



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁG TUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZ ÉS BIOMÉRNÖKI KAR**

TDK dolgozat

**Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid rezolválása TADDOL- és
borkósav-származékokkal**

Szerző: **Varga Bence**

Témavezetők: **Dr. Bagi Péter** posztdoktor

Dr. Keglevich György egyetemi tanár

**SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLOGIA TANSZÉK
BUDAPEST, 2015**

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, *Dr. Keglevich György* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette számomra, hogy TDK munkámat Szerves Kémia és Technológia Tanszék laboratóriumában végezzem. *Dr. Bagi Péter* posztdoktoránsnak a mindenre kiterjedő önzetlen segítségét és útmutatását munkám során.

Szeretném megköszönni *Dr. Marosi György* egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette a DSC mérések elvégzését.

Köszönet illeti *Dr. Konstantin Karaghiosoffot* és *Dr. Czugler Mátyást* az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatok elvégzéséért és azok kiértékeléséért.

Köszönöm a Szerves Kémia és Technológia Tanszék *valamennyi munkatársának* a segítséget.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni *családtagjaimnak*, hogy mindig velem álltak és támogattak.

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Optikailag aktív vegyületek előállítási lehetőségei	6
2.2. Optikailag aktív P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek	9
2.3. Racém P-sztereogén centrumot tartalmazó foszfin-oxidok előállítása.....	10
2.4. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása rezolválással.....	12
2.4.1. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása kovalens diaszteromerek képzésével	12
2.4.2. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása diasztereomer sópár képzéssel ..	12
2.4.3. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása molekulakomplex képzéssel..	14
2.4.4. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása koordinációs komplex képzéssel	16
3. Eredmények és értékelésük.....	18
3.1. Racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) szintézise.....	18
3.2. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid rezolválása (2) TADDOL- számazékokkal (3 és 4)	18
3.3. Az [(R)-2·spiro-TADDOL] diasztereomer molekulakomplex egykristályának röntgendiffrakciós vizsgálata.....	21
3.4. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása borkősav-származékokkal (5 - 8).....	23
3.5. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) Ca(H-DBBS) ₂ -val (5) végzett rezolválás körülményeinek optimalizálása	27
3.5.1. A Ca(H-DBBS) ₂ (5) mennyiségének optimalizálása etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása során	
3.5.2. Az oldószer mennyiségének optimalizálása, etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) félekvivalens Ca(H-DBBS) ₂ -val (5) megvalósított rezolválása során	
3.5.3. A kristályosítási idő optimalizálása etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) félekvivalens Ca(H-DBBS) ₂ (5) alkalmazásával	
3.6. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeinek vizsgálata	31
3.6.1. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítása a megfelelő diasztereomerek átkristályosításával és újrareszolválással	31
3.6.2. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) biner fázisdiagramjának meghatározása	33

3.6.3.	Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással	36
3.7.	Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek racemizációs lehetőségeinek vizsgálata	37
4.	A kísérletek részletes leírása	39
4.1.	Alkalmazott analitikai módszerek, műszerek	39
4.2.	A racém vegyületek és a rezolválóágesnek előállítása	39
4.2.1.	A racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) előállítása	40
4.3.	Reprezentatív rezolválási eljárások.....	40
4.3.1.	Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása TADDOL (3) alkalmazásával	40
4.3.2.	Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása spiro-TADDOL (4) alkalmazásával	41
4.3.3.	Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása Ca(H-DBBS) ₂ (5) alkalmazásával	41
4.3.4.	Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása Ca(H-DPTBS) ₂ (6) alkalmazásával	42
4.3.5.	Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása Ca(DBBS) (7) alkalmazásával	43
4.3.6.	Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása Ca(DPTBS) (8) alkalmazásával	43
4.4.	Az (R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) · spiro-TADDOL (4) diasztereomer komplex átkristályosítása	43
4.5.	A Ca(2) ₂ (H-DBBS) ₂ diasztereomer komplex átkristályosítása	44
4.6.	Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomer keverék újrareszolválása Ca(H-DBBS) ₂ (5) alkalmazásával	44
4.7.	Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomer keverékeinek átkristályosítása	45
4.8.	Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) termikus racemizációja	45
4.9.	Racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) előállítása, (R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidból [(R)-2] oxalil-kloriddal.....	45
4.10.	Az (R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(R)-2]-spiro-TADDOL (4) [(R)-2·4] egykristály adatai	45
5.	Összefoglalás	46
6.	Irodalomjegyzék	48

1. Bevezetés

A természetben megtalálható vegyületek jelentős hányada királis vegyület, amely vegyületek tükörképükkel nem hozhatók fedésbe. A királis szó a görög kéz szóból (kheir, keir) ered. Királis vegyületek a cukrok és az aminosavak is, melyek az élő szervezetekben nélkülözhetetlen alkotóelemek. Ebből is következik, hogy a szervezetbe kerülő idegen királis molekulák enantiomerjei eltérő élettani hatást válthatnak ki. Ez a példa jól mutatja, hogy a királis vegyületek enantiomertiszta formában történő előállítása fontos feladat.

A foszforvegyületek kiemelt fontosságú vegyületcsalád, amely vegyületeket az élet számos területén felhasználnak többek között gyógyszerként, a növényi kártevők elleni védekezésben és textiliparban lángmentesítéshez. Emellett a P-asszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek átmenetifém-komplexeit a szintetikus kémiában is alkalmazzák enantioszelektív homogén fázisú katalitikus reakciók katalizátoraiként. Ezek a példák is mutatják a P-asszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek enantiomertiszta formában történő előállításának jelentőségét.

Kutatócsoportunkban az elmúlt években eredményesen megvalósították gyűrűs P-királis foszfin-oxidok, elsősorban 3-foszfolén-oxidok resolválását. Ezért TDK munkám során célul tűztük ki, hogy a kutatócsoportban korábban kidolgozott resolválási módszereket kiterjesszük aciklusos foszfin-oxidokra, modellvegyületként az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot alkalmazva. Vizsgálataink során optimalizálni kívántuk a resolválás során alkalmazott körülményeket. Emellett a kapott foszfin-oxid enantiomerkeverékek tisztítási és racemizációs lehetőségeit is vizsgáltuk.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Optikailag aktív vegyületek előállításai lehetőségei

Egy vegyületet akkor nevezünk optikailag aktívnak, ha a polarizált fény síkját elforgatja. Az enantiomereknek azok a sztereoizomerek, melyek fedésbe nem hozható tükörképi viszonyban állnak egymással. Az enantiomerek minden skaláris fizikai tulajdonságaikban megegyeznek, de vektoriális fizikai tulajdonságaikban eltérnek egymástól. Enantiomerek 1:1 arányú keverékét racém vegyületnek nevezzük.

Királis vegyületek enantiomertiszta formában történő előállítására három módszer létezik: a természetben megtalálható királis vegyületekből kiinduló szintézis, aszimmetrikus szintézis és rezolválás.¹⁻⁴ P-sztereogén centrumot tartalmazó vegyületek nem találhatók enantiomertiszta formában a természetben, így ezeknek a vegyületeknek az antipódjait aszimmetrikus szintézissel vagy rezolválással lehet előállítani.⁵ Aszimmetrikus szintézisek során egy királis ágens, általában királis katalizátor hozzáadása révén a prokirális kiindulási anyagból az egyik enantiomerben dúsabb vagy enantiomertiszta királis termék képződik. Azonban az aszimmetrikus szintézisek során a megfelelő katalizátorok, illetve reakciókörülmények megtalálása pénz- és időigényes feladat.

Reszolválásnak nevezzük azt az eljárást, amikor egy racém vegyületből az egyes enantiomereket elválasztjuk. Egy adott racém vegyület esetében több rezolválási módszer is alkalmazható.

Louis Pasteur a nátrium-ammóniumtartarát esetében elsőként ismerte fel, hogy bizonyos racém vegyületek konglomerátumképző tulajdonsággal rendelkeznek.⁶ A konglomerátumképző vegyületek idegen királis segédanyag nélkül, indukált kristályosítással is elválaszthatók egymástól. Az említett eljárás során a racém vegyület túltelített oldatához enantiomertiszta oltókristályt adva, csak az oltókristállyal megegyező enantiomer kristályosodik ki az oldatból.^{7,8}

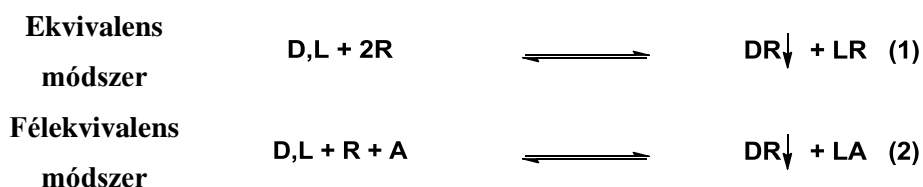
A racemátképző anyagok enantiomerjei indukált kristályosítással nem választhatók el egymástól, így ebben az esetben egy idegen királis segédanyag (az ún. rezolválószer) alkalmazása szükséges. A rezolválószer és az egyes enantiomerek reakciója során diasztereomerek keletkeznek, amelyek már fizikai tulajdonságai (pl. olvadáspont, megoszlási hányados, oldhatóság) különböznek, ezért szerves preparatív műveletekkel elválaszthatók egymástól. Leggyakrabban az oldatból történő frakcionált kristályosítást alkalmazzák. A

kapott diasztereomerek tisztítása és elbontása után kaphatjuk meg a tiszta enantiomereket, illetve a rezolválószer visszanyerésére is lehetőség nyílik.⁷⁻⁹

Enantiomerek elválasztása kinetikus rezolválással is megvalósítható. A módszer lényege, hogy az enantiomerek királis reagenssel, vagy királis katalizátor jelenlétében akár akirális reagenssel is eltérő sebességgel reagálnak, ami felhasználható az enantiomerelválasztáshoz.¹⁰ Sok esetben enzimeket használnak királis katalizátorként.¹¹

Louis Pasteur a konglomerátumképző racém vegyületek első enantiomerelválasztása mellett a diasztereomer képzésen alapuló elválasztás alapjait is lefektette, amikor borkősavat rezolvált (+)-kinotoxinnal. A kísérlete során ekvivalens mennyiségű rezolválószer alkalmazott, a racém vegyület mindkét enantiomerjét a megfelelő diasztereomerré alakítva (1. ábra, 1. egyenlet).¹²

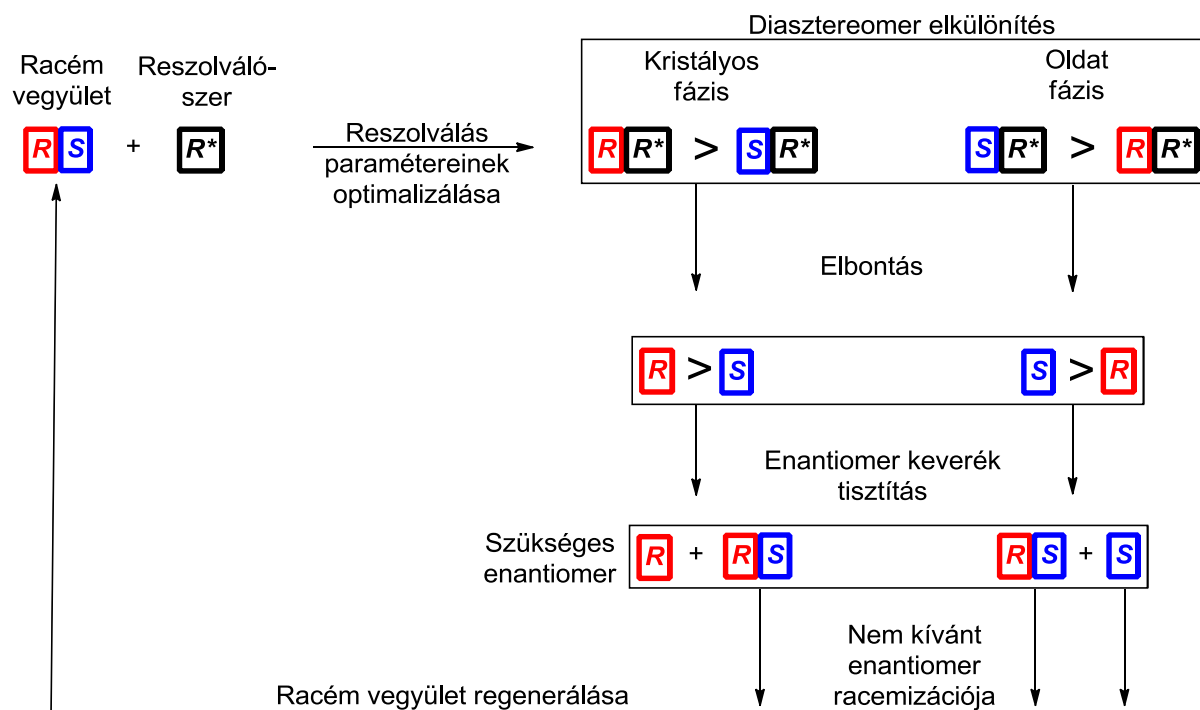
Pope és *Peachy* a XIX. század végén dolgozta ki a félekvivalens módszert. Ebben az esetben a rezolválóagens fele akirális segédanyaggal helyettesíthető, amely képes a nem kívánt enantiomert oldatban (1. ábra, 2. egyenlet). Kísérletük során *Pope* és *Peachy* a racém 2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin sósavas sóját reagáltatta félekvivalens mennyiségű (+)-bróm-kámforszulfonsav-ammónium sóval. Ebben a reakcióban az akirális segédanyag a sósav volt. Ennek a módszernek gazdasági és zöldkémiai jelentőségét az adja, hogy ipari méretben jelentős költségcsökkentést idéz elő.¹³



1. ábra: Az ekvivalens és a félekvivalens rezolválószer jelenlétében megvalósított rezolválások általános egyenlete

A diasztereomer képzésen alapuló rezolválásokat három csoportba sorolhatjuk a létrejött fő összetartó kölcsönhatás szerint. Így beszélhetünk kovalens diasztereomerekről, diasztereomer sókról és diasztereomer komplexekről. Kovalens diasztereomerképzést jellemzően abban az esetben használnak, ha az előállított kovalens diasztereomer további reakciókban felhasználható, illetve ha nincs más módja az enantiomerek elválasztásának. Ha a racém vegyület savas vagy bázikus funkciócsoportot tartalmaz, akkor bázikus vagy savas karakterű rezolválóagenssel diasztereomer só képezhető. Kovalens vagy ionos kölcsönhatás hiányában a diasztereomereket kizárólag másodrendű kölcsönhatások tarthatják össze, és ebben az esetben beszélhetünk diasztereomer komplex képzésen alapuló rezolválásokról.^{14,15}

A diasztereomereső-képzésen alapuló resolválási technológiák általános folyamatábráját a 2. ábrán mutatom be, amelyen látható, hogy egy resolválási folyamat első lépése a megfelelő resolválószer és resolválási paraméterek megtalálása. Ezt követően vizsgálni kell a diasztereomerek és enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit. Emellett gondoskodni kell a nem hasznos enantiomer racemizálásáról és regenerálásáról is.¹⁶



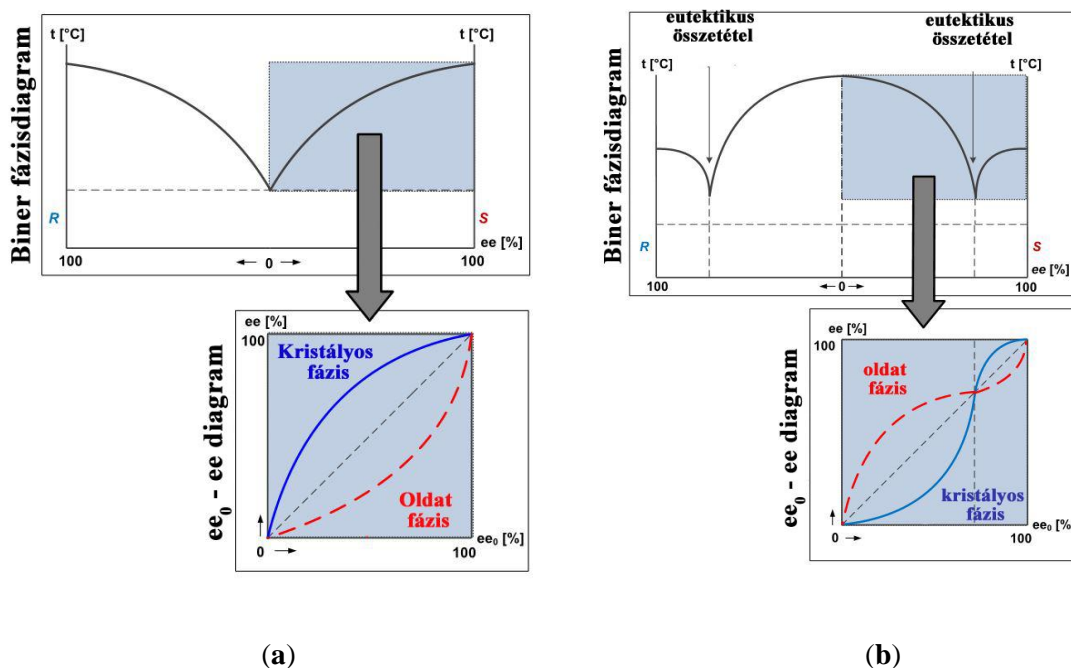
2. ábra: A diasztereomereső-képzésen alapuló resolválási technológiák általános folyamatábrája

A 2. ábrán látható általános resolválási folyamatára is mutatja, hogy egy resolválási technológia kidolgozása során nagy figyelmet kell fordítani az enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeinek vizsgálatára. Egy hatékony enantiomerelválasztás tervezéséhez elengedhetetlen az enantiomerkeverékek viselkedésének ismerete. Ahogy fentebb már bemutattam, megkülönböztethetünk konglomerátumképző, racemátképző anyagokat, illetve szilárd oldatokat. Becslések szerint az enantiomer keverékek 5-10%-a konglomerátumképző, 90-95%-a racemátképző, míg kevesebb, mint 1%-a szilárd oldatképző típusba sorolható.²

A konglomerátumképző és racemátképző vegyületek jellemző oladási biner fázisdiagramját és ee-ee₀ diagramját a 3. ábrán tüntettem fel. A konglomerátumképző vegyületek oladási biner fázisdiagramján megfigyelhető, hogy a két tiszta enantiomer rendelkezik a legmagasabb olvadásponttal, míg az enantiomerkeverékek esetében az olvadáspont csökken. A legalacsonyabb olvadáspontja a racém összetételű enantiomerkeveréknek van (3. ábra). A racemátképző vegyületek racém vegyület és a tiszta

enantiomer kristályainak keverékei ugyanolyan olvadáspont-depressziót mutatnak, mintha két teljesen különböző vegyület keverékének olvadáspontját vizsgálnánk. Ezért az olvadási biner fázisdiagramon a tiszta enantiomerek és a racém éles olvadáspontja között elhúzódó olvadáspontú zónákat találhatunk egy-egy legalacsonyabb olvadáspontú, ún. eutektikus összetétellel.

