



BUDAPESTI MŰSZAKI és GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVES KÉMIA és TECHNOLOGIA TANSZÉK

TDK dolgozat

P-Heterociklusos foszfin-boránok és optikailag aktív foszfin-oxidok előállítása foszfóniumsó intermediereken keresztül

Készítette: **Herbay Réka**

Témavezetők: **Dr. Bagi Péter** posztdoktor

Dr. Keglevich György egyetemi tanár

Budapest, 2015

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek *Dr. Bagi Péternek* és *Dr. Keglevich Györgynek* a sok segítséget dolgozat elkészítésében. Ezen felül szeretném megköszönni a több éves közös munkát, amellyel elősegítették szakmai fejlődésemet.

Köszönetet szeretnék mondani *Dr. Szöllősy Áronnak* és *Kiss Erzsébetnek* az NMR spektrumok felvételéért és kiértékelésükben nyújtott segítségért, illetve *Dr. Drahos Lászlónak* az tömegspektrometriás vizsgálatokért.

Szeretnék még köszönetet mondani a laborban dolgozó többi hallgatónak, illetve dolgozónak, hogy problémáimmal bármikor fordulhattam hozzájuk.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	6
2. Irodalmi rész.....	7
2.1 Gyűrűs foszfóniumsók előállítása	7
2.2 Foszfolén-oxidok előállítása	8
2.3 Foszfin-oxidok deoxigénezése.....	9
2.3.1 Hidridekkel megvalósított redukció	9
2.3.2 Szilános redukció	10
2.4 Foszfóniumsók redukciója	11
2.5 Foszfin-boránok előállítása	12
2.5.1 Foszfin-boránok klasszikus előállítása	12
2.5.2 Foszfin-boránok előállítása foszfin-oxidokból „one-pot” reakcióban	13
2.6 P-aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek előállítása.....	14
2.6.1 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek resolválása	15
2.6.1.1 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek resolválása kovalens diasztereomerek képzésével	15
2.6.1.2 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek resolválása diasztereomer sópár képzésén keresztül	16
2.6.1.3 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek resolválása „molekulakomplex”-képzésén keresztül	17
2.6.1.4 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek resolválása koordinációs komplexképzésén keresztül.....	18
2.6.2 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek előállítása sztereoszelektív szintézissel.....	19
2.6.3 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyület előállítása mentollal	19
2.6.4 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyület előállítása efedrinnel	20
2.7 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó foszfin-oxidok előállítása alkoxi-foszfóniumsó intermediéren keresztül.....	21

3.	Saját munka	23
3.1	A -klór-foszfóniumsók (54) előállítása és szerkezetazonosítása	23
3.2	Az 1-szubsztitált-3-metil-3-foszfolén-boránok (55) előállítása	25
3.3	Az 1-fenil-3-metil-2-foszfolén-borán (58) előállítása.....	27
3.4	Az 1-fenil- és 1-butil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a és 53h) resolválása mentollal	27
3.5	Optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53*) előállítása alkoxi-foszfóniumsó intermediereken (56a) keresztül	28
3.5.1	Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a*) előállításához használt oldószer optimalizálása	31
3.5.2	Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a*) előállításához alkalmazott királis segédreagens kiválasztása.....	32
3.5.3	Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a*) előállításához optimális reakcióidő megválasztása	34
3.6	Optikailag aktív 3-metil-3-foszfolén-oxidok (53*) előállítása alkoxi-foszfóniumsó (56) intermediereken keresztül	36
4.	Kísérletek részletes leírása.....	38
4.1	Alkalmazott analitikai módszerek és műszerek, illetve általános kísérleti körülmények	38
4.2	1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidok (53) és reagensek előállítása.....	39
4.3	1-Klór-1-szubsztitált-3-metil-3-foszfoléniumsó (54) előállítása NMR vizsgálathoz	40
4.4	1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-boránok (55) előállítása	42
4.5	1-Fenil-3-metil-2-foszfolén-borán (58) előállítása	43
4.6	Az 1-fenil- és 1-butil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (53a és 53h) resolválása mentollal.....	44
4.7	Optikailag aktív 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxid (53*) előállítása.....	44
5.	Összefoglalás	46
6.	Irodalomjegyzék	48

1. Bevezetés

A szerves foszforvegyületek az élet sok területén töltnek be fontos szerepet természetes, illetve szintetikus vegyületeként. Az élő szervezet működéséhez elengedhetetlen számos foszforsav-egységet tartalmazó molekula: a nukleotidok, membrán foszfolipidek, cukorfoszfátok, valamint az energiatermelésben kulcsszerepet betöltő ATP. Bizonyos szerves foszforvegyületeket elterjedten alkalmaznak növényvédőszerként, a műanyagiparban égésgátlóként, a textiliparban lángmentesítőként.

