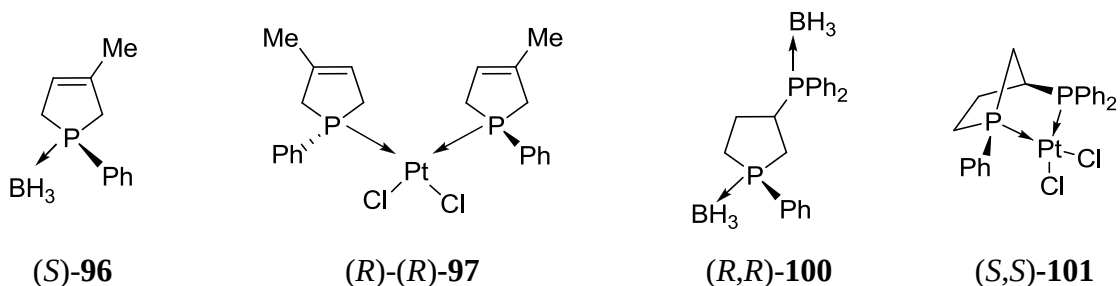
^{31}P NMR (CDCl_3) δ 28,6, [δ_{lit} 28,3],¹⁶ $[\alpha]_D^{25} = -8,5$ [c 0,6; CHCl_3]

5. Összefoglalás

TDK munkám során a tanszéki kutatócsoportban kidolgozott resolválási eljárás alapján $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -t **[(-)-93]** és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ -t **[(-)-94]** alkalmazva a racém 1-fenil-3-metil-3-foszfolen-1-oxid (**8a**) mindkét enantiomerjét állítottuk elő 90% feletti enantiomertisztasággal **[(+)-(R)-8a: ee 94%, t: 40%; (-)-(S)-8a: ee 93%; t: 45%]**.

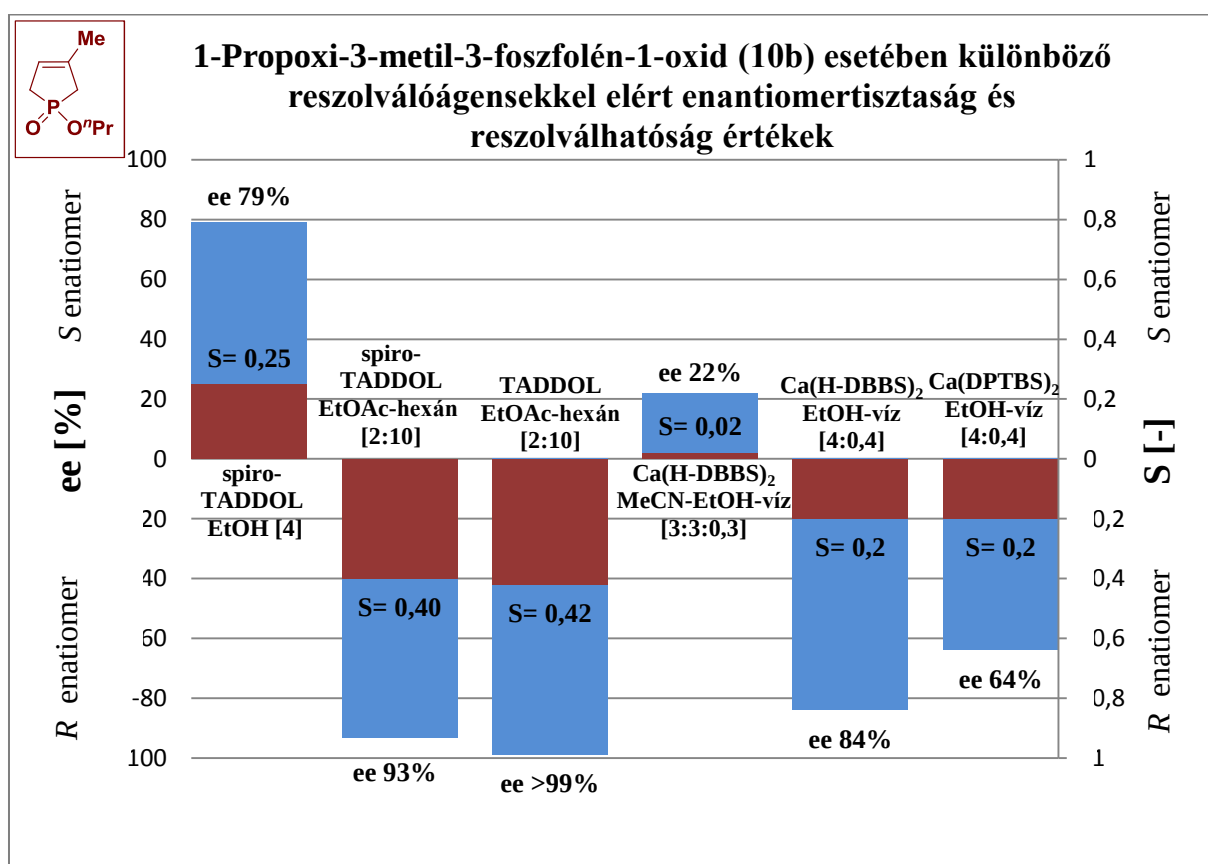
A racém (**8a**) és optikailag aktív fenil-foszfolen-oxid **[(-)-(S)-8a]** heterogén fázisú katalitikus hidrogénezésével racém és optikailag aktív 1-fenil-3-metilfoszfolen-oxidot **[95]** állítottunk elő. A reakció során diasztereoselektivitást figyeltünk meg, ugyanis a diasztereomerek 9:1 arányban keletkeztek.