A biner fázisdiagramok mellett $ee-ee_0$ diagramokat is alkalmaznak az enantiomerkeverékek viselkedésének vizsgálatához. Az $ee-ee_0$ diagramok úgy szerkeszthetők meg, hogy adott összetételű (ee_0) enantiomerkeverékeket átkristályosítanak és kapott enantiomertisztaság értékeket (ee) ábrázolják a kiindulási enantiomertisztaság (ee_0) függvényében. A 3. ábrán látható, hogy a biner fázisdiagram és $ee-ee_0$ diagram hasonló lefutású mind konglomerátum-, mind racemátképző vegyületek esetén.^{8,16}

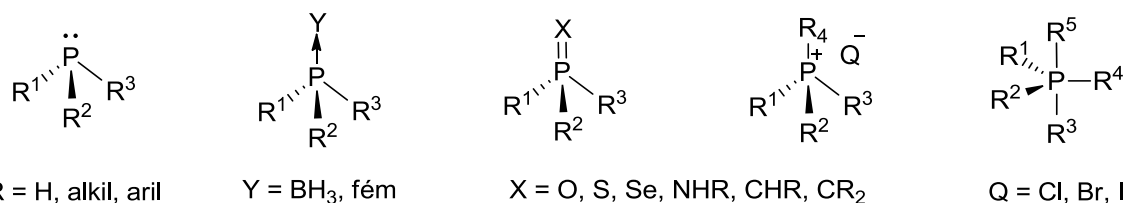


3. ábra: A konglomerátumképző (a) és racemátképző vegyületek (b) jellemző olvadási biner fázisdiagramja és $ee-ee_0$ diagramja

2.2. Optikailag aktív P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek

Az első optikailag aktív P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületet, etil-fenilmetil-foszfin-oxidot *Meisenheimer* és *Lichtenstadt* állította elő 1911-ben.¹⁷ Ezt számos másik, optikailag aktív P-királis vegyület előállítását követte.⁵ Az első foszfóniumsó rezolválást *McEwen* hajtotta végre 1959-ben.¹⁸ Optikailag aktív foszfinokat először 1961-ben *Horner* állított elő.¹⁹ *Horner* és *Knowles* egymástól függetlenül sikerrel alkalmazta az optikailag aktív

etil-fenil-propil-foszfin-ligandumot tartalmazó Rh-komplex katalizátort prokirális alkének hidrogénezési reakciójában 1968-ban.^{20,21} Ezt követően *Knowles* kidolgozta az L-DOPA ipari gyártását, amihez metil-ciklohexil-*o*-anizil-foszfin ródiium-komplexét alkalmazta katalizátorként. Az enantioszelektív katalízis terén elért eredményeiért *Knowles* 2001-ben Nobel-díjat kapott.²²



4. ábra: P-aszimmetria-centrumot tartalmazó foszforvegyületek

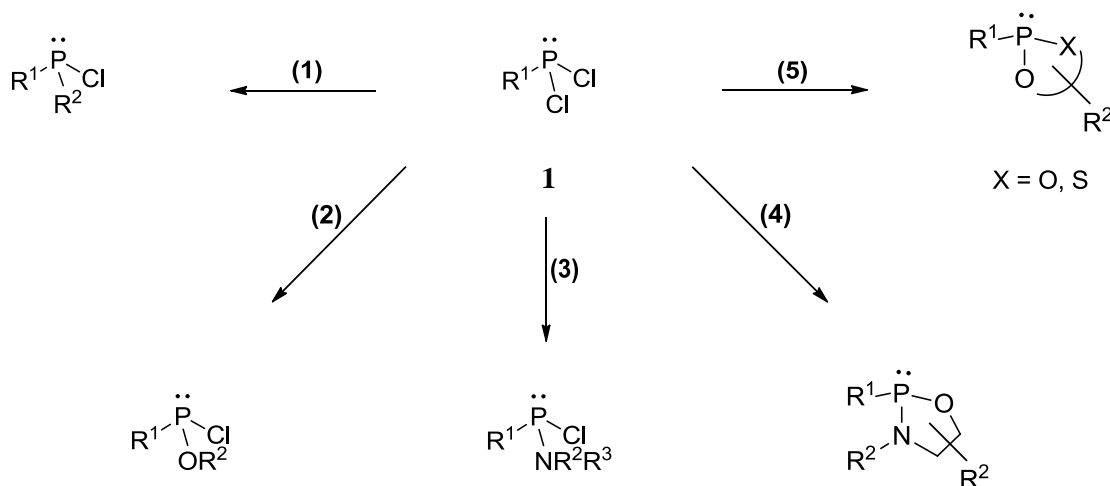
2.3. Racém P-sztereogén centrumot tartalmazó foszfin-oxidok előállítása

Annak ellenére, hogy több mint egy évszázada foglalkoznak P-sztereogén centrumot tartalmazó foszfinok és foszfin-oxidok laboratóriumi szintézisével, a kezdeti nehézségek mind a mai napig megmaradtak. Három különböző szén-foszfor kötés létrehozásához elvben PY₃ vagy O=PY₃ (ahol Y=Cl, OR, stb...) vegyületekből lehet kiindulni, és távozócsoportokat konszekutív reakciókban lehet lecserélni jellemzően fémorganikus reagensekkel.²³ A kereskedelmi forgalomban számos foszfonossav-, illetve foszfonsavdiklorid (PR¹Cl₂ vagy O=PR¹Cl₂) is kapható, így bizonyos esetekben ezek a vegyületek is lehetnek kiindulási anyagok (3. ábra, 1. egyenlet). Azonban ebben az esetben a megfelelő kemoszelektivitás biztosítása kihívást jelent, és az optimális sorrend és reakciókörülmények megtalálása időigényes folyamat lehet.

Az irodalomban számos olyan példát is találni elsősorban P-sztereogén centrumot foszfinok szintézisére, amely esetekben először egy a vegyes klór-észter, vagy klór-amid²⁴ köztiterméket állítanak elő (3. ábra, 2. és 3. egyenlet), és az eltérő távozócsoportok növelik a fémorganikus reagensekkel végzett szubsztitúciók kemoszelektivitását. Bizonyos esetekben glikolok, tioalkoholok vagy aminoalkoholokat^{25,26} is lehet alkalmazni a kötőhelyek reaktivitásának megváltoztatására, és az így kapott heterociklusos köztitermékeket használják fel a P-C kötés kialakítására szolgáló további reakciókban (3. ábra, 4. és 5. egyenlet).

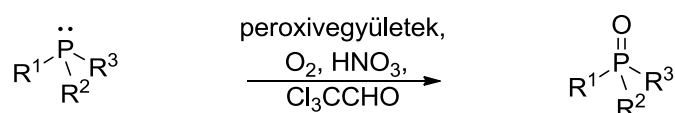
A 3. ábrán bemutatott módszerek közül az amid-típusú intermedierek (3. ábra, 3. és 4. egyenlet) adják a legkielégítőbb eredményt szelektivitási szempontból. Emellett a szintézis

további lépéseiben kapott közttermékek izolálhatósága és tisztíthatósága ebben az esetben a legelőnyösebb.⁵



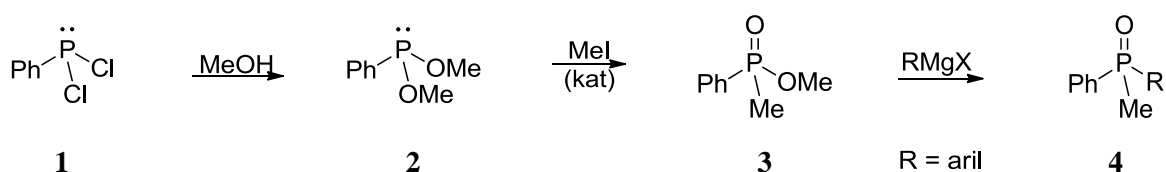
5. ábra: P-aszimmetria centrumot tartalmazó trivalens P-vegyületek intermedierjeinek szintézise

A 3. ábrán bemutatott módszerek elsősorban a megfelelő P-aszimmetria centrumot tartalmazó trivalens P-vegyületek szintéziséhez használhatók, amely vegyületek azonban oxidációs reakcióban könnyen a megfelelő foszfin-oxiddá alakíthatók. A foszfinok oxidációjához peroxivegyületek (H_2O_2 ^{19,27-29}, *t*-BuOOH³⁰, *meta*-klór-perbenzoesav^{31,32}, vagy pedig $\text{Me}_3\text{SiOOSiMe}_3$ ^{33,34}), O_2 ²⁸, HNO_3 ³⁵ vagy triklór-acetaldehid³⁶ használható (4. ábra).³⁷



6. ábra: Foszfinok oxidációs lehetőségei

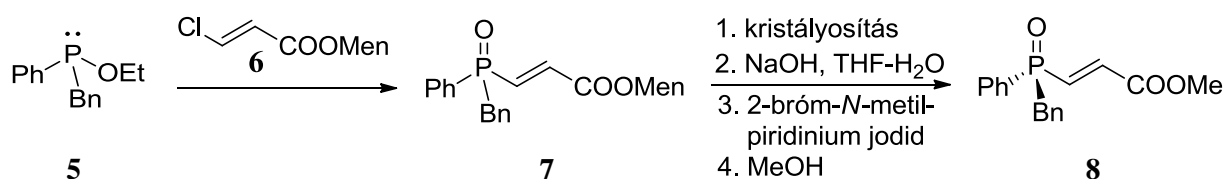
Bergin és munkatársai *Michaelis-Arbuzov* reakciót is magába foglaló szintézissel állítottak elő P-sztereogén centrumot tartalmazó foszfin-oxidokat. Fenilfoszfonossav-diklorid (1) és metanol reakciójában fenilfoszfonossav-dimetil-észtert (2) kaptak, amiből *Michaelis-Arbuzov*-reakcióban állították elő a metil metil-fenilfoszfinátot (3). A kapott vegyületet (3) különböző Grignard-reagenssel reagáltatták, hogy a megfelelő P-királis foszfin-oxidokat kapják (4)³⁸.



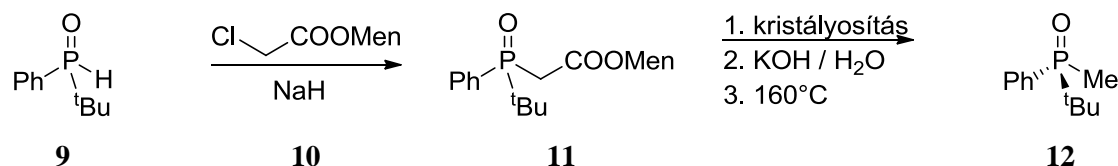
2.4. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása rezolválással

2.4.1. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása kovalens diaszteromerek képzésével

Koszuk sikeresen valósította meg a P-királis vegyületek kovalens diasztereomer képzéssel történő rezolválását.⁵ Etil benzil-fenilfoszfinátot (**5**) reagáltattott (–)-mentil-2-klór-akriláttal (**6**) *Arbuzov*-reakcióban, és így a megfelelő foszfin-oxid (**7**) epimerek 1:1 arányú keverékéhez jutott. A diasztereomerek többszöri átkritályosítással történő tisztítása, és a királis segédcsoport eltávolítása után kapták a tiszta foszfin-oxid (**8**) enantiomert.

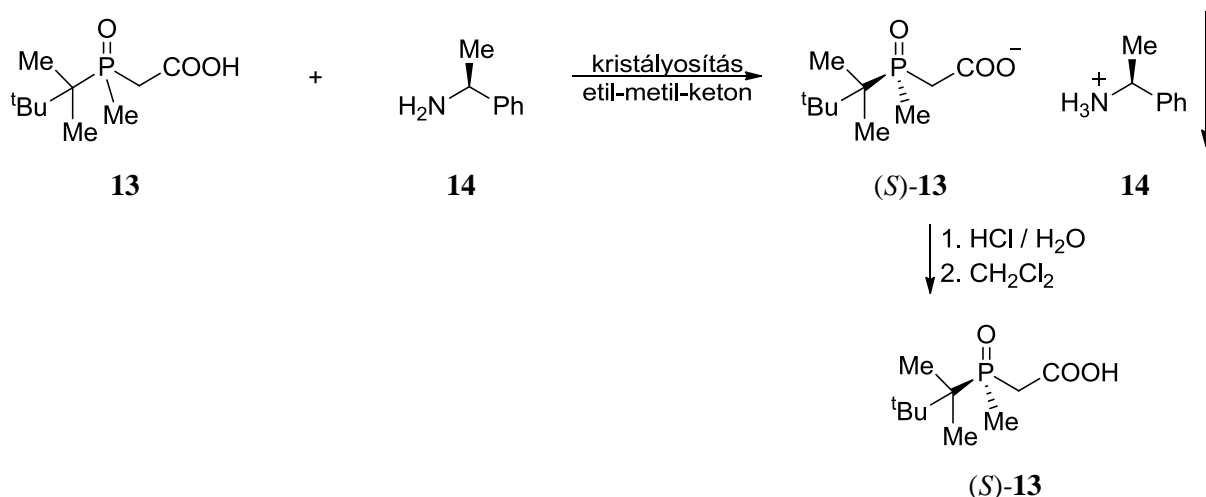


Imamoto és *Johnson* kutatócsoportja szekunder-foszfin-oxidot (**9**) reagáltattott (–)-mentil-klór-acetáttal (**10**) *Michaelis-Becker* reakcióban.³⁹ Az így képződött foszfin-oxid epimereket (**11**) frakcionált kristályosítással választották el, majd hidrolízis és dekarboxilezés után kapták az *t*-butil-fenil-metilfoszfin-oxidot (**12**) enantiomertiszta formában.

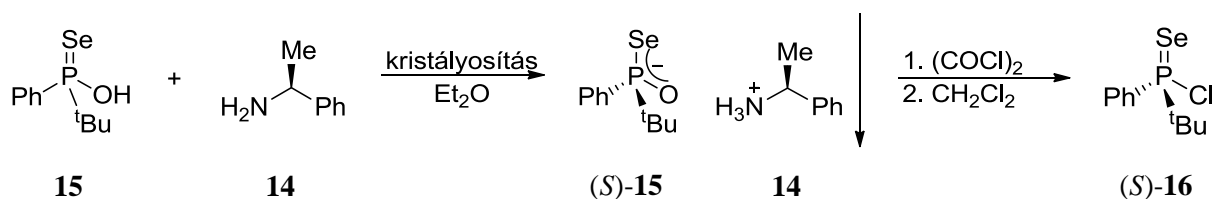


2.4.2. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása diasztereomer sópár képzéssel

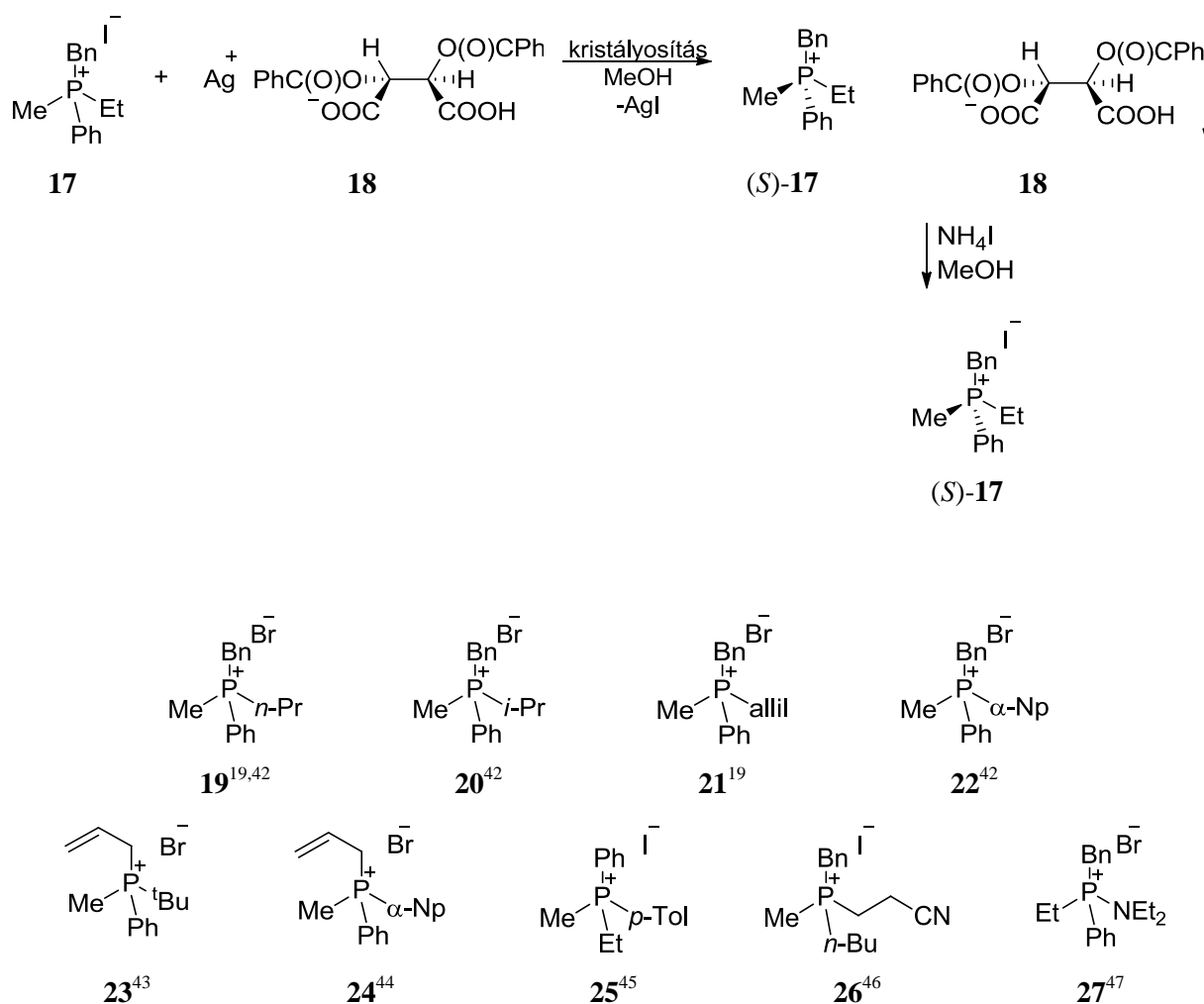
Sugiya és *Nohira* foszfinoil-ecetsav származékot (**13**) 1-feniletil-aminnal (**14**) rezolvált. A diasztereomersó-képzést etil-metil-ketonban végezték. A kapott diasztereomerek többszöri átkristályosítása után vizes sósavas és diklórmetános extrakcióval szabadították fel a tiszta enantiomert [(*S*)-**13**].⁴⁰



Kimura and Murai racém szelenofoszfinsav származékot (**15**) reagáltattak 1-feniletil-amminnal (**14**). Többszöri átkristályosítás után a megfelelő diasztereomert oxalil-kloriddal reagáltatták, majd diklórmétános extrakció után jutottak a tiszta szeleno-foszfinsavklorid enantiomerhez [(*S*)-**16**].⁴¹



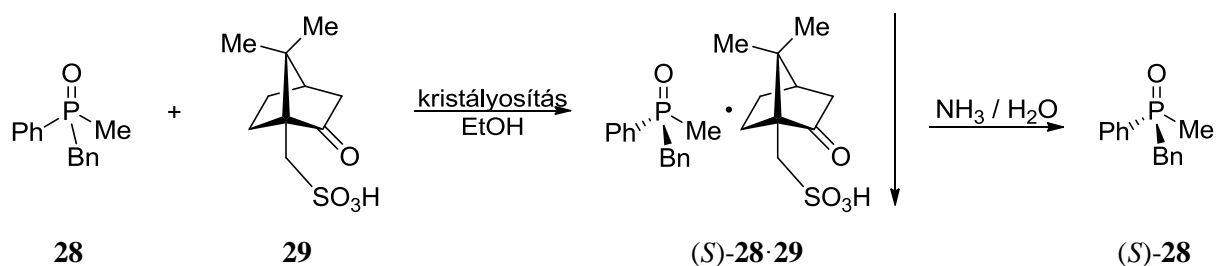
Foszfónium-sók reszolválását *McEwen* és kutatócsoportja valósította meg először.¹⁸ A benzil-etil-metil-fenilfoszfónium-jodid (**17**) volt az első vegyület, amelynek az enantiomerjeit elválasztották (–)-(2*R*,3*R*)-*O,O'*-dibenzoil-borkősav savanyú ezüst sójával (**18**). Az átkristályosítások után kapott diasztereomerből ammónium-jodiddal szabadították fel az (*S*)- enzil-etil-metil-fenilfoszfónium-jodidot [(*S*)-**17**]. Ez a módszer eredményesnek bizonyult több aciklikus foszfóniumsó optikailag aktív formában történő előállítására is (7. ábra).