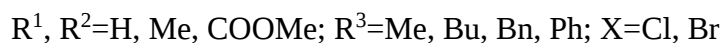
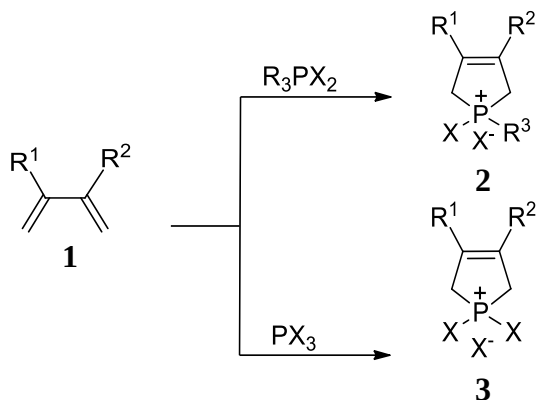
A szintetikus szerves kémiában is számos foszfortartalmú vegyületet használnak: *Wittig*-reagenseket az olefinek szintézisében, *Lawesson*-reagenst kénbevitelre, foszfinokat redukálószerként illetve kvaterner foszfóniumsókat fázistranszfer katalizátorként. Emellett elterjedten alkalmaznak trivalens foszforvegyületeket, elsősorban foszfinokat átmenetifém-komplexek ligandumaiként. A P(III)-ligandumok különleges csoportját alkotják a P-aszimmetria-centrumot tartalmazó foszforvegyületek, melyeket elsősorban enantioszelektív homogén katalitikus reakciókban alkalmaznak átmenetifém komplexek ligandumaként. Az enantioszelektív homogén katalitikus reakciók előtérbe kerülésével intenzív kutatási területté vált a P-királis vegyületek enantiomertiszta formában való előállítása és a foszfin-oxidok újszerű deoxigénezési módszereinek kutatása.

TDK munkám egyik célkitűzése az volt, hogy P-heterociklusos foszfin-oxidok gyűrűs klór-foszfóniumsó intermediereken keresztül megvalósított deoxigénezésének és borán-komplexbépzésének vizsgálatát folytassam. Emellett optikailag aktív foszfolén-oxidok újszerű előállítását vizsgáltam kovalens diasztereomer alkoxi-foszfóniumsó intermediereken keresztül lejátszódó dinamikus reszolvási eljárást kidolgozva.

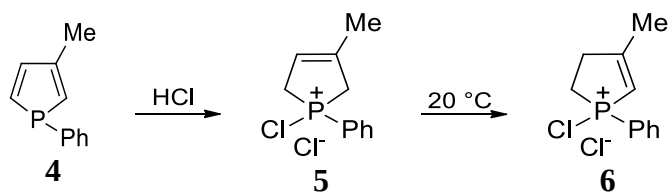
2. Irodalmi rész

2.1 Gyűrűs foszfóniumsók előállítása

A gyűrűs foszfóniumsók előállíthatók a *McCromack*-cikloaddícióval. A reakció során butadiént vagy származékait (**1**) reagáltatják foszfonossav-dihalogenidekkel és így kapták a megfelelő foszfóniumsót (**2**).¹ Egy másik eljárás szerint a butadién-származékokat (**1**) foszfor-trihalogeniddel reagáltatják és így jutnak a várt foszfóniumsóhoz (**3**).²⁻⁴

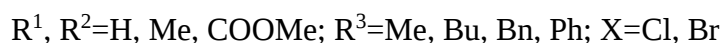
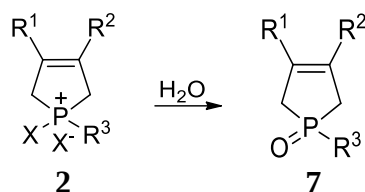


Emellett a gyűrűs klór-foszfóniumsók előállíthatók foszfol (**4**) és sósav reakciójával. Megfigyelték, hogy amennyiben a keletkező hármashelyzetű kettős-kötést tartalmazó klór-foszfóniumsót (**5**) nem alakítják tovább azonnal, a foszfóniumsó izomerizálódik és a reakcióelegyben a kettős-kötést kettes-helyzetben tartalmazó klór-foszfóniumsó (**6**) képződik.⁵