(S)-1-fenil-3-metil-3-foszfolenből **[(S)-54]** és (R,R)-3-(difenilfoszfino)-1-fenilfoszfolenből **[(R,R)-99]** optikailag aktív borán **[(S)-96, (R,R)-100]** és platina komplexeket **[(R)-(R)-97, (S,S)-101]** állítottunk elő. A komplexképzési reakciók során a megfelelő optikailag aktív foszfin-oxidokból **[(+)-(R)-8a, (-)-(S,S)-98]** indultunk ki, amelyeket nitrogén atmoszféra alatt szilánokkal deoxigénezünk. A kapott foszfinokat **[(S)-54, (R,R)-99]** borán-dimetilszulfiddal borán-komplexszé **[(S)-96, (R,R)-100]**, diklór-dibenzonitril-platinával platina komplexszé **[(R)-(R)-97, (S,S)-101]** alakítottuk. A kapott Pt-komplexek **[(R)-(R)-97, (S,S)-101]** *cisz* térszerkezetét a sztereospecifikus $^1J_{\text{Pt-P}}$ csatolási állandók alapján azonosítottuk. Az így előállított optikailag aktív platina-komplexek **[(R)-(R)-97, (S,S)-101]** jelentősége abban áll, hogy katalizátorok lehetnek aszimmetrikus hidroformilizési reakciókban.



A kutatócsoportban 1-szubsztituált-foszfolen-oxidokra (**8, 10**) kidolgozott resolválási eljárást alapul véve, TADDOL-származékokkal **[(-)-91, (-)-92]** és DBBS, valamint DPTBS savanyú Ca^{2+} -sójával **[(-)-93, (-)-94]** megvalósítottuk az 1-propoxi-3-metil-3-foszfolen-1-oxid (**10b**) mindkét enantiomerjének előállítását, amely vegyület optikailag aktív formában eddig nem volt ismert az irodalomban. Munkám során számos oldószerkelet hatását vizsgáltuk. A **9. ábrán** a különböző resolválóágensekkel elért legjobb eredményeket tüntettem fel. Egy adott oszlopon belül mind a resolválhatóság, mind az enantiomertisztaság értéke is látható; a