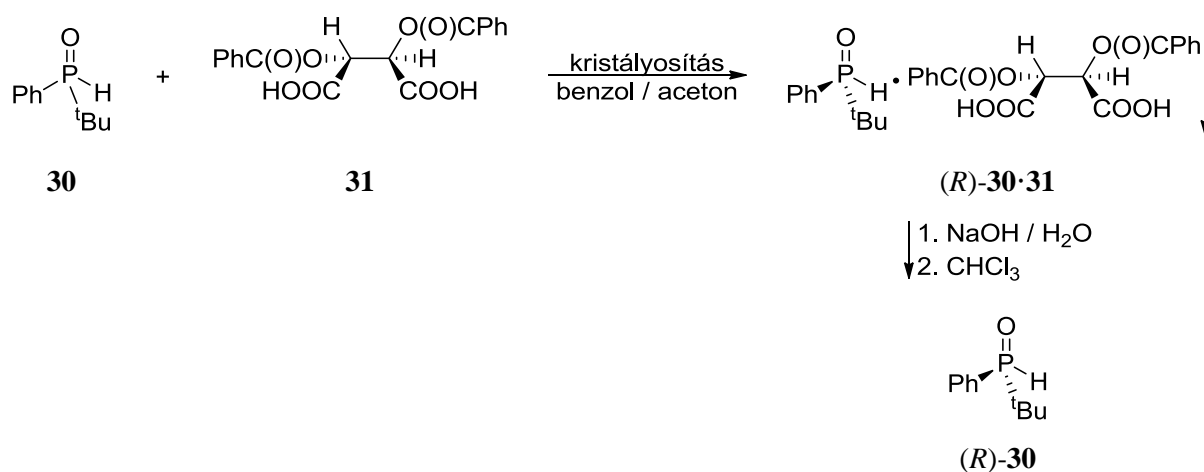
7. ábra: (–)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-dibenzoil-borkősav savanyú ezüst sójával (**18**) optikailag aktív formában előállítható foszfóniumsó

2.4.3. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása molekulakomplex képzéssel

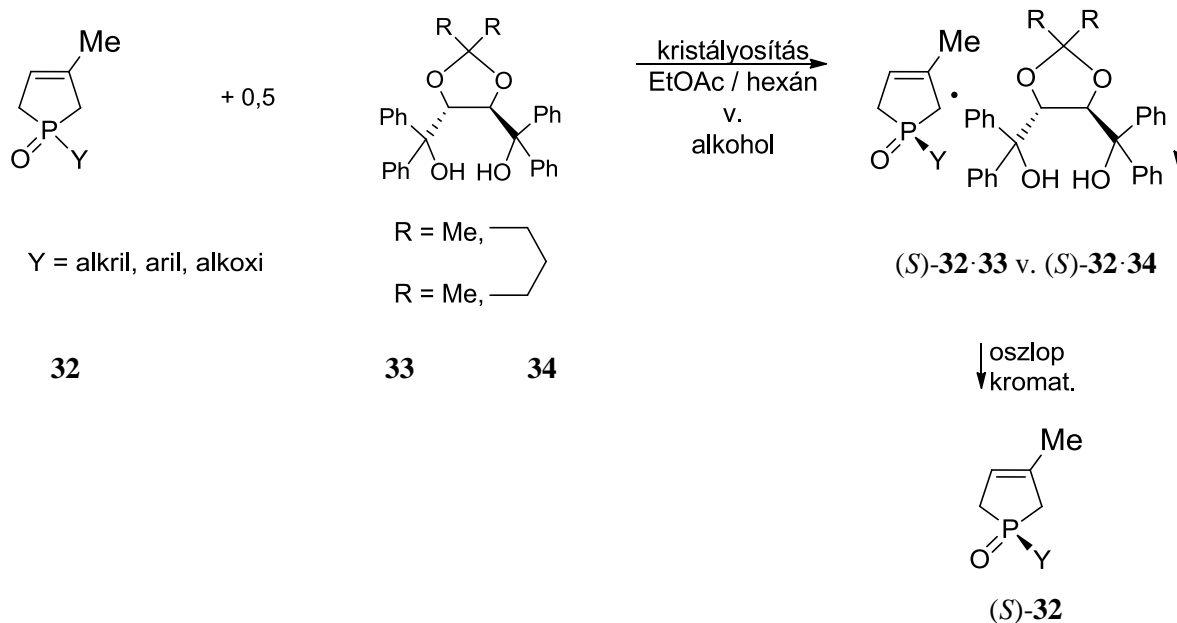
Meisenheimer és munkatársai 1926-ban valósították meg a benzil-fenil-metilfoszfin-oxid (**28**) rezolválást kámforszulfonsavval (**29**). Az átkristályosítások után kapott tiszta diasztereomert vízben oldották, majd ammónia hozzáadása után a foszfin-oxid enantiomer [(*S*)-**28**] kivált. Kezdetben azt feltételezték, hogy a rezolválás során a foszfin-oxid (**28**) gyenge bázisként viselkedik, és protont vesz fel a kámforszulfonsavtól (**29**). Ezt a feltételezést 1986-ban cáfolta *Takaya* és kutatócsoportja, ugyanis bebizonyították, hogy a karboxil-csoport és a foszfin-oxid P=O funkciócsoportja között kialakuló H-híd a fő összetartó kölcsönhatás a diasztereomerben.^{48,49}



Holt és kutatócsoportja 2009-ben valósította meg a *t*-butil-fenilfoszfin-oxid (**30**) rezolválását $(-)$ -(*2R,3R*)-*O,O'*-dibenzoil-borkősavval (**31**). A reakciót benzol-aceton elegyben végezték. A kivált diasztereomert ezt követően kloroformban feloldották és NaOH-dal bontották a képződött komplexet, és így kapták a tiszta szekunder foszfin-oxid enantiomert [(*R*)-**30**].⁵⁰

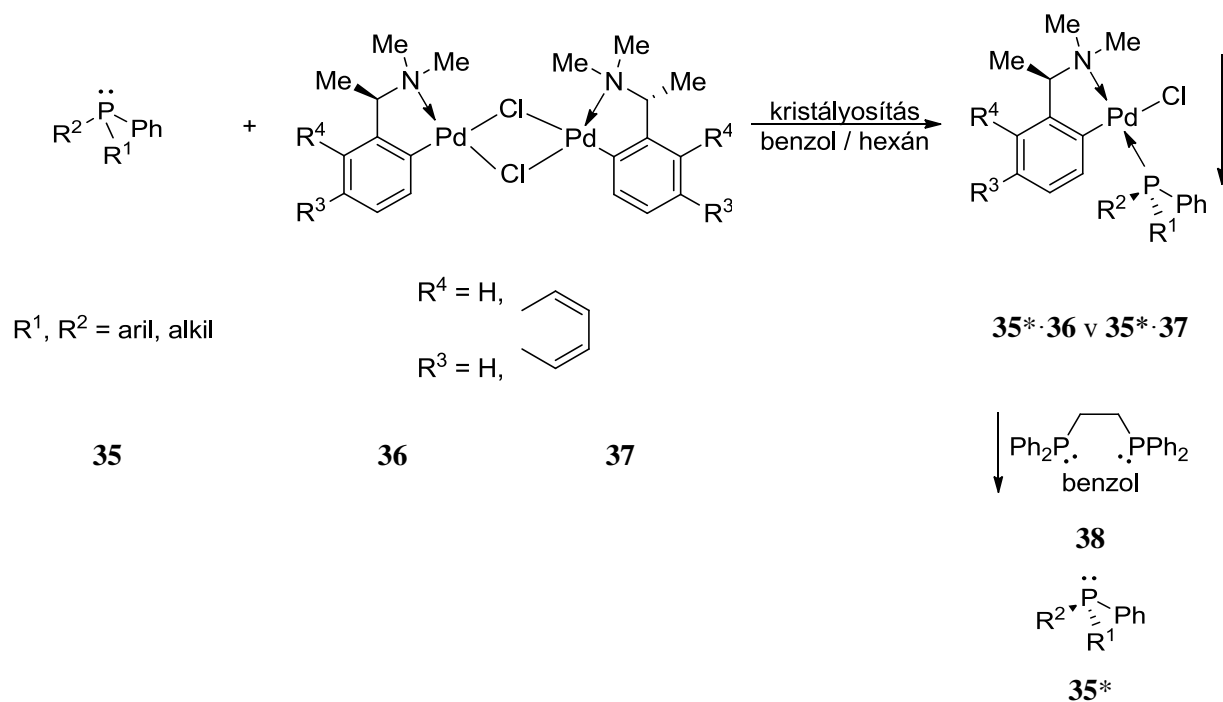


Kutatócsoportunk is kidolgozott diasztereomer molekulakomplex-képzésen alapuló rezolválási módszert aril-, alkil- és alkoxi-3-metil-3-foszfólen-oxidok (**32**) enantiomerjeinek elválasztására TADDOL-t (**33**) vagy spiro-TADDOL-t (**34**) alkalmazva rezolválóagensként. Az eljárás során a megfelelő 3-foszfólen-oxidot (**32**) és a rezolválószer (**33** vagy **34**) etil-acetátban oldották, majd a kapott oldathoz hexánt adva kikristályosodott a megfelelő diasztereomer, amelyet többszöri átkristályosítással tisztítottak. Ezt követően a diasztereomer oszlopkromatográfiás elbontása után kapták 3-foszfólen-oxid (**32**) enantiomereket.⁵¹ Bizonyos foszfólen-oxidok esetén az etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószeranyag mellett alkoholokban is megvalósították a diasztereomerek tisztítását. Kutatócsoportunk megfigyelte, hogy a diasztereomerekben a foszfólen-oxid (**32**) és a rezolválószer (**33** vagy **34**) között kialakuló H-híd volt a fő összetartó kölcsönhatás.⁵¹⁻⁵⁶

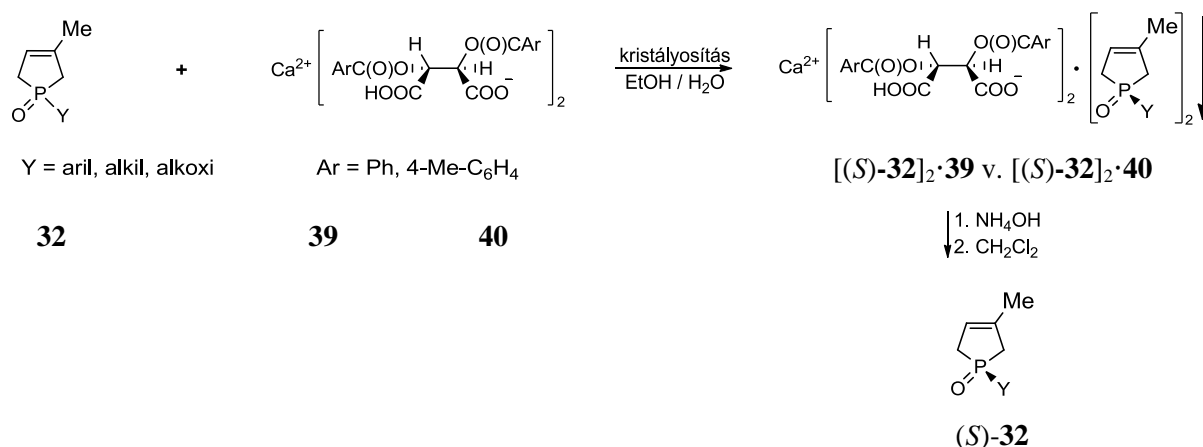


2.4.4. Optikailag aktív P-királis vegyületek előállítása koordinációs komplex képzéssel

Otsuka és munkatársai az 1970-es években dolgozták ki a foszfinok (**35**) palládium komplexekkel (**36** vagy **37**) megvalósított rezolválását.⁵⁷⁻⁶² A racém foszfin (**35**) és a palládium komplexet (**36** vagy **37**) benzolban oldották, majd az elegyhez hexánt adva a megfelelő diasztereomer komplex kikristályosodott. A diasztereomert frakcionált kristályosítással tisztították, majd egy erősebb komplex-képzővel, jellemzően az 1,2-bisz(difenilfoszfino)-etánnal (**38**) reagáltatták, amely a palládiummal stabilabb koordinációs komplexet képezve kiválik, és az oldatban marad az optikailag aktív foszfin (**35***).



Kutatócsoportunkban 3-foszfólen-oxidok (**32**) rezolválására egy koordinációs komplexképzésen alapuló módszert is kidolgoztak $(-)-(2R,3R)\text{-}O,O'$ -dibenzoil-borkősav és $(-)-(2R,3R)\text{-}O,O'$ -di-*p*-toluoil-borkősav Ca^{2+} -sóját (**39** és **40**) alkalmazva rezolválóágensként. A rezolválás során a racém elegyet (**32**) és a rezolválószert (**39** vagy **40**) forralás közben etanol-víz elegyben oldották. A diasztereomer koordinációs komplex lehülés hatására vált ki az oldatból. A diasztereomer tisztítása után ammónium-hidroxidos – dikórmetános extrakcióval nyerték ki a tiszta (S)-3-foszfólen-oxid [(S)-**32**] enantiomert. Megfigyelték, hogy a diasztereomerekben a fő összetartóerő a 3-foszfólen-oxid (**32**) oxigénatomjának a koordinációja a Ca^{2+} -ionhoz.^{53-56,63,64}



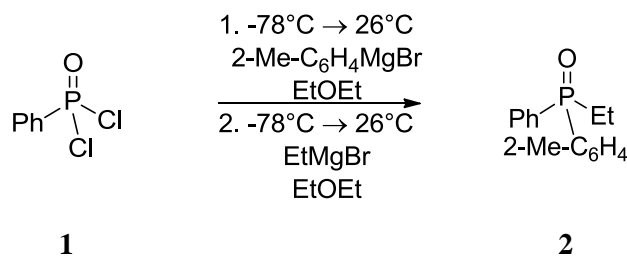
3. Eredmények és értékelésük

TDK munkám során célul tűztük ki, hogy a kutatócsoportban korábban heterociklusos foszfin-oxidok enantiomerjeinek elválasztására kidolgozott rezolválási módszereket kiterjesszük aciklusos foszfin-oxidokra, modellvegyületként az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (**2**) alkalmazva. Célunk volt, hogy a racém foszfin-oxid (**2**) elválasztására kidolgozni kívánt technológia legfontosabb lépéseire javaslatot tegyünk. A racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) szintézisének kidolgozása után, annak rezolválását kívántuk vizsgálni TADDOL-származékokkal (**3** és **4**), illetve (-)-*O,O'*-dibenzoil- és (-)-*O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú és semleges (**5-8**) Ca^{2+} -sóival. Ezután optimalizálni kívántuk a legeredményesebben alkalmazható rezolválóagens esetében a rezolválás során alkalmazott körülményeket. Továbbá az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékek tisztítási és racemizációs lehetőségeit is részletesen vizsgálni kívántuk. Emellett célunk volt, hogy a rezolválás során keletkező diasztereomerekből egykristályt növezzünk, hogy röntgendiffrakciós vizsgálatokkal tanulmányozni tudjuk az összetartó kölcsönhatásokat.

A következő alfejezetekben újrakezdtém a vegyületek számozását a könnyebb átláthatóság érdekében.

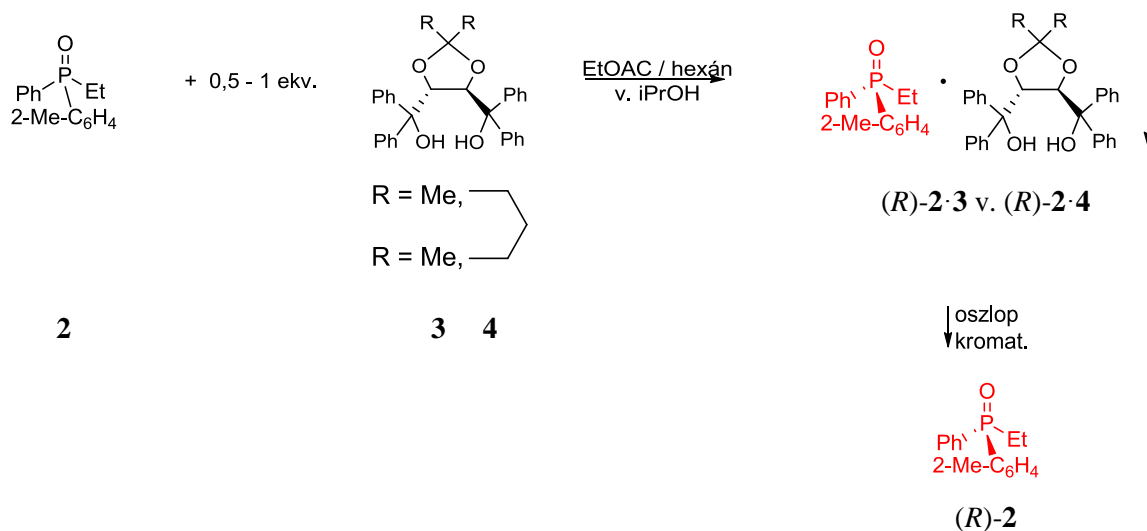
3.1. Racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) szintézise

A racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) szintézisét fenilfoszfonsav-diklorid (**1**) kiindulási anyagból valósítottuk meg, amelyet először egy ekvivalens 2-metilfenilmagnézium-bromiddal reagáltattunk. A keletkezett fenil-(2-metilfenil)foszfinsav-kloridot izolálás nélkül, egy ekvivalens etilmagnézium-bromiddal reagáltatva állítottuk elő az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (**2**). A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása után 49%-os termeléssel kaptuk a célterméket (**2**), amelynek szerkezetét ^{31}P , ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiai mérésekkel vizsgáltunk, és a kapott eredmények jó egyezést mutattak az irodalmi adatokkal.



3.2. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid rezolválása (2) TADDOL-számazékokkal (3 és 4)

A racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) szintézisének kidolgozása után, a foszfin-oxid (2) rezolvását először TADDOL-lal (3) és spiro-TADDOL-lal (4) kíséreltük meg a kutatócsoportban korábban gyűrűs foszfin-oxidok enantiomerjeinek elválasztására kidolgozott eljárás alapján.⁵¹⁻⁵⁶ A rezolválást először etil-acetát és hexán elegyében végeztük úgy, hogy a racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (2) és a megfelelő rezolválószeret (3 vagy 4) etil-acetátban oldottuk melegen, majd a kapott oldathoz hexánt adtunk és így (2)·(TADDOL) vagy (2)·(spiro-TADDOL) összetételű diasztereomer komplex kristályosodott ki (1. táblázat, 1-4. kísérlet). A diasztereomer komplexet minden esetben 3 óra kristályosítás után szűrtük, majd két átkristályosítással tisztítottuk. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) optikai aktivitást mutató enantiomerkeveréke oszlopkromatográfiás elválasztással nyerhető a keletkezett diasztereomer molekulakomplexből. A rezolválási kísérleteket mind „félekvivalens”, mind „ekvivalens” módszer szerint is elvégeztük. A rezolválás során kapott diasztereomerek összetételét ¹H NMR mérésekkel határoztuk meg. Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú folyadékkromatográfiás módszerrel történt. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltam össze.