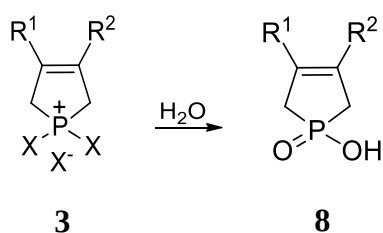


2.2 Foszfolén-oxidok előállítása

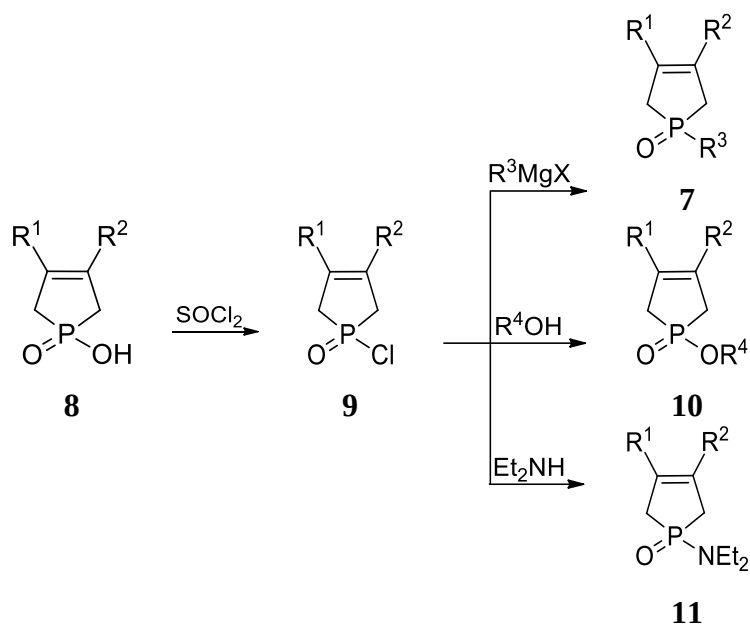
A foszfolén-oxidok (**7**) előállíthatók a 2.1 fejezetben bemutatott dihalo-foszfóliumsók (**2**) hidrolízisével.²



A foszfor-trihalogeniddel előállított trihalo-foszfóniumsót (**3**) hidrolizálva gyűrűs foszfinsavhoz (**8**) jutunk, ami értékes intermediér számos foszfolén-oxid szintéziséhez.²⁻⁴



A *McCormack*-cikoaddíciós reakció és az azt követő hidrolízis után keletkező gyűrűs foszfinsavat (**8**) tionil-kloriddal reagáltatva foszfinsav-kloridot (**9**) kapunk, melyet *Grignard*-reagenssel reagáltatva foszfolén-oxidok (**7**),⁶⁻⁸ alkoholokkal foszfinsav-észterek (**10**),⁹ szekunder aminokkal pedig foszfinsav-amidok (**11**)^{10,11} állíthatók elő.



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

$\text{R}^3 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-Me C}_6\text{H}_4, \text{Naft}, \text{Et}, {}^n\text{Pr}, {}^i\text{Pr}, {}^n\text{Bu}, {}^i\text{Bu}, {}^i\text{Pent}$

$\text{R}^4 = \text{Et}, {}^n\text{Pr}, {}^i\text{Pr}, {}^n\text{Bu}$

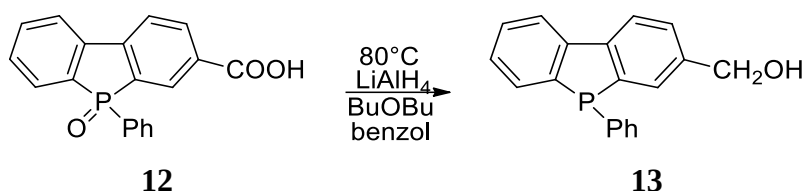
2.3 Foszfín-oxidok deoxigénezése

A szerves foszforvegyületek közül a foszfinok átmenetifém-komplexeit elterjedten alkalmazzák homogén katalitikus reakciók katalizátoraként. A foszfinok többsége könnyen oxidálódik, ezért előállításukhoz és tárolásukhoz oxigénmentes körülményeket kell biztosítani. A foszfinokat leggyakrabban levegőn stabil oxidok vagy borán-komplexek formájában tárolják és közvetlenül a reakciók előtt szabadítják fel a megfelelő foszfinokat.¹²

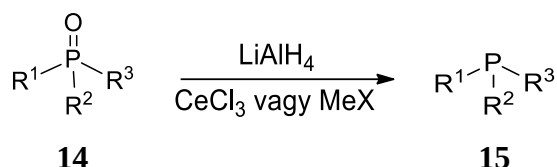
A foszfín-oxidok deoxigenezése a már említett átmenetifém-foszfin katalizátorok miatt is fontos feladat.¹² Emellett több reakcióban, amelyekben a P=O kötés kialakulása a hajtóerő (pl. *Wittig*-, *Mitsunobu*-, *Appel*-reakció stb.) melléktermékként foszfín-oxidok képződnek, amelyek deoxigenezése is megoldandó feladat.¹³ A foszfín-oxidok deoxigenezése megvalósítható hidridekkel, illetve szilánokkal.