nagyobb érték kék színnel jelölve mindig az enantiomertisztaságot, a kisebb érték bordó színnel jelölve a resolválhatóságot mutatja. Több esetben előfordult, hogy a különböző resolválóágensek az oldószerkelet összetételétől is függően más enantiomert preferáltak, így az x tengely feletti oszlopok adatai az (S) enantiomerre, míg az x tengely alatti oszlopok adatai az (R) enantiomerre vonatkoznak. Megállapítható, hogy az alkalmazott oldószerkeletben TADDOL-származékok [(-)-**91**, (-)-**92**] eredményesebben voltak alkalmazhatóak a propoxi-foszfórolén-oxid (**10b**) mindkét enantiomerjének előállítására, mint a Ca(H-DBBS)₂ [(-)-**93**] és Ca(H-DPTBS)₂ [(-)-**94**]. TADDOL-t [(-)-**91**] etil-acetát-hexán oldószerkeletben alkalmazva 99% feletti enantiomertisztasággal és 0,42 resolválhatósággal tudtuk (-)-(R)-**10b**-t előállítani, szemben a DBBS savanyú Ca²⁺-sóval [(-)-**93**] elért ee 84%, S= 0,20 legjobb eredménnyel. A (+)-(S)-**10b** spiro-TADDOL-lal [(-)-**92**] etanolban volt a legeredményesebben előállítható (ee 79%, S= 0,25), míg Ca(H-DBBS)₂ [(-)-**93**] alkalmazása esetében 22% enantiomertisztaságot tudtunk elérni. Mind spiro-TADDOL [(-)-**92**], mind a DBBS savanyú Ca²⁺-só [(-)-**93**] esetében megfigyeltük, hogy az oldószer befolyásolja, hogy a keletkező diasztereomer komplexbe melyik enantiomer épül be.



9. ábra 1-Propoxi-3-metil-3-foszfórolén-1-oxid (**10b**) esetében különböző resolválóágensekkel elért enantiomertisztaság és resolválhatóság értékek