1. táblázat: Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválása TADDOL származékok (**3** és **4**) alkalmazásával

Kísérlet	Reszolválószer	Ekv.	Oldószer ^a	Diasztereomer komplex ^b	Termelés ^{c,f} (%)	ee ^{d,f} (%)	S ^{e,f} (-)	Absz. konfigur. ^g
1	TADDOL	0,5	2xEtOAc 10xhexán	(2)·TADDOL	(103) 74	(4) 3	(0,04) 0,02	(<i>S</i>)
2	TADDOL	1	2xEtOAc 10xhexán	(2)·TADDOL	(178) 159	(0) 0	(0,00) 0,00	-
3	spiro-TADDOL	0,5	2xEtOAc 10xhexán	(2)·spiro-TADDOL	(86) 35	(6) 66	(0,05) 0,23	(<i>R</i>)
4	spiro-TADDOL	1	2xEtOAc 10xhexán	(2)·spiro-TADDOL	(167) 126	(0) 23	(0,00) 0,29	(<i>R</i>)

^a A kristályosításhoz és átkristályosításokhoz használt oldószer [ml oldószer/g rezolválószer].

^b Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) és a rezolválószer arányát ¹H NMR spektroszkópiával határoztuk meg.

^c A termelést a racém vegyület mennyiségének felére, az adott enantiomer teljes mennyiségére vonatkoztatva adtam meg.

^d Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC segítségével történt.

^e A rezolválhatóságot a következő képlet alapján számítottuk ki [S = (Termelés/100)×(ee/100)].

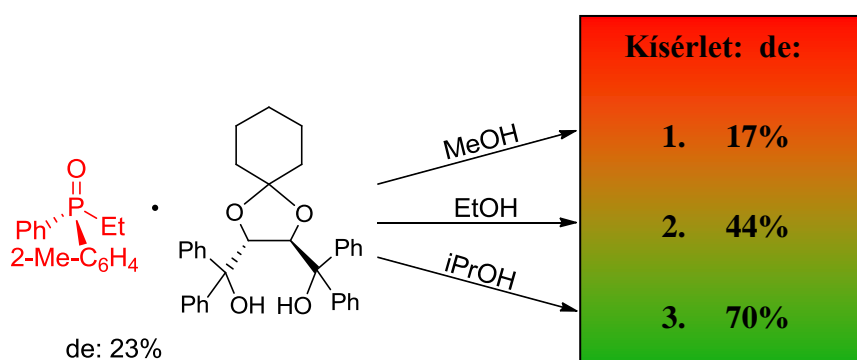
^f Az első kristályosítás után kapott eredmények zárójelben találhatóak, a kétszeres átkristályosítás utáni eredményeket félkövér betűtípussal szedtem.

^g Az adott enantiomer abszolút konfigurációját egykristály röntgendiffrakciós méréssel határozták meg.

Az 1. táblázat adatai alapján megállapítható hogy TADDOL-lal (**3**) legfeljebb 3%-os enantiomertisztaságot tudunk elérni (1. táblázat, 1. kísérlet). Spiro-TADDOL-lal (**4**) etil-acetát és hexán elegyében viszont 66% volt a legmagasabb enantiomertisztaság érték (1. táblázat, 3. kísérlet). Mind a TADDOL (**3**) és a spiro-TADDOL (**4**) esetében is megfigyeltük azt, hogy a félekvivalens módszerrel magasabb enantiomertisztaság és rezolválhatóság értékeket lehetett elérni, mint az ekvivalens módszerrel (1. táblázat, 1. és 2., illetve 3. és 4. kísérlet). Megfigyeltük azt is, hogy TADDOL-lal (**3**) az (*S*)-, míg spiro-TADDOL-lal (**4**) az (*R*)-etil-fenil(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**] enantiomert lehetett előállítani, annak ellenére, hogy a két rezolválószer [TADDOL (**3**) és spiro-TADDOL (**4**)] szerkezete és királis környezete nagy azonosságot mutat.

Mivel a spiro-TADDOL-lal (**4**) jobb enantiomer elválasztást értünk el, mint TADDOL-lal (**3**), ezért megkíséreltük, az etil-acetát és hexán oldószerkelegynél eredményesebben alkalmazható oldószert találjunk a (**2**)·(spiro-TADDOL) diasztereomerek átkristályosítással történő elválasztásához. Az 1. táblázat, 4. kísérlete alapján előállított 23% diasztereomertisztaságú (**2**)·(spiro-TADDOL) diasztereomer komplexet metanolban, etanolban vagy izopropanolban kristályosítottuk át (8. ábra), ugyanis ezek az oldószerek a kutatócsoport korábbi munkája során eredményesen alkalmazhatónak bizonyultak.⁵³⁻⁵⁶ A 6. ábrán bemutatott eredmények alapján látható, hogy a legnagyobb mértékű diasztereomertisztaság-növekedést izopropanol alkalmazása esetén értük el (8. ábra, 3. kísérlet), ugyanis ebben az

esetben 23%-ról 70%-ra nőtt az (2)·(spiro-TADDOL) diasztereomertisztasága, míg etanol alkalmazása esetén a *de* érték 44% volt (8.ábra, 2. kísérlet). Metanol alkalmazása esetén a kiindulási 23% diasztereomertisztaság 17%-ra csökkent, ami arra utalhat, hogy ebben az oldószerben az egyes diasztereomerek egymáshoz viszonyított relatív oldhatósága felcserélődik (8. ábra, 1. kísérlet). Emellett az átkristályosított diasztereomerekről készült ¹H NMR és HPLC mérések azt mutatták, hogy metanol és etanol alkalmazása esetén a diasztereomerben a foszfin-oxid (2) és a spiro-TADDOL (4) aránya jelentősen megváltozott a kiindulási 1:1 összetételhez képest. Ez azt jelentheti, hogy ezekben az esetekben a foszfin-oxid (2) és az oldószermolekula is képes H-híd kölcsönhatást kialakítani a rezolválószerrel (4), és ezáltal az oldószer kiszorítja a foszfin-oxidot (2) a rezolválószer koordinációs szférájából, amely jelenséget egy esetben a foszfolén-oxidok spiro-TADDOL-lal (4) végzett rezolválása esetén már megfigyelt és röntgendiffrakciós vizsgálatokkal igazolt is a kutatócsoportunk.⁵⁵



8. ábra: Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2]·spiro-TADDOL (4) diasztereomer komplex átkristályosítása

Az (2)·(spiro-TADDOL) diasztereomer átkristályosítás során kapott eredmények alapján a racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválását spiro-TADDOL-lal (4) izopropanolban is megkíséreltük. Ebben az esetben a rezolválást úgy végeztük, hogy a racém foszfin-oxidot (2) és a spiro-TADDOL-t (4) forralás közben feloldottuk izopropanolban, majd a (2)·(spiro-TADDOL) összetételű diasztereomer komplex lehűlés közben kikristályosodott, amelyet szűrtünk és két átkristályosítással tisztítottunk.

A 2. táblázatban található eredmények alapján megállapítható, hogy izopropanolt alkalmazva magasabb enantiomertisztasággal és rezolválhatósággal (ee: 90%, és S=0,38) kaptuk az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-2], mint etil-acetát és hexán keverékében (ee: 66%, S=0,23) (1. és 2. táblázat). Megfigyeltük, hogy izopropanol

alkalmazása esetén nem volt különbség a „félekvivalens” és „ekvivalens” módszer szerint végzett rezolválások között (2. táblázat, 1. és 2. kísérlet).

2. táblázat: Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása spiro-TADDOL (4) alkalmazásával izopropanol oldószerben

Kísérlet	Reszolválószer	Ekv.	Oldószer ^a	Diasztereomer komplex ^b	Termelés ^{c,f} (%)	ee ^{d,f} (%)	S ^{e,f} (-)	Absz. konfigur. ^g
1	spiro-TADDOL	0,5	4xiPrOH	(2)·spiro-TADDOL	(117) 43	(19) 89	(0,22) 0,38	(R)
2	spiro-TADDOL	1	4xiPrOH	(2)·spiro-TADDOL	(148) 42	(11) 90	(0,17) 0,38	(R)

^{a-g} ld 1. táblázat lábjegyzet

3.3. Az [(R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) · spiro-TADDOL] diasztereomer molekulakomplex egykristályának röntgendiffrakciós vizsgálata*

A spiro-TADDOL-lal (4) végzett rezolválási kísérletek során egy esetben sikerült a megfelelő diasztereoomerből egykristályt növesztetni úgy, hogy az (R)-etil-fenil(2-metilfenil)foszfin-oxid [(R)-2] és spiro-TADDOL (4) 1:1 arányú keverékét izopropanolban oldottuk, majd az oldószer lassú elpárolgása során képződött az egykristály, amelynek a elemi cellája 9. ábrán látható

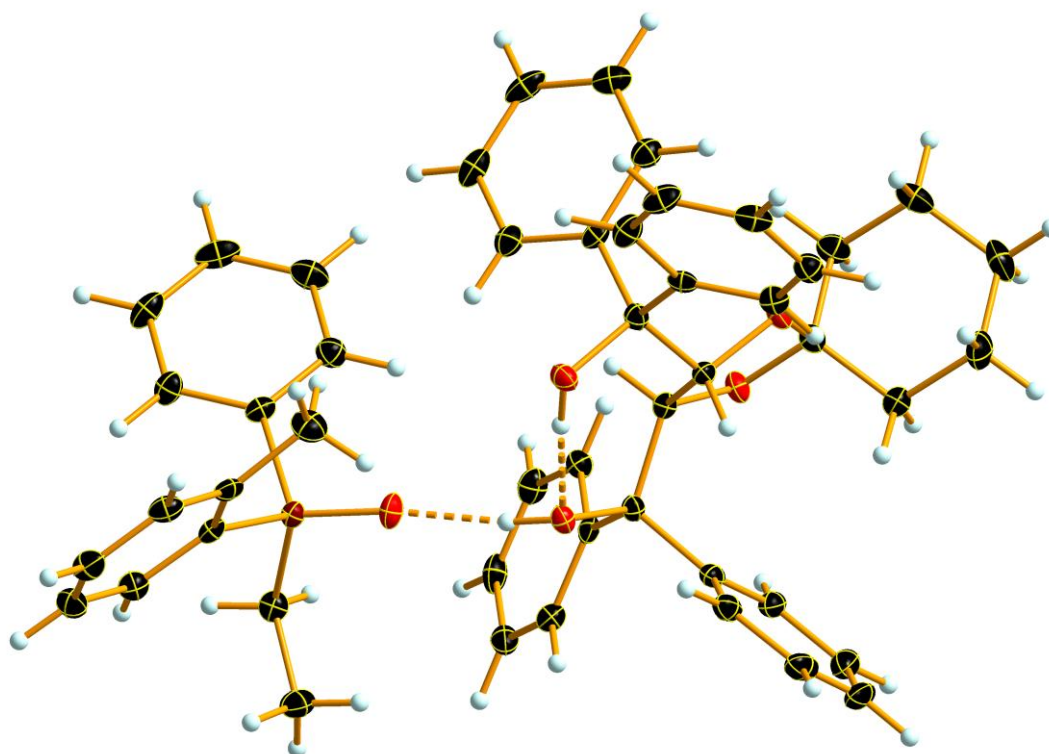
Az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján a (+)-etil-fenil(2-metilfenil)foszfin-oxid enantiomerhez az (R)-abszolút konfigurációt tudtuk rendelni, ami összhangban volt az irodalomban található adatokkal.⁶⁵ A röntgendiffrakciós vizsgálatok azt is megmutatták, hogy a keletkezett diasztereomer molekulakomplex az (R)-etil-fenil(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(R)-2] és spiro-TADDOL-t (4) 1:1 arányban tartalmazza, ami egyezést mutatott a molekulakomplex [(R)-2·spiro-TADDOL] ¹H NMR spektroszkópai mérésekkel megállapított összetételével.

A diasztereomer [(R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) · spiro-TADDOL] egykristályának röntgendiffrakciós vizsgálata a rezolválószer (4) és a foszfin-oxid enantiomert [(R)-2] között kialakuló fő összetartó kölcsönhatás vizsgálatára is alkalmazható volt. A kutatócsoportban korábban már megfigyelt TADDOL-származékokra (3 és 4) jellemző intramolekuláris H-híd ebben az esetben is kialakul, amely kölcsönhatás stabilizálja a spiro-TADDOL (4) szerkezetét. Továbbá megfigyelhető egy intermolekuláris H-híd kölcsönhatás

az

* Az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokat és a kiértékelést Dr. Konstantin Karaghiosoff és Dr. Czugler Máttyás végezte.

(*R*)-etil-fenil(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**] P=O funkcióscsoport oxigénatomja és a spiro-TADDOL (**4**) hidroxilcsoportja között, mely a fő összetartó kölcsönhatás a diasztereomer komplexben. A (*R*)-**2**·spiro-TADDOL diasztereomer szerkezete nagy hasonlóságot mutatott a kutatócsoportban korábban gyűrűs foszfin-oxidok és TADDOL-származékok (**3** és **4**) esetében megfigyelt szerkezetekkel.^{51-53,56}

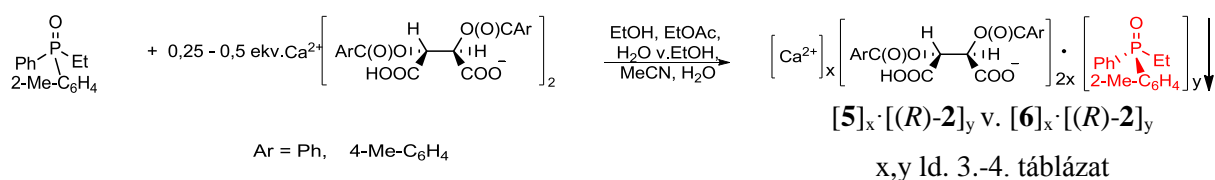


9. ábra: Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**]·spiro-TADDOL (**4**) diasztereomer komplex egykristály röntgendifrakciós méréssel meghatározott szerkezete

3.4. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválása borkősav-származékokkal (**5 - 8**)

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolvását borkősav származékok savanyú és semleges Ca²⁺-sóival (**5-8**) is megkíséreltük a kutatócsoportban korábban kidolgozott módszer alapján végeztük. CaO-t és *O,O'*-dibenzoil- vagy *O,O'*-di-*p*-toluoil-borkősavat forralás közben feloldottunk etanol és víz elegyében, majd az így *in situ* előállított rezolválószer oldatához adtuk az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) forró etil-acetátban készült oldatát. A kapott oldatból lehűlés hatására kikristályosodott a megfelelő koordinációs diasztereomer komplex, amelyet egy napig szobahőmérsékleten kristályosítottunk, majd a kivált kristályokat szűrtük és kétszeri digerálással tisztítottuk. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeveréket úgy nyertük vissza, hogy a megfelelő

diaszteromerhez 10%-os ammónium-hidroxid oldatot adtunk, majd az így kapott oldatot diklórmetánnal extraháltuk. A kapott diasztereomer komplex összetételét ^1H NMR spektroszkópiával, míg az enantiomertisztaságot királis állófázisú folyadékkromatográfiás módszerrel határoztuk meg.



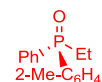
2

5

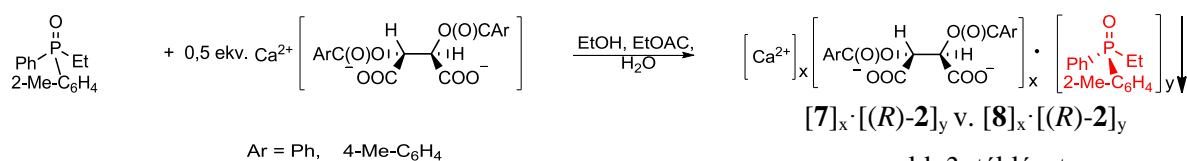
6

x, y ld. 3.-4. táblázat

↓ 1. NH₃ / H₂O
↓ 2. CH₂Cl₂



(R)-2



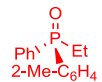
2

7

8

x, y ld. 3. táblázat

↓ 1. NH₃ / H₂O
↓ 2. CH₂Cl₂



(R)-2

3. táblázat: Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválása borkősav származékokkal (**5-8**) etil-acetát és etanol oldószerkegyben

Kísérlet	Reszolválósz. Ekv.	Oldószer ^a	Diasztereomer komplex ^b	Termelés ^{c,f} (%)	ee ^{d,f} (%)	S ^{e,f} (-)	Absz. konfigur. ^g
1	Ca(H-DBBS) ₂ 0,25	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xEtOAc	Ca(2) ₂ (H-DBBS) ₂	(61) 25	(61) 94	(0,37) 0,23	(R)
2	Ca(H-DBBS) ₂ 0,5	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xEtOAc	Ca(2) ₂ (H-DBBS) ₂	(80) 13	(76) 84	(0,61) 0,11	(R)
3	Ca(H-DPTBS) ₂ 0,25	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xEtOAc	Ca(2) ₂ (H-DPTBS) ₂	(63) 18	(58) 82	(0,36) 0,15	(R)
4	Ca(H-DPTBS) ₂ 0,5	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xEtOAc	Ca ₃ (2) ₄ (H-DPTBS) ₆	(59) 8	(69) 83	(0,41) 0,07	(R)
5	Ca(DBBS) 0,5	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xEtOAc	Ca _{2,55} (2)(DBBS) _{2,55}	(26)	(33)	(0,09)	(R)
6	Ca(DPTBS) 0,5	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xEtOAc	Ca _{2,44} (2)(DPTBS) _{2,44}	(28)	(69)	(0,19)	(R)

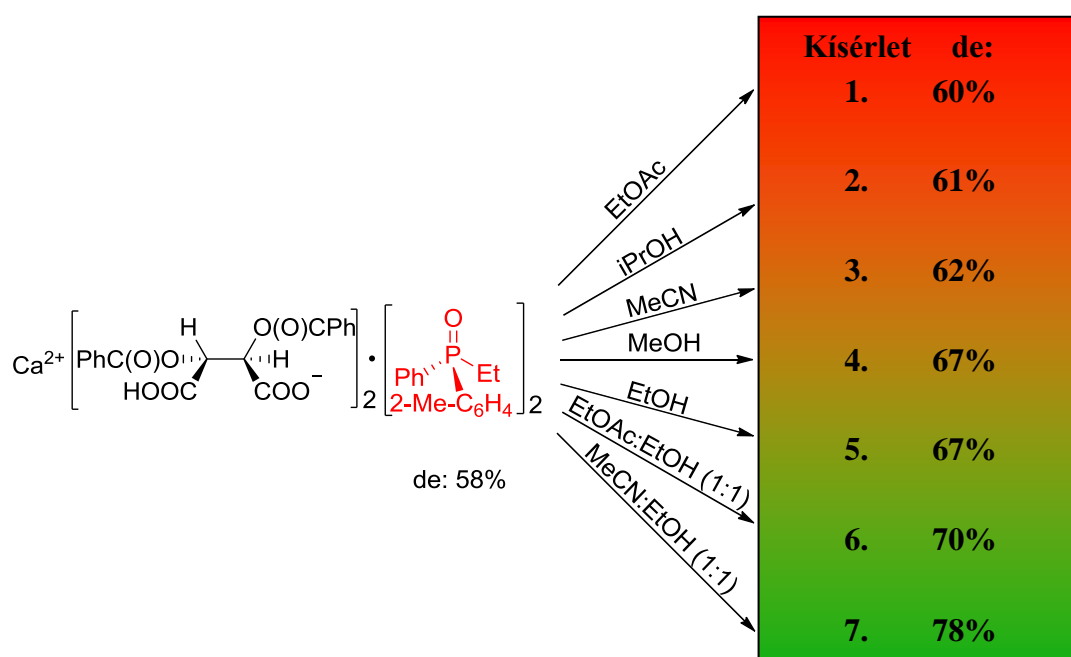
^{a-g} ld 1. táblázat lábjegyzet

A rezolválási kísérleteket $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (**5** és **6**) esetében is félekvivalens és ekvivalens módszer szerint is elvégeztük. Érdeemes megjegyezni, hogy a $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (**6**) alkalmazása esetén is a keletkező diasztereomer összetétele miatt a félekvivalens módszer esetén 0,25 ekvivalenst mennyiséget, míg az ekvivalens módszer esetén 0,5 ekvivalens mennyiséget kell alkalmazni a megfelelő rezolválószerből (**5** vagy **6**). A 3. táblázatban bemutatott adatok alapján megállapítható, hogy mindkét rezolválószer (**5** és **6**) esetében az első kristályosítás után az ekvivalens módszerrel magasabb enantiomertisztaság és rezolválhatóság értékek voltak elérhetőek, mint a félekvivalens módszerrel (3. táblázat, 1-4. kísérlet). A kapott diasztereomereket tisztítása után viszont a félekvivalens módszer szerint végzett kísérletek esetében magasabb rezolválhatóság értékeket kaptunk, mint ekvivalens módszerrel (3. táblázat, 1-4. kísérlet), és a $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) alkalmazása esetén 94% enantiomertisztasággal állítottuk elő az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (**2**) (3. táblázat, 1. kísérlet). Ezek a kísérleti eredmények arra utalnak, hogy adott körülmények között az megfelelő diasztereomerek oldhatósága között kisebb a különbség (ekvivalens módszer), mint egy adott diasztereomer és az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverék oldhatósága között (félekvivalens módszer). Ezzel magyarázható, hogy az első kristályosítás után ekvivalens módszer a hatékonyabb, míg tisztítás után a félekvivalens módszer szerint végzett kísérletek esetében kaptunk jobb eredményt (3. táblázat, 1-4. kísérlet). Mindkét rezolválószer alkalmazása esetén (**5** és **6**) jellemzően $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ vagy $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DPTBS})_2$ összetételű diasztereomerek képződtek (3. táblázat, 1-3. kísérlet), ami jó egyezést mutat a kutatócsoport korábban gyűrűs foszfin-oxidok rezolválása esetében megfigyelt diasztereomer összetétellel.^{53-56,63,64}

A $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (**5** és **6**) mellett, az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását a megfelelő 0,5 ekvivalens mennyiségű semleges sókkal [CaDBBS és CaDPTBS (**7** és **8**)] is megkíséreltük. A 3. táblázatban bemutatott adatokból látható, hogy a semleges sókkal (**7** és **8**) 0,09 illetve 0,19 rezolválhatóságot és 33% illetve 69% enantiomertisztaságot értünk el (3. táblázat, 5. és 6. kísérlet), ami jelentősen elmarad a megfelelő savanyú sókkal (**5** és **6**) elért eredményektől (3. táblázat, 1-4. kísérlet). A képződött diasztereomerekben a foszfin-oxid (**2**) és a rezolválószer aránya 1:2,55 illetve 1:2,44 volt, ami arra utal, hogy ezekben az esetekben nem keletkeztek stabil összetételű koordináció komplexek (3. táblázat, 5. és 6. kísérlet).

A 3. táblázatban bemutatott előkísérletek azt mutatták, hogy az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (**5**) ekvivalens módszer szerint

végezve érhető el a legmagasabb enantiomertisztaság és rezolválhatóság. Ezért a következő kísérleteink során a $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomer tisztítását vizsgáltuk. Ehhez külön kísérletben előállított 58% diasztereomertisztaságú $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomerkeveréket különböző oldószerekben egyszeri digerálással tisztítottunk (10. ábra, 1-7. kísérlet). A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy etil-acetát, izopropanol és acetonitril oldószerekben a diasztereomerek tisztítása nem volt eredményes ugyanis legfeljebb 62% *de* értéket értünk el (10. ábra, 1-3. kísérlet). Azonban azt is megfigyeltük, hogy a $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomerek digerálásához az acetonitril és etanol 1:1 arányú keveréke volt a legeredményesebb (10. ábra, 7. kísérlet).



10. ábra: A $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomer komplex átkristályosítása

A $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomerkeverék tisztítása során kapott eredmények alapján az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását acetonitril és etanol oldószeregyben is elvégeztük a $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ és $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (**5** és **6**) rezolválószerrel ekvivalens módszer szerint (4. táblázat, 1. és 2. kísérlet) a fentebb már ismertetett módon.

A 4. táblázatban bemutatott adatokból látható, hogy mint a $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (**6**), mind a $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) módszerrel a második átkristályosítás után hasonló 0,13 és 0,14 rezolválhatóságot értünk el, és a megfelelő enantiomertisztaság értékek 94% illetve 88% voltak (4. táblázat, 1. és 2. kísérlet), amely értékek magasabbak, mint az etil-acetát és hexán oldószeregyben kapott eredmények (3. táblázat, 1-4. kísérlet). Azonban azt is megállapítottuk, hogy acetonitril és etanol oldószeregyben az első kristályosítás utáni

legmagasabb resolválhatóság 0,54 volt (4. táblázat, 2. kísérlet), ami elmaradt a korábban etil-acetát és etanol oldószerkelegben kapott legmagasabb (S=0,61) eredménytől (3. táblázat, 2. kísérlet).

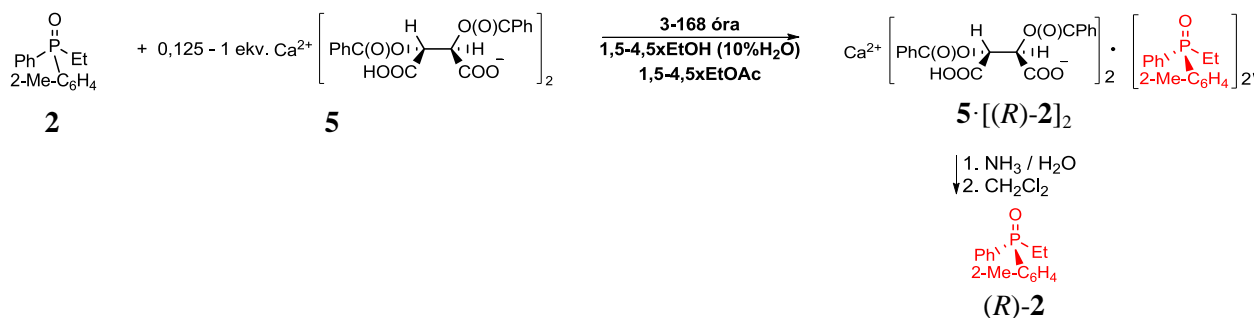
4. táblázat: Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) resolválása Ca(H-DPTBS)₂ (6) és Ca(H-DBBS)₂ (5) alkalmazásával, etanol, acetonitril oldószerkelegben

Kísérlet	Reszolválószer	Ekv.	Oldószer ^a	Diasztereomer komplex ^b	Termelés ^{c,f} (%)	ee ^{d,f} (%)	S ^{e,f} (-)	Absz. konfig. ^g
1	Ca(H-DBBS) ₂	0,5	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xMeCN	Ca(2)(H-DBBS) ₂	(57) 15	(64) 94	(0,36) 0,14	(R)
2	Ca(H-DPTBS) ₂	0,5	3xEtOH(10%H ₂ O) 3xMeCN	Ca(2) ₂ (H-DPTBS) ₂	(76) 14	(76) 88	(0,54) 0,13	(R)

^{a-g} lsd 1. táblázat lábjegyzet

3.5. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) Ca(H-DBBS)₂-val (5) végzett resolválás körülményeinek optimalizálása

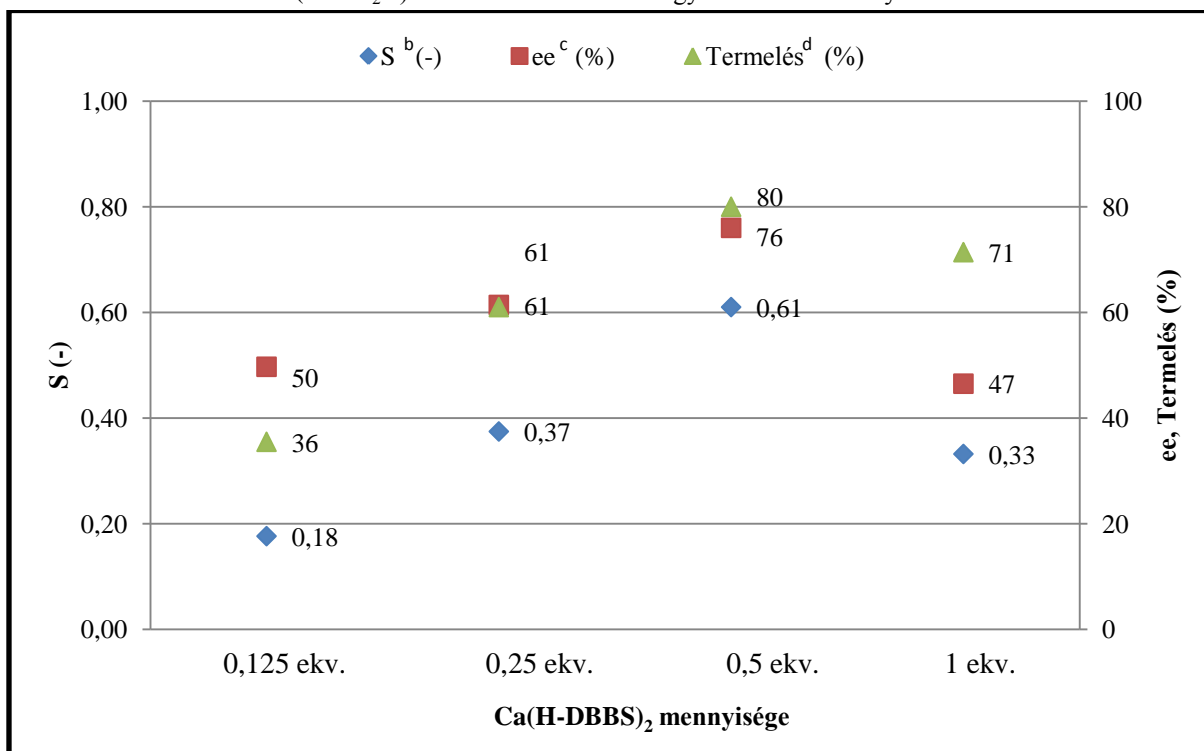
Az 3.4. alfejezetben bemutatott előkísérletek azt mutatták, hogy a resolválást Ca(H-DBBS)₂-vel (5) etil-acetát és etanol oldószerkelegben végezve érhető el a legmagasabb resolválhatóság (S=0,61) az első kristályosítás után (3. táblázat, 2. kísérlet). Ezt követően célul tűztük ki, hogy az említett resolválási kísérlet esetében a resolválószer mennyiségét, kristályosítási időt és az oldószer mennyiségét is optimalizáljuk a resolválhatóság és enantiomertisztaság további javítása érdekében.



3.5.1. A Ca(H-DBBS)₂ (5) mennyiségének optimalizálása etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) resolválása során

Kísérleteinket a resolválószer mennyiségének optimalizálásával kezdtük. A racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) resolválását külön kísérletekben 0,125 – 1 ekvivalens Ca(H-DBBS)₂-val (5) végeztük el etil-acetát és etanol oldószerkelegben, és a megfelelő diasztereomert 24 órán keresztül kristályosítottuk. A kapott eredményeket az 1. diagram tartalmazza.

1. diagram: A $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) mennyiségének optimalizálása etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) resolválása során $3x\text{EtOH}(10\%\text{H}_2\text{O})$ és $3x\text{EtOAc}$ oldószerkelet^a és 24 óra kristályosodási idő alkalmazásával



^a A kristályosításhoz és átkristályosításokhoz használt oldószer [ml oldószer/g resolválószer].

^b A resolválhatóságot a következő képlet alapján számítottuk ki [$S = (\text{Termelés}/100) \times (\text{ee}/100)$].

^c Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC segítségével történt.

^d A termelést a racém vegyület mennyiségének felére, az adott enantiomer teljes mennyiségére vonatkoztatva adtam meg.

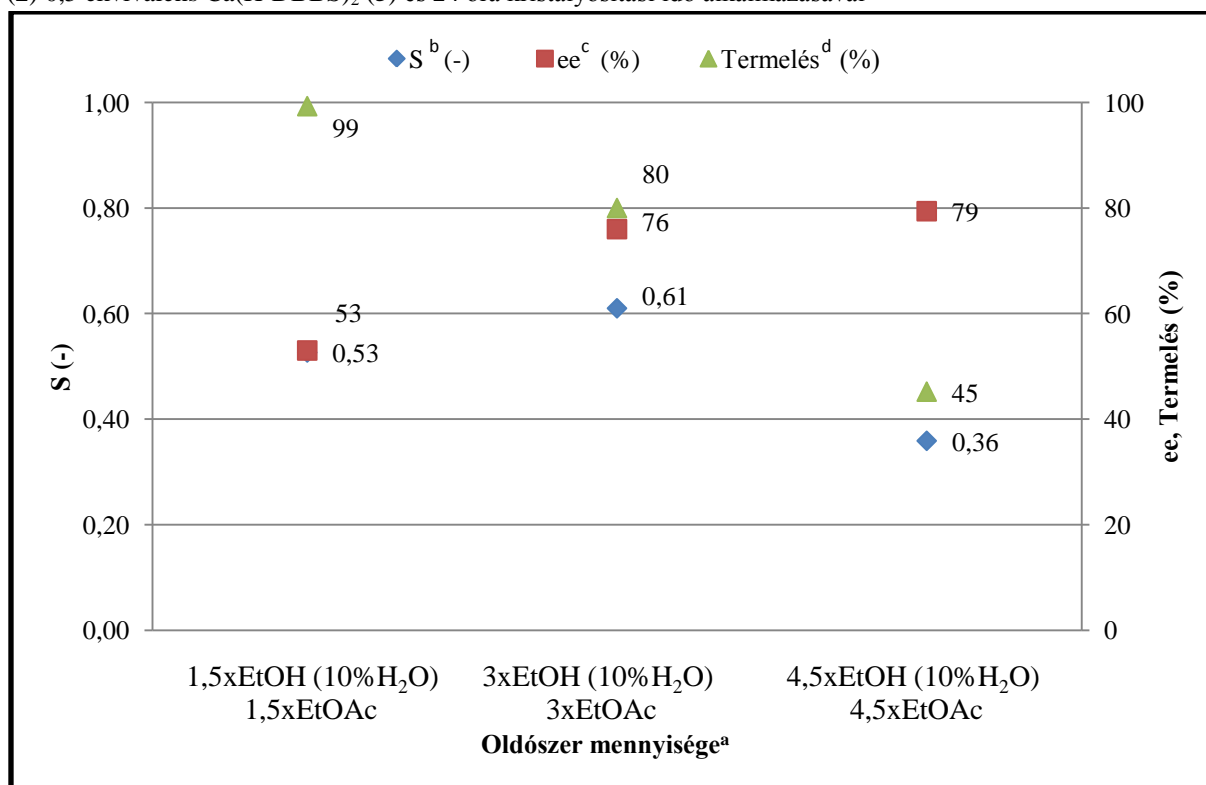
Az 1. diagramon bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy a 0,5 ekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (**5**) (ekvivalens módszer) érték el a legmagasabb resolválhatóságot ($S=0,61$) és a legmagasabb enantiomertisztaságot (ee: 76%). A 0,25 ekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) (félekvivalens módszer) alkalmazása esetén alacsonyabb resolválhatóságot ($S=0,37$) és enantiomertisztaságot (ee: 61%) kaptunk az ekvivalens módszerhez képest. Ez a jelenség feltehetően azzal magyarázható, hogy kisebb eredményességgel lehetett elválasztani egymástól a kapott diaszteromer komplexet és a foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeveréket (félekvivalens módszer), mint a megfelelő diasztereomereket. Sem a resolválhatóság, sem az enantiomertisztaság értékek nem javultak ($S=0,18$, ee: 50%) a resolválószer (**5**) mennyiségének 0,125 ekvivalensre történő csökkentésével, aminek az lehet az oka, hogy az (*R*)-foszfin-oxid [(*R*)-**2**] teljes mennyisége nem tudott teljes mértékben diasztereomer komplexszé alakulni. A $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) mennyiségének 1 ekvivalensre növelésével is alacsonyabb resolválhatóság és enantiomertisztaság értékeket értünk el ($S=0,33$, ee: 71%), mint a félekvivalens mennyiségű

rezolválószerrel (5). Ebben az esetben a $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (5) feleslege és a képződött diasztereomer együtt kristályosodott, ami gátolta az enantiomerelválasztás eredményességének növekedését.

3.5.2. Az oldószer mennyiségének optimalizálása, etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) félekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (5) megvalósított rezolválása során

Mind rezolválhatóság, mind enantiomertisztaság tekintetében az ekvivalens módszernél [0,5 ekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$] érték el a legjobb eredményt, ezért az oldószer mennyiségének optimalizálásánál a $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -ből (5) 0,5 ekvivalens mennyiséget alkalmaztunk. Az oldószer mennyiségének optimalizálását, úgy végeztük, hogy az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválását 0,5 ekvivalens mennyiségű $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (5) 1,5-4,5x-es etanol, etil-acetát oldószerkeletben végeztük 24 óra kristályosodási idő alkalmazásával. Az eredményeket a 2. diagram tartalmazza.