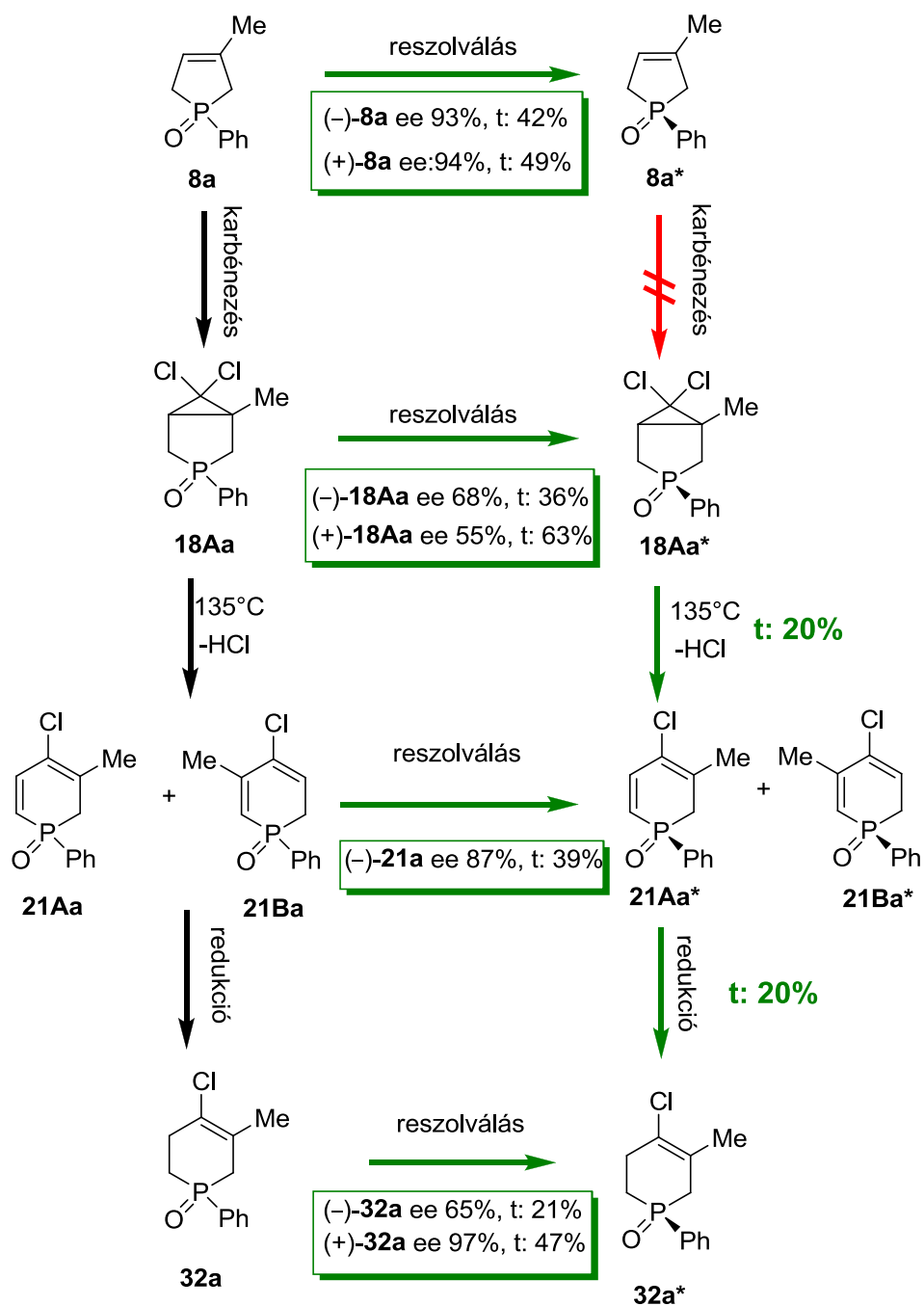
Munkám során azt is vizsgáltuk, hogy a 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxidot (**18Aa**), a 3- és 5-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidot (**21Aa**, **21Ba**) és az 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxidot (**32a**) milyen módon lehet optikailag aktív formában előállítani. Ehhez a megfelelő P-heterocilusokat TADDOL-származékokkal [(-)-**91**, (-)-**92**] és DBBS, valamint DPTBS savanyú Ca^{2+} -sójával [(-)-**93**, (-)-**94**] kíséreltük meg reszolválni. Emellett vizsgáltuk, hogy a kutatócsoportban alkalmazott fenil-foszfolén-oxid (**8a**) $\rightarrow$ fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid (**18Aa**) $\rightarrow$ 1-fenil-dihidrofoszfinin-oxid (**21Aa**, **21Ba**) $\rightarrow$ 1-fenil-tetrahidrofoszfinin-oxid (**32a**) szintézissorban mely átalakítások valósíthatóak meg racemizáció nélkül (**10. ábra**).

Reszolválással sikerült a fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid (**18Aa**) mindkét antipódját előállítani. Az optikailag fenil-foszfolén-oxid [(-)-(S)-**8a**] karbénezése nem volt sikeres, mivel a reakció során racém diklórkatbén-addukot (**18Aa**) kaptunk.

3- és 5-Metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxidok 3:1 arányú kettőskötés izomerelegyét (**21Aa**, **21Ba**) is eredményesen tudtuk reszolválni spiro-TADDOL-lal [(-)-**92**]. Ebben az esetben azt figyeltük meg, hogy a reszolválóagenssel nem lehetett a kettőskötés izomereket elválasztani, de az egyes enantiomerek megkülönböztetésére alkalmas volt ez a módszer. Az optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidok [(+)-**21Aa**, (+)-**21Ba**] előállítását optikailag aktív fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidból [(-)-**18Aa**] (ee 68%) kiindulva is megvalósítottuk. A reakció során mindkét fenil-dihidrofoszfinin-oxid kettőskötés izomert [(+)-**21Aa**, (+)-**21Ba**] 68%-os enantiomertisztasággal kaptuk meg.

Munkám során reszolválással sikerült előállítani az 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**32a**) mindkét enantiomerjét. A [(+)-**32a**] antipódot kimagasló 97%-os enantiomertisztasággal és 47%-os termeléssel kaptuk meg. Emellett az optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidok [(+)-**21Aa**, (+)-**21Ba**] α,β -kettőskötését telítve, optikailag aktív fenil-dihidrofoszfinin-oxidot állítottunk elő.