2. diagram: Az EtOH (10% H_2O), EtOAc mennyiségének^a optimalizálása, etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) 0,5 ekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (5) és 24 óra kristályosítási idő alkalmazásával



^{a-d} lsd. 1. diagram lábjegyzék

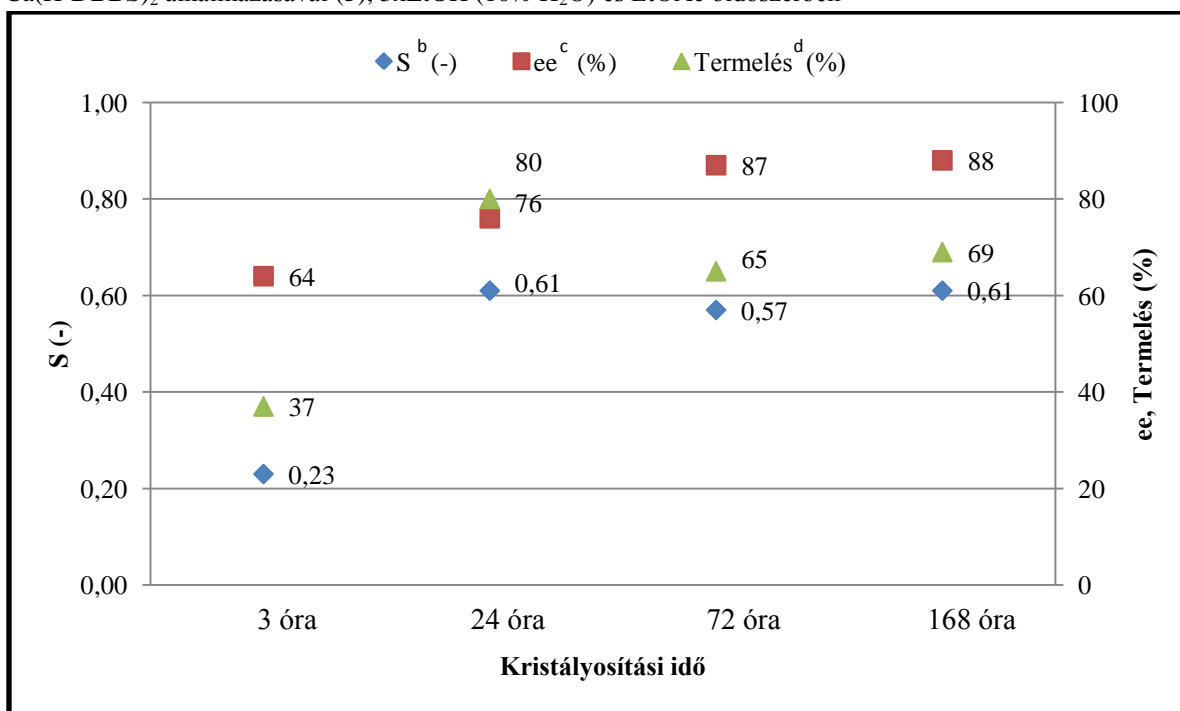
Az 1,5x-es etanol és 1,5x-es etil-acetát elegyében 53% enantiomertisztaság és 0,53 rezolválhatóság értékeket értünk el. Az oldószer mennyiségének növelésével (3x etanol és 3x etil-acetát) mind az enantiomertisztaság, mind a rezolválhatóság megnőtt (ee: 76%, $S=0,61$). Az oldószer mennyiségének további növelése (4,5x-es etanol és 4,5x-es etil-acetát)

eredményezte a legmagasabb enantiomertisztaságot (ee: 79%), azonban a termelés és így a resolválhatóság is ebben az esetben volt a legalacsonyabb ($S=0,36$).

3.5.3. A kristályosítási idő optimalizálása etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) félekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (5) alkalmazásával

Mivel resolválhatóság szempontjából a legjobb eredményt 3x-os etanol és 3x-os etil-acetát elegyének alkalmazása során kaptuk, ezért a kristályosítási idő optimalizálása (3-168 óra) érdekében végzett kísérletsorozatunk esetében is ez az oldószermennyiséget alkalmaztuk a korábban optimálisnak talált 0,5 ekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -at (5) alkalmazva resolválóágensként. Az eredményeket a 3. diagramon foglaltam össze.

3. diagram: A kristályosítási idő optimalizálása etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) félekvivalens $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ alkalmazásával (5), 3xEtOH (10% H_2O) és EtOAc oldószerben^a



^{a-d} lsd. 1. diagram lábjegyzék

A 3. diagramon bemutatott eredmények alapján látható, hogy az enantiomertisztaság növekvő tendenciát mutat a kristályosítási idő növelésével, ugyanis a 3 óra kristályosítási idő után kapott 64% enantiomertisztaság érték 88%-ra nőtt egy hét kristályosítás után. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy ebben az esetben termodinamikusan kontrollált resolválásról beszélhetünk. Az enantiomertisztaság változása mellett a termelés változása is megfigyelhető a kristályosítási idő függvényében. A legalacsonyabb termelés értéket (T: 37%) 3 óra kristályosítás után kaptuk, amely érték azonban 83%-ra nőtt 24 óra után. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy 3 óra kristályosítást követően az adott diasztereomer még nem

kristályosodott ki teljes mértékben. A kristályosítási idő további növelésével, a termelés legfeljebb 65%-ig csökkent, ami arra utal, hogy a diasztereomerek oldhatósági viszonyai 72, illetve 168 óra kristályosítás után a termodinamikusan megfelelő egyensúlyi állapotba kerültek. Az enantiomertisztaság és a termelés egymással ellentétes változása azonban azt eredményezte, hogy 24 és 168 óra kristályosodási idő között a resolválhatóság nem változott számottevően ($S=0,57-0,61$).

3.6. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeinek vizsgálata

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) resolválásához alkalmazott resolválószer és resolválási körülmények a 3.4-3.5. alfejezetekben bemutatott optimalizálása során az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-2] feleslegben tartalmazó enantiomerkeveréket legfeljebb 88%-os enantiomertisztasággal tudtuk előállítani (3. diagram). Ezért célul tűztük ki, hogy a foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit részletesen vizsgáljuk az enantiomertiszta (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2] előállításának érdekében.

3.6.1. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítása a megfelelő diasztereomerek átkristályosításával és újrareszolválással

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeinek vizsgálatát először a megfelelő diasztereomerek átkristályosításával vagy újrareszolválással kíséreltük meg.

Mivel célunk volt a különböző tisztítási lehetőségek összehasonlítása, ezért először az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) resolválását végeztük el $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (5) a 3.4. fejezetben bemutatott módon etanol és etil-acetát oldószerkeverékben, és a megfelelő diasztereomereket 24 órán keresztül kristályosítottuk (3. táblázat, 2. kísérlet). Így 76% diasztereomertisztasággal és 80% termeléssel jutottunk a $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ összetételű diasztereomerhez, amelyet modellnek tekintettünk vizsgálataink során.

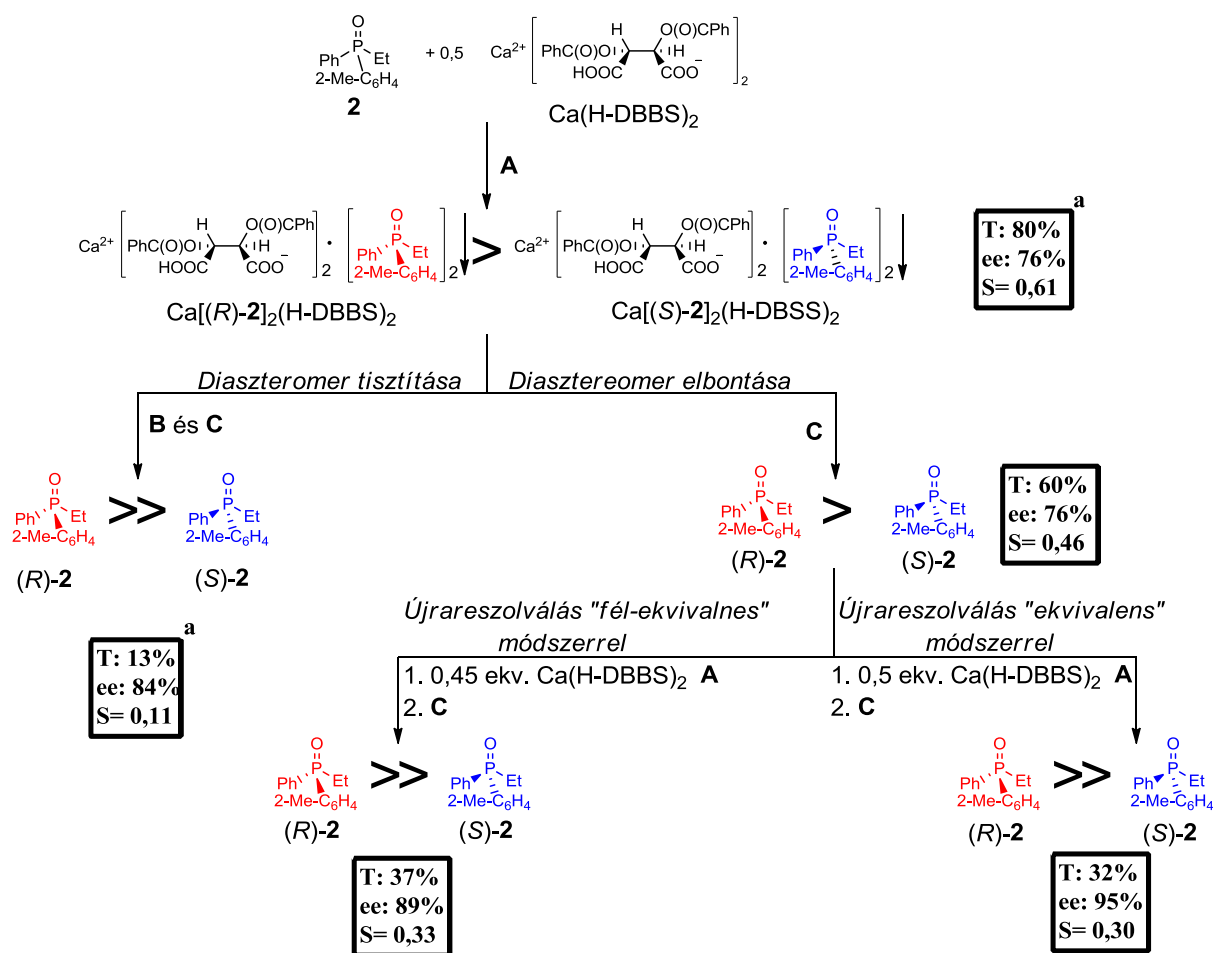
$\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomer digerálással történő tisztításának eredményeit a 3.4. fejezetben már bemutattam, és ezzel a módszerrel kétszeri digerálás után 84% enantiomertisztaságot és $S=0,11$ resolválhatóság értéket értünk el (3. táblázat, 2. kísérlet; 11. ábra).

Egy külön kísérletben a 76% diasztereomertisztaságú $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ diasztereomert ammónium-hidroxiddal és diklórmetánnal végzett extrakcióval bontottuk és

így 60%-os termeléssel és 76% enantiomertisztasággal kaptuk az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-**2**]. Ezt követően a foszfin-oxid enantiomerkeverékek újraszolválását a Ca(H-DBBS)₂-val (**5**) kíséreltük meg, mert a 3.4. alfejezetben bemutatott kísérleteink során ezzel a resolválóágenssel kaptuk a legjobb eredményt. Ennek megfelelően a kapott etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeveréket a 3.4. fejezetben bemutatott módon etanol és etil-acetát oldószerkeverékben újraszolváltuk 0,5 ekvivalens Ca(H-DBBS)₂-val (**5**), és így mindkét enantiomert a megfelelő diasztereomerré alakítottuk (ekvivalens módszer). Ezzel a módszerrel 95% enantiomertisztasággal és S=0,30 resolválhatósággal kaptuk az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-**2**] (11. ábra).

Egy külön reakcióban megkíséreltük a 76% enantiomertisztaságú (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**] enantiomerkeverék újraszolválását félekvivalens módszer szerint is. Ebben az esetben a feleslegben lévő enantiomert alakítottuk diasztereomerré, az enantiomerkeverék resolválását 0,45 ekvivalens Ca(H-DBBS)₂-val (**5**) is elvégeztük a fentebb már ismertetett körülmények között, és így 89% enantiomertisztasággal és S=0,33 resolválhatósággal kaptuk az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-**2**] feleslegben tartalmazó enantiomerkeveréket (11. ábra).

A 11. ábrán összefoglalt eredmények alapján megállapítható, hogy az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékek tisztításához az újraszolválás eredményesebben alkalmazható, mint a megfelelő diasztereomerek átkristályosítása. Az újraszolválási kísérletek során mind az ekvivalens mind a félekvivalens módszerrel hasonló resolválhatóság értékeket kaptunk (S=0,30 és S=0,33), azonban ekvivalens módszerrel kaptuk a magasabb enantiomertisztaságot (ee: 95%).



A: 24 óra, 3x-os EtOH (10% H₂O), 3x-os EtOAc, B: digerálás, C: NH₃/H₂O, CH₂Cl₂
^a 3. táblázat, 2. kísérlet

11. ábra: A etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékének tisztítása a megfelelő diasztereomerek átkristályosításával és újraszolválással

3.6.2. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) biner fázisdiagramjának meghatározása

Ezt követően célul tűztük ki az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) biner fázisdiagramjának felvételét, amely alapján megállapíthatjuk, hogy a foszfin-oxid (2), kglomerátum- vagy racemátképző tulajdonságokkal rendelkezik. Emellett a racemátképző anyagoknál az eutektikus pont összetétele is meghatározható, amelynek ismerete elengedhetetlen az enantiomer keverékek átkristályosítással történő tisztításához.

A legpontosabb fázisdiagramokat nagyszámú, különböző enantiomertisztaságú minta olvadáspontjának ábrázolásával nyerhetjük, de ez időigényes feladat. Megfelelően pontos fázisdiagramhoz juthatunk a Schröder-van Laar, illetve a Prigogine-Defay egyenletek alkalmazásával. A Schröder-van Laar egyenlet a biner fázisdiagram tiszta enantiomer és az eutektikus összetétel közötti likvidusz görbét, míg a Prigogine-Defay egyenlet a racém és az

eutektikus összetétel közötti likvidusz görbét írja le.⁶⁶⁻⁶⁸ A megfelelő olvadáspont és olvadáshő adatokat az egyenletekbe behelyettesítve a két likviduszgörbe ábrázolható, amelyek metszéspontja adja az eutektikus összetétel olvadáspontját. A *Schröder-van Laar*, illetve a *Prigogine-Defay* egyenletek csak a következő feltételek teljesülése esetén érvényesek: a minta nem szenved termikus bomlást az olvadás hőmérsékletéig, egyik izomer sem köt meg oldószert kristályosodás közben, egyik izomer sem amorf szilárd fázisban, továbbá ha polimorfia nem jelentkezik.⁶⁹

Schröder-van Laar-egyenlet:

$$\ln x = \frac{\Delta_m H_A}{R} \left(\frac{1}{T_A} - \frac{1}{T_x} \right)$$

Prigogine-Defay-egyenlet:

$$\ln(4x(1-x)) = \frac{2 \cdot \Delta_m H_R}{R} \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_x} \right)$$

x:	A nagyobb arányban jelen lévő enantiomer móltörtje
$\Delta_m H_A$:	Tiszta enantiomer moláris olvadáshője [J/mol]
$\Delta_m H_R$:	Racém elegy moláris olvadáshője [J/mol]
R:	Egyetemes gázállandó
T_A :	Tiszta enantiomer olvadáspontja [K]
T_R :	Racém elegy olvadáspontja [K]
T_x :	x móltörtű keverék olvadáspontja [K]

Az olvadáspont és olvadáshő adatokat DSC (differential scanning calorimetry) méréssel határoztuk meg. A méréshez a racém és különböző enantiomertisztaságú etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidból (**2**) 10-10 mg-ot használtunk fel. A fűtési sebesség 5°C/perc volt 30-250°C tartományban. A kapott eredmények a 5. táblázatban láthatóak.

5. táblázat: A racém és enantiomertiszta etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) olvadáspontja, és olvadáshője

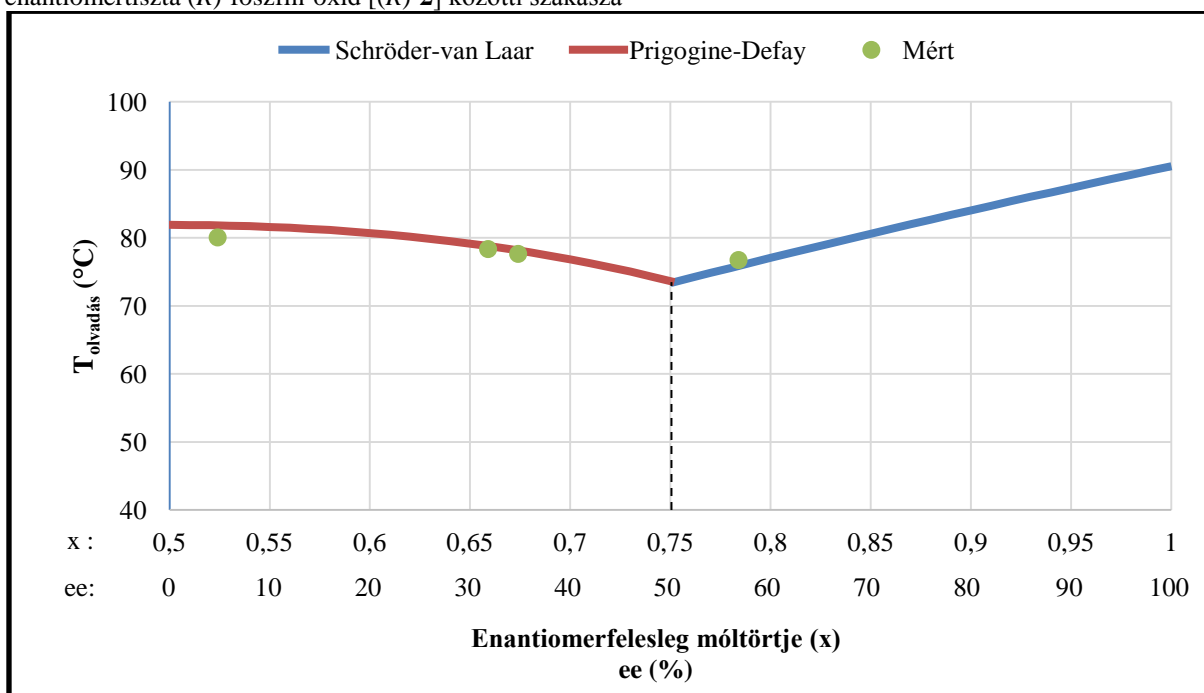
Minta	$T_{\text{olvadás}}$ (°C)	$\Delta_m H$ (J/mol)
(<i>R</i>)- 2	90,5	17526
racém 2	81,9	17805

Az 5. táblázatban található adatok alapján megszerkesztettük a biner fázisdiagram racém összetétel és enantiomertiszta (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**] közötti szakaszát, amelyet a 4. diagramon ábrázoltam. Emellett bizonyos összetételű enantiomerkeverékek olvadáspont értékeit is meghatároztuk DSC mérésekkel, amit szintén a

4. diagramon ábrázoltam. Megállapítható, hogy a mért olvadáspont értékek jó egyezést mutattak a számított értékekkel.

A kapott biner olvadási fázisdiagram részlet alapján megállapítható, hogy az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) racemátképző tulajdonságú, és az eutektikus összetétel $x=0,75$ pontban található, ami 50% enantiomertisztaság értéknek felel meg. A biner fázisdiagram racém összetétel és enantiomertiszta (*S*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*S*)-**2**] közötti szakaszát nem tudtuk meghatározni, ugyanis nem áll rendelkezésünkre az (*S*)-foszfin-oxid [(*S*)-**2**] enantiomer, azonban a racemátképző vegyületek biner olvadási fázisdiagramja a racém összetételre tengelyszimmetrikus, ahogy azt az Irodalmi áttekintés 2.1. alfejezetében bemutattam.

4. diagram: Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) biner fázis diagramjának racém összetétel és enantiomertiszta (*R*)-foszfin-oxid [(*R*)-**2**] közötti szakasza



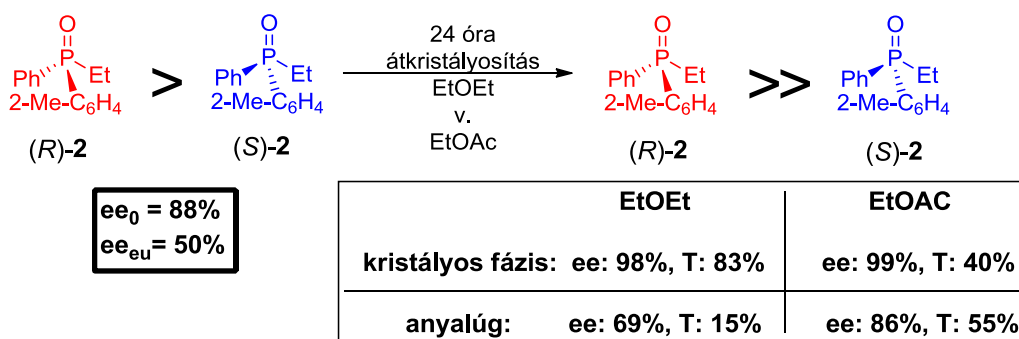
3.6.3. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékek tisztítása átkristályosítással

A racemátképző etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) eutektikus pontjának meghatározása után megkíséreltük a foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékek átkristályosítással történő tisztítását.

A kísérletek első lépéseként oldáspróbát végeztünk metanol, etanol, izopropanol, acetone, etil-acetát, dietil-éter, tetrahydrofuran, toluol és hexán oldószerekben. Az oldáspróba alapján a dietil-éter és az etil-acetát tűnt eredményesen alkalmazható oldószereknek, ugyanis a többi oldószer alkalmazása esetén nem kaptunk kristályos terméket. Emellett megfigyeltük, hogy hexánban az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) nem oldódott.

A foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékek átkristályosítással történő tisztításához egy 88% enantiomertisztaságú enantiomerkeveréket tekintettünk modellnek, amit 3.5.3. alfejezet 3. diagramján bemutatott módon állítottunk elő. A kísérletekhez használt enantiomerkeverék kiválasztásánál figyelembe vettük azt, hogy az enantiomerkeverék összetétele (ee_0) az eutektikus pont összetételénél (ee_{eu}) magasabb legyen, ugyanis racemátképző vegyületek esetén ekkor várható, hogy az átkristályosított enantiomerkeverék enantiomertisztasága magasabb lesz a kiindulási ee_0 értéknél (2.1. alfejezet).

A kísérletek során a 88% enantiomertisztaságú foszfin-oxid [(*R*)-**2**] enantiomerkeveréket melegítés közben feloldottuk dietil-éterben vagy etil-acetátban, majd ezt követően a 24 óra kristályosítási idő után szűrtük a kivált kristályos diasztereomert. Az eredményeket a 12. ábrán foglaltam össze.



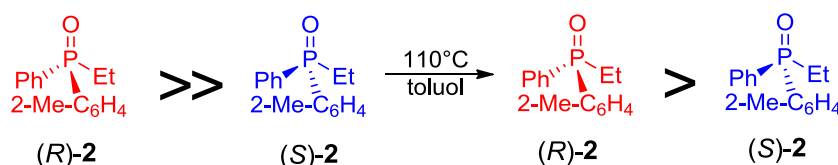
12. ábra: Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékének átkristályosítása dietil-éterben vagy etil-acetátban

A foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeveréket (ee_0 : 88%) átkristályosítva az enantiomertisztaság 98%, illetve 99%-ra nőtt dietil-étert vagy etil-acetátot alkalmazva oldószerként. Azt is megfigyeltük, hogy dietil-éterben magasabb termelést tudtunk elérni, mint etil-acetátban (83% illetve 40%). A várakozásoknak megfelelően minden esetben a kapott anyalúgok enantiomertisztasága alacsonyabb volt a kiindulás összetételénél (ee_0).

3.7. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek racemizációs lehetőségeinek vizsgálata

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása témakörben végzett munka utolsó lépéseként a foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek racemizációs lehetőségeit kívántuk vizsgálni, ami egy racém vegyület enantiomerjeinek elválasztására kidolgozott technológia kidolgozása esetén fontos feladat (2.1 alfejezet). Racemizációs kísérleteink során 88% enantiomertisztaságú (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2] enantiomerkeveréket használtunk.

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) racemizációját először termikusan kísérletük meg. Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-2] (ee₀: 88%) toluolban forraltuk, megadott időközönként mintát vettünk és az enantiomertisztaságot királis állófázisú HPLC méréssel határoztuk meg. A kapott adatok a 13. ábrán láthatóak.



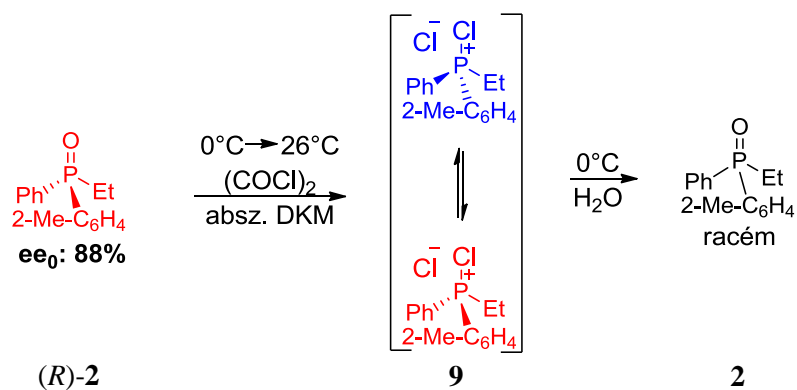
t (óra)	0	1	2	3	20
ee (%)	88	84	81	81	72

13. ábra: Az etil-feni-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverék termikus racemizációja

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a toluol forráspontján megindult az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2] racemizációja, azonban 20 óra forralás után az enantiomertisztaság csak 16%-ot változott. A kísérleteink folytatásaképpen a jövőben tervezzük olvadékban vagy magasabb hőmérsékletű oldószerben is megkísérelni a racemizációt.

Mivel az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid enantiomerkeverék [(*R*)-2] termikus racemizációját toluoban nem tudtuk eredményesen megvalósítani, ezért egy irodalomban található eljárást alapul véve is megkíséreltük a racemizációt. *Gilheany* és kutatócsoportja aciklikus foszfin-oxidokat oxalil-kloriddal reagáltatva klór-foszfóniumsót állított elő, amit „one-pot” reakcióban NaBH₄-del reagáltatott és így foszfin-boránokat kaptak. Amikor a reakciót optikailag aktív foszfin-oxidokkal végezték racém foszfin-boránt kaptak termékként, amit azzal magyaráztak, hogy a klór-foszfóniumsók a reakcióelegyben spontán racemizáltak.^{70,71}

Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**] (ee_0 : 88%) száraz diklórmétánban készült oldatához 0°C-on oxalil-kloridot adtunk, majd a reakcióelegy 26°C-on 1 órát kevertettük. Ezután a reakcióelegyet ismét 0°C-ra hűtöttük és a keletkezett klór-foszóniumsót vízzel hidrolizáltuk, és így a reakcióelegy feldolgozása után racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (**2**) kaptunk 52%-os termeléssel.



4. A kísérletek részletes leírása

4.1. Alkalmazott analitikai módszerek, műszerek

A ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektrumok Bruker AV-300 és Bruker DRX-500 készüléken 121,5, 75,5 és 300 MHz-en vagy Bruker DRX-500 készüléken 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 diasztereomer komplexben a sztöchiometriai arányokat ^1H NMR alkalmazásával határoztam meg.

Az egykristály röntgendiffrakciós méréseket a R-Axis RAPID diffraktométeren végezték (Cu-K α röntgensugárzás, grafit monokromátor). A kapott egykristály röntgenszerkezetek finomítása SHELXS-97 programmal történt.⁷² Emellett a Mercury⁷³ programcsomagot is használták a szerkezetek megjelenítéséhez.

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

Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú Perkin Elmer Series 200 készülék, Kromasil® 5-Amycoat 250 \times 4.6 mm ID kolonna, hőmérséklet: 20 °C, 0,8 ml/perc áramlási sebesség, eluens hexán:etanol 85:15, UV detektor $\lambda=254$ nm; retenciós idők: 8,4 perc [(S)-2], 12,8 perc [(R)-2]. A fajlagos forgatóképesség mérése Perkin-Elmer 241 polariméteren történt.

A differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) méréseket Setaram DSC92 típusú készüléken végeztük, 5 °C/perc felfűtési sebességgel 30-250°C tartományban, nitrogén öblítőgázban, 20 ml/perc térfogatáram mellett 10 mg mintákon nyitott alumínium tégelyben.

A rezolválási kísérletek esetén a termelést minden esetben a megfelelő enantiomer mennyiségére, azaz a racém vegyület mennyiségének 50%-ra vonatkoztatva adtam meg. A rezolválhatóságot (S) minden esetben a termelés és az enantiomertisztaság szorzataként számítottam ki a következő képlet alkalmazásával $S = (t/100) \times (ee/100)$.

4.2. A racém vegyületek és a rezolválóágesnek előállítás

A (-)-(4*R*,5*R*)-bisz(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolán [TADDOL, (3)]⁷⁴ és a (-)-(2*R*,3*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-2,3-dimetanol [spiro-TADDOL, (4)]⁷⁵ előállítása az irodalomban ismert módon történt.

A (-)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-dibenzoil-borkősavat (DBBS) és a (-)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősavat (DPTBS) vásároltuk (Aldrich Chemical Co).

4.2.1. A racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) előállítása

9,0g (46 mmol) Fenilfoszfonsav-dikloridot (1) 75 ml absz. dietil-éterben oldottuk, majd -78°C-on 50,8 mmol 2-metilfenilmagnézium-bromid 35 ml absz. dietil-éteres oldatát csepegtettük hozzá 30 perc alatt. A reakcióelegyet még 10 percig -78°C-on kevertettük, majd hagytuk 26°C-ra melegedni és ezen a hőmérsékleten 1 órát kevertettük a reakcióelegyet. Ezt követően az elegyet ismét -78°C-ra hűtöttük és 57,8 mmol etilmagnézium-bromid 50 ml absz. dietil-éteres oldatát csepegtettük hozzá 30 perc alatt. A reakcióelegyet még 10 percig -78°C-on kevertettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni és 1 napot kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem és 80 ml telített NH₄Cl oldatot csepegtettem hozzá és 30 percet kevertettem 0°C-on. A fázisokat elválasztottuk, a szerves fázist mostuk és Na₂SO₄-en szárítottuk, bepároltuk. A nyers termék tisztítását oszlopkromatográfiával (szilikagél, EtOAc-MeOH 95:5) végeztük és így 5,5 g (T=49%) etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (2) kaptunk.

³¹P NMR (CDCl₃) δ 36,2 (δ_{lit} 35,5); ⁶⁵ ¹³C NMR (CDCl₃) δ 5,80 (²J_{P-C} = 4,9), 21,5 (²J_{P-C} = 4,3), 22,7 (¹J_{P-C} = 73,5), 125,6 (³J_{P-C} = 11,8), 128,7 (³J_{P-C} = 11,6), 130,6 (¹J_{P-C} = 96,9), 131,0 (²J_{P-C} = 9,6), 131,6 (⁴J_{P-C} = 3,0), 131,7 (²J_{P-C} = 10,6), 132,1 (⁴J_{P-C} = 2,3), 132,2 (³J_{P-C} = 10,1), 133,4 (¹J_{P-C} = 97); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,15-1,26 (m, 3H, CH₂-CH₃), 2,21-2,46 (m, 5H, CH₂CH₃ és Ar-CH₃), 7,21-7,32 (m, 2H, Ar-H), 7,35-7,51 (m, 4H, Ar-H), 7,60-7,70 (m, 3H, Ar-H).

4.3. Reprezentatív rezolválási eljárások

4.3.1. Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása TADDOL (3) alkalmazásával

0,15 g (0,61 mmol) Racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (2) és 0,14 g (0,31 mmol) TADDOL-t (3) forralás közben 0,29 ml etil-acetátban oldottunk, majd 1,4 ml hexánt adtunk hozzá. 3 óra kristályosítás után a keletkezett molekulakomplexet szűrtük, 0,45 ml hexánnal mostuk, szárítottuk, így 0,23 g (2)·(TADDOL) összetételű diasztereomer komplexet kaptunk (de: 4%, T: 103%). A keletkezett diasztereomer komplexet 0,29 ml etil-acetát és 1,4 ml hexán elegyében kétszer átkristályosítottuk, és így 0,16g (2)·(TADDOL) molekulakomplexet kaptunk (de: 3%, T: 74%) (1. táblázat, 1. kísérlet). Az (*S*)-etil-fenil-(2-

metilfenil)foszfin-oxid [(*S*)-**2**] a diasztereomer komplex oszlopkromatográfiás elbontásával (szilikagél, diklórmétán-metanol 97:3) kapható meg.

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását ekvivalens mennyiségű TADDOL-lal (**3**), etil-acetát hexán oldószerkelegyen a reprezentatív recept alapján végzetük el. A kapott eredmények az 1. táblázatban láthatók (1. táblázat, 2. kísérlet).

4.3.2. Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2**) rezolválása spiro-TADDOL (**4**) alkalmazásával**

0,15 g (0,61 mmol) Racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (**2**) és 0,16 g (0,307 mmol) spiro-TADDOL-t (**4**) forralás közben 0,31 ml etil-acetátban oldottunk, majd 1,6 ml hexánt adtunk hozzá. 3 óra kristályosítás után a keletkezett molekulakomplexet szűrtük, 0,45 ml hexánnal mostuk, szárítottuk, így 0,20 g (**2**)-(spiro-TADDOL) összetételű diasztereomer komplexet kaptunk (de: 6%, T: 86%). A keletkezett diasztereomer komplexet 0,31 ml etil-acetát és 1,6 ml hexán elegyében kétszer átkristályosítottuk, és így 0,071 g (**2**)-(spiro-TADDOL) molekulakomplexet kaptunk (de: 66%, T: 35%) (1. táblázat, 3. kísérlet). Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-**2**] a diasztereomer komplex oszlopkromatográfiás elbontásával (szilikagél, diklórmétán-metanol 97:3) kapható meg.

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását ekvivalens mennyiségű spiro-TADDOL-lal (**4**), etil-acetát hexán oldószerkelegyen a reprezentatív recept alapján végzetük el. A kapott eredmények az 1. táblázatban láthatók (1. táblázat, 4. kísérlet).

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását 0,5 vagy 1 ekvivalens spiro-TADDOL-lal (**4**) izopropanolban is megkíséreltük. Ebben az esetben az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) és a spiro-TADDOL (**4**) keverékét izopropanolban melegen feloldottuk, majd a megfelelő diasztereomer lehülés során kikristályosodott. A rezolválások során alkalmazott reakciókörülmények és eredmények az 2. táblázatban találhatóak (2. táblázat, 1. és 2. kísérlet).

4.3.3. Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2**) rezolválása Ca(H-DBBS)₂ (**5**) alkalmazásával**

0,017 g (0,31 mmol) CaO-ot és 0,23 g (0,61 mmol) DBBS·H₂O-et forralás közben feloldottunk 0,74 ml etanol és 0,075 ml H₂O elegyében, majd az így kapott forró oldathoz adtuk 0,15 g (0,61 mmol) racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) 0,74 ml etil-acetáttal készült oldatát. 24 Óra kristályosítás után a kivált diasztereomer komplexet szűrtük, 0,2 ml etanollal és 0,2 ml etil-acetáttal mostuk, szárítottuk, és így 0,15 g Ca(**2**)₂(H-DBBS)₂ összetételű koordinációs komplexet kaptunk (de: 76%, T: 80%). A keletkezett diasztereomer

komplexet kétszeri digerálással tisztítottuk úgy, hogy a diasztereomert 0,74 ml etanolban és 0,74 ml etil-acetátban 26°C-on 24 órán keresztül, és így 0,023 g $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DBBS})_2$ koordinációs komplexet kaptunk (de: 84%, T: 13%) (3. táblázat, 2. kísérlet). A (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [*R*]-**2**] a diasztereomer komplexből úgy nyerhető ki, hogy a diasztereomerhez 2 ml 10%-os ammónium-hidroxid oldatot adunk, majd a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk.

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását 0,25 mennyiségű $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (**5**), etil-acetát etanol oldószerkeletben a reprezentatív recept alapján végzetük el. A kapott eredmények az 3. táblázatban láthatók (3. táblázat, 1. kísérlet).

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ (**5**) alkalmazásával etanol és acetonitril keverékében is megkíséreltük. Ebben az esetben a fent bemutatott módon jártunk el. A rezolválási kísérletek során alkalmazott reakciókörülmények és eredmények a 4. táblázatban találhatóak (4. táblázat, 1. kísérlet).

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) $\text{Ca}(\text{H-DBBS})_2$ -val (**5**) végzett rezolválás körülményeinek optimalizálására végzett kísérleteket a reprezentatív recept alapján végeztük el. Az eredmények és körülmények a 1-3. diagramon láthatóak.

4.3.4. Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2**) rezolválása $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (**6**) alkalmazásával**

0,0086 g (0,15 mmol) CaO-ot és 0,12 g (0,31 mmol) $\text{DPTBS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -et forralás közben feloldottunk 0,40 ml etanol és 0,040 ml H_2O elegyében, majd az így kapott forró oldathoz adtuk 0,15 g (0,61 mmol) racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) 0,40 ml etil-acetáttal készült oldatát. 24 Óra kristályosítás után a kivált diasztereomer komplexet szűrtük, 0,15 ml etanollal és 0,15 ml etil-acetáttal mostuk, szárítottuk, és így 0,13 g $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DPTBS})_2$ összetételű koordinációs komplexet kaptunk (de: 58%, T: 63%). A keletkezett diasztereomer komplexet kétszeri digerálással tisztítottuk úgy, hogy a diasztereomert 0,40 ml etanolban és 0,40 ml etil-acetátban 26°C-on 24 órán keresztül, és így 0,034 g $\text{Ca}(\mathbf{2})_2(\text{H-DPTBS})_2$ koordinációs komplexet kaptunk (de: 82%, T: 18%) (3. táblázat, 3. kísérlet). A (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [*R*]-**2**] a diasztereomer komplexből úgy nyerhető ki, hogy a diasztereomerhez 2 ml 10%-os ammónium-hidroxid oldatot adunk, majd a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk.

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását 0,5 mennyiségű $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ -val (**6**), etil-acetát etanol oldószerkeletben a reprezentatív recept alapján végzetük el. A kapott eredmények az 3. táblázatban láthatók (3. táblázat, 4. kísérlet).

Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválását $\text{Ca}(\text{H-DPTBS})_2$ (6) alkalmazásával etanol és acetonitril keverékében is megkíséreltük. Ebben az esetben a fent bemutatott módon jártunk el. A rezolválási kísérletek során alkalmazott reakciókörülmények és eredmények a 4. táblázatban találhatóak (2. kísérlet).

4.3.5. Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása $\text{Ca}(\text{DBBS})$ (7) alkalmazásával

0,017 g (0,31 mmol) CaO -ot és 0,12 g (0,31 mmol) $\text{DBBS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -et forralás közben feloldottunk 0,40 ml etanol és 0,040 ml H_2O elegyében, majd az így kapott forró oldathoz adtuk 0,15 g (0,62 mmol) racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) 0,40 ml etil-acetáttal készült oldatát. 24 Óra kristályosítás után a kivált diasztereomer komplexet szűrtük, 0,15 ml etanollal és 0,15 ml etil-acetáttal mostuk, szárítottuk, és így 0,10 g $\text{Ca}_{2,55}(\text{2})(\text{DBBS})_{2,55}$ összetételű koordinációs komplexet kaptunk (de: 33%, T: 26%). A (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2] a diasztereomer komplexből úgy nyerhető ki, hogy a diasztereomerhez 2 ml 10%-os ammónium-hidroxid oldatot adunk, majd a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk.