Az előállított optikailag aktív hattagú P-heterociklusok jelentősége abban áll, hogy potenciálisan homogén átmenetifém katalizátorok ligandumai lehetnek, melyeket aszimmetrikus kémiai átalakításokban, többek között hidroformilezésben lehet alkalmazni.



10. ábra Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok előállításának megvalósított útvonalai

6. Irodalomjegyzék

- (1) Marsi, K. L.; Burns, F. B.; Clark, R. T. *J. Org.Chem.* **1972**, 37, 238.
- (2) Fitzgerald, A.; Smith, G. D.; Caughlan, C. N.; Marsi, K. L.; Burns, F. B. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1155.
- (3) Keglevich, G.; Fekete, M.; Chuluunbaatar, T.; Dobó, A.; Böcskei, H.; Tőke, L. *Synthetic Com.* **2000**, 30, 4231.
- (4) Kashman, Y.; Rudi, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2819.
- (5) Keglevich, G. *Synthesis-Stuttgart* **1993**, 931.
- (6) Keglevich, G.; Petneházy, I.; Miklós, P.; Almásy, A.; Tóth, G.; Tőke, L.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3983.
- (7) Keglevich, G. *Rev. Heteroatom Chem.* **1996**, 14, 119.
- (8) Keglevich, G.; Janke, F.; Brlik, J.; Petneházy, I.; Tóth, G.; Tőke, L. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1989**, 46, 69.
- (9) Keglevich, G.; Szelke, H.; Bálint, Á.; Imre, T.; Ludányi, K.; Nagy, Z.; Hanusz, M.; Simon, K.; Harmat, V.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 443.
- (10) Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1801.
- (11) Keglevich, G.; Forintos, H.; Sipos, M.; Dobó, A.; Ludányi, K.; Vékey, K.; Tungler, A.; Tőke, L. *Heteroatom. Chem.* **2001**, 12, 533.
- (12) Mathey, F. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4171.
- (13) Quin, L. D.; Kisalus, J. C. *Phosphorus Sulfur* **1985**, 22, 35.
- (14) Quin, L. D.; Hughes, A. N.; Kisalus, J. C.; Pete, B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1722.
- (15) Trevitt, M.; Gouverneur, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7333.
- (16) Keglevich, G.; Böcskei, Z.; Újszászy, K.; Tőke, L. *Synthesis* **1997**, 12, 1391.
- (17) Wetzell, R. B.; Kenyon, G. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1531.
- (18) Lambert, J. B.; Oliver, W. L. *Tetrahedron* **1971**, 27, 4245.
- (19) Keglevich, G.; Kovács, A.; Ujszászy, K.; Tungler, A.; Tóth, G.; Tőke, L. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1992**, 70, 219.
- (20) Keglevich, G.; Tungler, A.; Novák, T.; Tőke, L. *J. Chem. Res-S* **1996**, 528.
- (21) Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1375.
- (22) Reppe, W.; Scheweckendiek, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 104.
- (23) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- (24) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc.* **1971**, 481.
- (25) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Comm.* **1968**, 1445.
- (26) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.
- (27) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629.
- (28) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- (29) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.
- (30) Chiodi, O.; Fotiadu, F.; Sylvestre, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 39.
- (31) Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1629.
- (32) Bhattacharyya, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, M. B.; Woollins, J. D. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3675.