4.3.6. Etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolválása $\text{Ca}(\text{DPTBS})$ (8) alkalmazásával

0,017 g (0,31 mmol) CaO -ot és 0,12 g (0,31 mmol) $\text{DPTBS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -et forralás közben feloldottunk 0,42 ml etanol és 0,040 ml H_2O elegyében, majd az így kapott forró oldathoz adtuk 0,15 g (0,62 mmol) racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) 0,42 ml etil-acetáttal készült oldatát. 24 Óra kristályosítás után a kivált diasztereomer komplexet szűrtük, 0,15 ml etanollal és 0,15 ml etil-acetáttal mostuk, szárítottuk, és így 0,11 g $\text{Ca}_{2,44}(\text{2})(\text{DBBS})_{2,44}$ összetételű koordinációs komplexet kaptunk (de: 69%, T: 28%). A (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2] a diasztereomer komplexből úgy nyerhető ki, hogy a diasztereomerhez 2 ml 10%-os ammónium-hidroxid oldatot adunk, majd a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk.

4.4. Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) · spiro-TADDOL (4) diasztereomer komplex átkristályosítása

A 4.3.2. reprezentatív eljárás szerint előállított 23% diasztereomertisztaságú (2)·(spiro-TADDOL) összetételű diasztereomerből (1. táblázat, 4. kísérlet) 0,094 g-ot (0,13 mmol) 0,44 ml izopropanolban oldottuk melegítés közben, majd a 3 óra kristályosítás után keletkezett

molekulakomplexet szűrtük, és 0,15 ml izopropanolban mostuk, szárítottuk, és így 0,039 g (2)·(spiro-TADDOL) összetételű diasztereomer komplexet kaptunk (de: 44%, T: 42%).

Az (2)·(spiro-TADDOL) átkristályosítását metanolban és etanolban is megkíséreltük. Az átkristályosítások során alkalmazott reakciókörülmények és eredmények az 8. ábrán található (1-3. kísérlet).

4.5. A Ca(2)₂(H-DBBS)₂ diasztereomer komplex átkristályosítása

A 4.3.3. reprezentatív eljárás szerint 0,5 ekvivalens Ca(H-DBBS)₂-val (5) etil-acetát etanol oldószerkegyben 24 óra kristályosítással előállított 58% diasztereomertisztaságú Ca(2)₂(H-DBBS)₂ összetételű diasztereomerből (10. ábra) 0,094 g-ot (0,076 mmol) 0,22 ml etanolban digeráltatuk, 24 órán keresztül, majd 0,1 ml etanollal mostuk és szárítottuk, így 0,055 g Ca(2)₂(H-DBBS)₂ összetételű diasztereomer komplexet kaptunk (de: 67%, T: 59%).

A Ca(2)₂(H-DBBS)₂ digerálását etil-acetátban, izopropanolban, metanolban, acetonitrilben, acetonitril-etanol 1:1 arányú elegyében és etil-acetát-etanol 1:1 arányú elegyében is elvégeztük. A digerálási során alkalmazott reakciókörülmények és eredmények az 10. ábrán található (1-7. kísérlet).

4.6. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomer keverék újrareszolválása Ca(H-DBBS)₂ (5) alkalmazásával

Az (R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(R)-2] enantiomerkeverék (ee: 76%) előállítását a 4.3.3. pontban leírtak szerint végeztük, digerálási lépés alkalmazása nélkül.

0,0093 g (0,17 mmol) CaO-ot és 0,12 g (0,33 mmol) DBBS·H₂O-et forralás közben feloldottunk 0,40 ml etanol és 0,040 ml H₂O elegyében, majd az így kapott forró oldathoz adtuk 0,090 g (0,37 mmol) (R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(R)-2] (ee: 76%) 0,40 ml etil-acetáttal készült oldatát. 24 Óra kristályosítás után a kivált diasztereomer komplexet szűrtük, 0,10 ml etanollal és 0,10 ml etil-acetáttal mostuk, szárítottuk, és így 0,14 g Ca(2)₂(H-DBBS)₂ összetételű koordinációs komplexet kaptunk (de: 89%, T: 37%) (11. ábra).

Az (R)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(R)-2] enantiomerkeverék (ee: 76%) ekvivalens mennyiségű Ca(H-DBBS)₂-val (5) végezett újrareszolválást a fenti módszer szerint végeztük el. Az eredmények a 11. ábrán láthatók.

4.7. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomer keverékeinek átkristályosítása

0,029 g (0,12 mmol) (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (2) (ee: 89%) melegítés közben feloldottuk 0,050 ml dietil-éterben. A lehülés közben kivált enantiomer keveréket 24 óra kristályosítási idő után szűrtük, 0,050 ml hexánnal mostuk, így 0,024 g (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (2) kaptunk (ee: 98%, T: 83%). Az eredmények a 12. ábrán találhatóak. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32,6$ (c 1,2; CHCl₃).

Az átkristályosítást az ismertetett eljárás szerint elvégeztük etil-acetátban is. Az eredmények a 12. ábrán találhatóak.

4.8. Az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) termikus racemizációja

0,050 g (0,20 mmol) (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-2] (ee₀: 88%) 3 ml toluolban forraltuk, megadott időközönként mintát vettünk és az enantiomertisztaságot királis állófázisú HPLC mérésrel határoztuk meg. A kapott adatok a 13. ábrán láthatóak.

4.9. Racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) előállítása, (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidból [(*R*)-2] oxalil-kloriddal

0,050 g (0,20 mmol) (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [(*R*)-2] (ee: 86%) oldottunk fel 2,0 ml száraz diklórmetánban, majd 0°C-on 0,026 ml (0,31 mmol) oxalil-kloridot csepegtettünk hozzá 5 perc alatt, ezt követően a reakcióelegyet 60 percig kevertettük 26°C-on. Ezt követően a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttük és 1,0 ml vizet adtunk hozzá, majd a fázisokat elválasztottuk, és a szerves fázis Na₂SO₄-en szárítottuk és bepároltuk, így 0,026 g racém etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot (2) kaptunk.

4.10. Az (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid [(*R*)-2]-spiro-TADDOL (4) [(*R*)-2·4] egykristály adatai

C₄₉H₅₁O₅P, molekulatömeg: 750,87, színtelen kristály mérete: 0,06*0,05*0,04 mm, monoklin, tércsoport P2₁, $a = 8.6210(2)\text{Å}$, $b = 13.0809(4)\text{Å}$, $c = 17.9056(5)\text{Å}$, $\delta\ell = 95.2950(10)$, $V = 2010.61(10)\text{Å}^3$, $T = 100(2)\text{K}$, $Z = 2$, $F(000) = 800$, $D_x = 1.240\text{Mg/m}^3$, numerikus abszorpció korrekció ($T_{\text{max}}/T_{\text{min}}=0,995/0,993$). Összes/független reflexiók szám 25208/8165 [$R_{\text{int}}=0,0374$, teljesség 99,6%], $7335 > 2\sigma(I)$. Végső $R_1 = 0,0416$ and $wR^2 = 0,0726$ minden (8165) intenzitás adataira, paraméterek száma = 545, jóságfok = 1,018, abszolút szerkezeti szereparaméter $x = -0,01(6)$

5. Összefoglalás

TDK munkám során a kutatócsoportban heterociklusos foszfin-oxidokra kidolgozott eljárást terjesztettük ki aciklusos foszfin-oxidokra, és az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) rezolválását vizsgáltuk TADDOL-származékokkal (**3** és **4**), illetve (–)-*O,O'*-dibenzoil- és (–)-*O,O'*-di-*p*-toluol-borkősav savanyú és semleges (**5-8**) Ca²⁺-sóival. Emellett egy rezolválási technológiához elengedhetetlen lépéseket, az enantiomerkeverékek tisztítási és racemizációs lehetőségeit is vizsgáltuk.

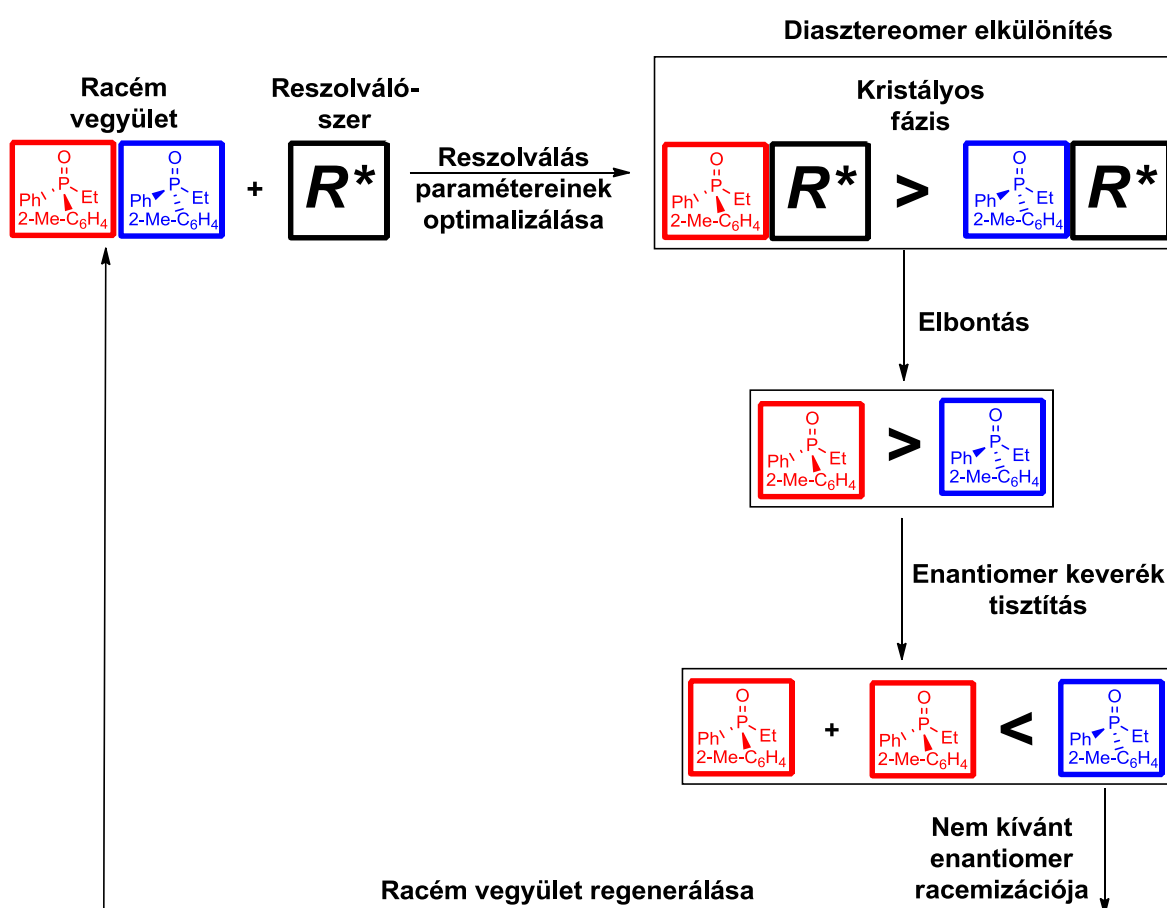
Munkám első lépéseként a legeredményesebben alkalmazható rezolválóagens és oldószer kiválasztását végeztük el. Megállapítottuk, hogy az első kristályosítás után a legmagasabb rezolválhatóság érték ($S=0,61$) Ca(H-DBBS)₂ (**5**) alkalmazásával érhető el etanol és etil-acetát oldószerkeletben. Ezt követően a Ca(H-DBBS)₂ (**5**) mennyiség, az oldószerkelet mennyiség, valamint a kristályosítási idő optimalizálását végeztük. Megállapítottuk, hogy a rezolválás során mindkét enantiomert a megfelelő diasztereomerré alakítva (ekvivalens módszer) eredményesebb enantiomer-eltávolítás érhető el, mint a diasztereomerek és az a megfelelő foszfin-oxid keverék eltávolításával (félekvivalens módszer). Meghatároztuk a kristályosításhoz használt ideális oldószerkelet mennyiségét. Emellett megfigyeltük, hogy az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) Ca(H-DBBS)₂-val (**5**) végzett rezolválása termodinamikus kontroll alatt játszódik le.

Megállapítottuk, hogy etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) racemátképző tulajdonságú, és az eutektikus összetételt DSC mérésekkel meghatároztuk. Részletesen vizsgáltuk az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) enantiomerkeverékek tisztítási lehetőségeit. Megállapítottuk, hogy a megfelelő enantiomerkeverékek átkristályosításával eredményesebb tisztítás érhető el, mint a megfelelő diasztereomerek átkristályosításával vagy újraszolválással. Az elvégzett rezolválási és enantiomerkeverék-tisztítási kísérletsorozat végén 99% enantiomertisztségű (*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxidot [*R*]-**2**] tudunk előállítani.

Egy esetben a keletkezett [(*R*)-etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (**2**) · spiro-TADDOL] összetételű diaszteromer molekulakomplexet vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a foszfin-oxid enantiomer (*R*)-**2** és a rezolválószer között egy H-híd a fő összetartó kölcsönhatás.

Munkám során az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) enantiomerkeverékek racemizációs lehetőségeit is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a termikus racemizáció a toluol forráspontján lassú folyamat. Azonban a foszfin-oxid (2) racemizációját klór-foszfóniumsó (9) intermedieren keresztül szobahőmérsékleten gyorsan és kvantitatíve megvalósítottuk.

Összességében egy könnyen kivitelezhető és hatékony módszert dolgoztam ki az etil-fenil-(2-metilfenil)foszfin-oxid (2) rezolváláshoz. A módszer azonban minden bizonnyal más királis tercier foszfin-oxid enantiomerjeinek elválasztására is alkalmas. Az irodalmi leírások alapján megállapítható, hogy módszerünknek egyszerűség és hatékonyság tekintetében nincs sok alternatívája.



6. Irodalomjegyzék

- (1) Newman, P. In *Optical Resolution Procedures for Chiral Compounds 1-3*; Optical Resolutions Information Center: New York, **1978-1984**.
- (2) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. *Enantiomers, racemates, and resolutions*; Wiley: New York, **1981**.
- (3) Sheldon, R. A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*; Marcel Dekker: New York, **1993**.
- (4) Ács, M.; Fogassy, E.; Kassai, C.; Kozma, D.; Nógrádi, M. *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt Formation*; Kozma ed.; CRC Press: Boca Raton, **2002**.
- (5) Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375.
- (6) Pasteur, L. *C. R. Séances Acad. Sci.* **1848**, *26*, 535.
- (7) Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011.
- (8) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 947.
- (9) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 519.
- (10) Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2008**.
- (11) Nakamura, K.; Matsuda, T. In *Enantiomer Separation*; Toda, F., Ed.; Springer Netherlands: **2004**, p 231.
- (12) Pasteur, L. *Compt. Rend.* **1853**, *37*, 162.
- (13) Pope, W. J.; Peachey, S. J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1899**, *75*, 1066.
- (14) Fogassy, E.; Schindler, J.; Kiss, V.; Pálovics, E. *Magy. Kém. Foly.* **2004**, *109-110.*, 64.
- (15) Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Synthesis* **2005**, 1555.
- (16) Faigl, F.; Kovács, E.; Mátravölgyi, B.; Thurner, A. *Gyógyszerkémiai alapfolyamatok*; Typotex: Budapest, **2011**.
- (17) Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 356.
- (18) Kumli, K. F.; McEwen, W. E.; Vander Werf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 248.
- (19) Horner, L.; Winkler, H.; Rapp, A.; Mentrup, A.; Hoffmann, H.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 161.
- (20) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Comm.* **1968**, 1445.
- (21) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
- (22) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- (23) Davies, W. C.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1944**, 276.
- (24) Horner, L.; Schedlbauer, F.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1421.
- (25) Koizumi, T.; Yanada, R.; Takagi, H.; Hirai, H.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 477.
- (26) Hall, C. R.; Inch, T. D. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2059.
- (27) Hamada, Y.; Matsuura, F.; Oku, M.; Hatano, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8961.
- (28) Horner, L. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 225.

- (29) Matsukawa, S.; Sugama, H.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6461.
- (30) Denney, D. B.; William Hanifin, J. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 2177.
- (31) Skowronska, A. *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim* **1973**, *21*, 4965.
- (32) Mikolajczyk, M.; Luczak, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2132.
- (33) Wozniak, L.; Kowalski, J.; Chojnowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4965.
- (34) Kowalski, J.; Wozniak, L.; Chojnowski, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1987**, *30*, 125.
- (35) Michalski, J.; Okruszek, A.; Stec, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1495.
- (36) Denney, D. B.; Gershman, N. E. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3899.
- (37) Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3275.
- (38) Bergin, E.; O'Connor, C. T.; Robinson, S. B.; McGarrigle, E. M.; O'Mahony, C. P.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9566.
- (39) Imamoto, T.; Sato, K.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 783.
- (40) Sugiya, M.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 705.
- (41) Kimura, T.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2005**, 4077.
- (42) Bestmann, H. J.; Lienert, J.; Heid, E. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3875.
- (43) Balzer, W. D. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3546.
- (44) Luckenbach, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1618.
- (45) McEwen, W. E.; Kumli, K. F.; Blade-Font, A.; Zanger, M.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2378.
- (46) Young, D. P.; McEwen, W. E.; Velez, D. C.; Johnson, J. W.; Vander Werf, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *7*, 359.
- (47) Horner, L.; Jordan, M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1980**, *8*, 225.
- (48) Meisenheimer, J.; Casper, J.; Höring, M.; Lauter, W.; Lichtenstadt, L.; Samuel, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, 213.
- (49) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.
- (50) Holt, J.; Maj, A. M.; Schudde, E. P.; Pietrusiewicz, K. M.; Sieroń, L.; Wieczorek, W.; Jerphagnon, T.; Arends, I. W. C. E.; Hanefeld, U.; Minnaard, A. J. *Synthesis* **2009**, *2009*, 2061.
- (51) Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2599.
- (52) Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2965.
- (53) Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2014**, *26*, 174.
- (54) Bagi, P.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 318.
- (55) Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2015**, *26*, 79.
- (56) Bagi, P.; Juhász, K.; Timári, I.; Kövér, K. E.; Mester, D.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *797*, 140.
- (57) Tani, K.; Brown, L. D.; Ahmed, J.; Ibers, J. A.; Yokota, M.; Nakamura, A.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7876.

- (58) Roberts, N. K.; Wild, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6254.
- (59) Salem, G.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 4049.
- (60) Allen, D. G.; McLaughlin, G. M.; Robertson, G. B.; Steffen, W. L.; Salem, G.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1007.
- (61) Martin, J. W. L.; Palmer, J. A. L.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2664.
- (62) Leung, P. H.; Willis, A. C.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1406.
- (63) Ujj, V.; Schindler, J.; Novák, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1973.
- (64) Ujj, V.; Bagi, P.; Schindler, J.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2010**, *22*, 699.
- (65) Nikitin, K.; Rajendran, K. V.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1906.
- (66) Schröder, I. Z. *Phys. Chem.* **1893**, *11*, 449.
- (67) Van Laar, J. J. *Archives Nederland. Sc.* **1903**, *8*, 246.
- (68) Prigogine, I., Defay, R. *Chemische Thermodynamik*; Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie: Leipzig, **1962**.
- (69) Kozma, D.; Pokol, G.; Acs, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 435.
- (70) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 10040.
- (71) Jennings, E. V.; Nikitin, K.; Ortin, Y.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16217.
- (72) Sheldrick, G. M. *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 112.
- (73) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466.
- (74) Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954.
- (75) Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; Lavecchia, L. *Chimia* **1991**, *45*, 238.