- (33) Horner, L.; Winkler, H.; Rapp, A.; Mentrup, A.; Hoffmann, H.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 161.
- (34) Horner, L. *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 225.
- (35) Skowronska, A. *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim* **1973**, 21, 4965.
- (36) Michalski, J.; Okruszek, A.; Stec, W. *J. Chem. Soc.* **1970**, 1495.
- (37) Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 455.
- (38) Sasse, K. *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*; G. Thieme Verlag: Stuttgart, 1982; Vol. E1, Organische Phosphorverbindungen.
- (39) Fritzsche, H.; Hasserodt, U.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1988.
- (40) Köstner, R.; Morita, Y. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 589.
- (41) Keglevich, G. *Magy. Kém. Lapja* **1998**, 53, 385.
- (42) Carboni, B.; Monnier, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197.
- (43) McKinsty, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9319.
- (44) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5301.
- (45) Stankevic, M.; Andrijewski, K.; Pietrusiewicz, K. M. *Synlett* **2004**, 2, 315.
- (46) Galland, A.; Paris, J. M.; Schlama, T.; Guillot, R.; Fiaud, J. C.; Toffano, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 863.
- (47) Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4302.
- (48) Ujj, V. Ph.D Thesis, 2010.
- (49) *Szerves Kémia*; Novák, L.; Nyitrai, J., Eds.; Műegyetemi Kiadó: Budapest, 2005.
- (50) Valentine, D. J.; Scott, J. W. *Synthesis* **1978**, 330.
- (51) Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3011.
- (52) Synoradzki, L.; Bernas, U.; Ruskowski, P. *ChemInform* **2008**, 39, 165.
- (53) Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis* **2005**, 1555.
- (54) Pasteur, L. *Compt. Rend.* **1853**, 37, 162.
- (55) Pope, W. J.; Peachy, S. J. *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 1066.
- (56) Vries, T.; Wynberg, H.; van Echten, E.; Koek, J.; ten Hoeve, W.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B.; Minnaard, A.; Kaptein, B.; van der Sluis, S.; Hulshof, L.; Kooistra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2349.
- (57) Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* **1911**, 44, 356.
- (58) Imamoto, T.; Sato, K.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 783.
- (59) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244.
- (60) Bodalski, R.; Janecki, T.; Galdecki, Z.; Glowka, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon* **1982**, 14, 15.
- (61) Nemák, K.; Acs, M.; Jászay, Z. M.; Kozma, D.; Fogassy, E. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1637.
- (62) Hatano, K.; Takeda, T.; Saito, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 579.
- (63) Ostrogovich, G.; Kerek, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 498.
- (64) Kumli, K. F.; McEwen, W. E.; Vander Werf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 248.
- (65) Holliman, F. G.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1634.
- (66) Marsi, K. L.; Tuinstra, H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1843.
- (67) J., M.; J., C.; M., H.; W., L.; L., L.; W., S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 449, 213.
- (68) Toda, F.; Takaya, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3607.

- (69) Minami, T.; Okada, Y.; Nomura, R.; Hirota, S.; Nagahara, Y.; Fukuzama, K. *Chem. Lett.* **1986**, 613.
- (70) Otsuka, S.; Nakamura, A.; Kano, T.; Tani, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4301.
- (71) Tani, K.; Brown, L. D.; Ahmed, J.; Ibers, J. A.; Yokota, M.; Nakamura, A.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7876.
- (72) Crisp, G. T.; Salem, G.; Wild, S. B.; Stephens, F. S. *Organometallics* **1989**, 8, 2360.
- (73) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. In *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994, p 351.
- (74) Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2599.
- (75) Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2965.
- (76) Szalontai, G. *Válogatott fejezetek fémorganikus kémiai alkalmazásokból, Heteronukleáris NMR Spektroszkópia*; Veszprémi Egyetem, NMR Laboratórium: Veszprém, 2002.
- (77) Zablocka, M.; Igau, A.; Majoral, J. P.; Pietrusiewicz, K. M. *Organometallics* **1993**, 12, 603.
- (78) Quin, L. D.; Gratz, J. P.; Barket, T. P. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1034.
- (79) Berestovitskaya, V. M.; Efremov, D. A.; Berkova, G. A.; Perekalin, V. V. *J. Gen. Chem.* **1981**, 51, 2418.
- (80) Ujj, V.; Schindler, J.; Novák, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1973.
- (81) Keglevich, G.; Újszászy, K.; Szöllősy, Á.; Ludányi, K.; Tőke, L. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 516, 139.
- (82) Kerényi, A.; Kovács, V.; Körtvélyesi, T.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2010**, 21, 63.
- (83) Keglevich, G.; Tóth, G.; Petneházy, I.; Miklós, P.; Tőke, L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5721.
- (84) Keglevich, G.; Androsits, B.; Tőke, L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4106.