2.3.1 Hidridekkel megvalósított redukció

A hidridekkel megvalósított deoxigenezéshez leggyakrabban LiAlH_4 -et alkalmaznak, amely reakciónak a hátránya az alacsony kemoselektivitás. A dibenzofoszfol-3-karbonsav-5-oxid (**9**) LiAlH_4 -del megvalósított deoxigenezése során P=O kötés deoxigenezése mellett a karboxil-csoport is redukálódott.¹⁴



A LiAlH_4 -del megvalósított deoxigénezések másik hátránya az alacsony termelés, amit *Imamoto* és kutatócsoportja CeCl_3 , metil-trifluormetánszulfonát, metil-mezilát, metil-tozilát vagy metil-jodid hozzátét segítségével javított.¹⁵



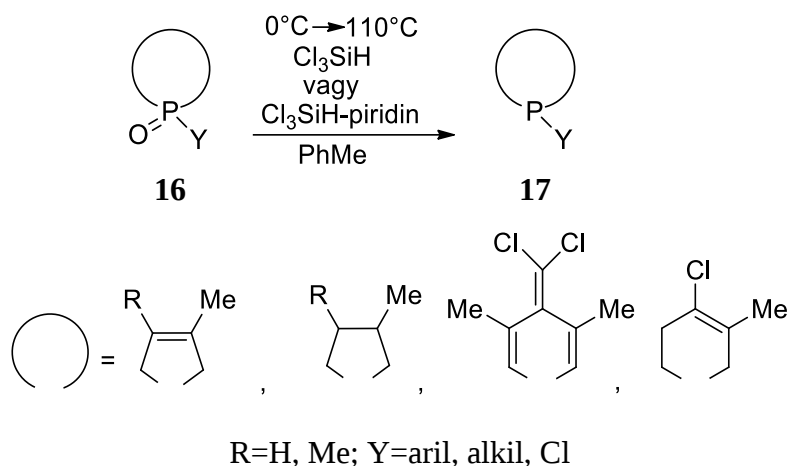
$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{aril, alkil}$

$\text{X} = \text{I, OMs, OTs, OTs}$

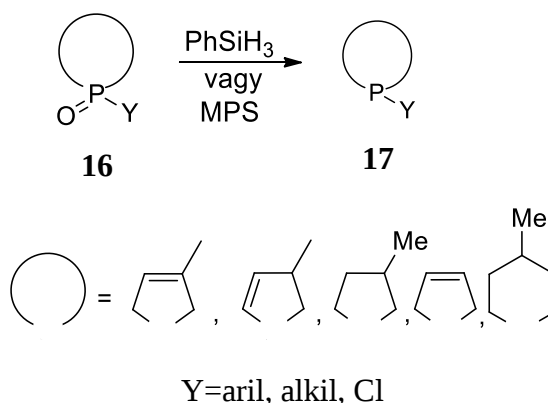
2.3.2 Szilánokkal megvalósított redukció

A $\text{P}=\text{O}$ kötés deoxigénezésére a hidrid-típusú reagensek mellett szilánokat, leggyakrabban triklórszilánt, fenilszilánt, bizonyos esetekben polysziloxánokat, illetve hexaklórdiszilánt alkalmaznak, amely reagensekkel a legtöbb foszfin-oxid redukciója jó termeléssel megvalósítható. Az így előállított foszfinok szükség esetén desztillációval vagy kristályosítással izolálhatók.^{12,16-18} A hidridekkel megvalósított deoxigénezéssel ellentétben a szilános redukciók kemoszелеktívek, így karboxilcsoportot vagy vinil-csoportot tartalmazó foszfin-oxidok deoxigénezése is hatékonyan elvégezhető.^{19,20}

A triklórszilán az egyik leggyakrabban alkalmazott reagens a foszfin-oxidok deoxigénezéséhez, mivel alacsony forráspontja (32°C) miatt könnyen alkalmazható és olcsó. A triklórszilánt általában nagy feleslegben alkalmazzák vagy a reakcióelegyhez tercier amint (trietyl-amint vagy pirdint) adnak, ami komplexet képez a triklórszilánnal. Az így képződő komplexeket magasabb hőmérsékleten ($80\text{--}110^\circ\text{C}$) is lehet alkalmazni.¹² Triklórszilánnal, illetve annak tercier amin komplexeivel számos aciklusos^{12,16-18} és ciklusos foszfin-oxid és foszfinsav-klorid (**16**) deoxigénezését is megvalósították.^{11,21,22}



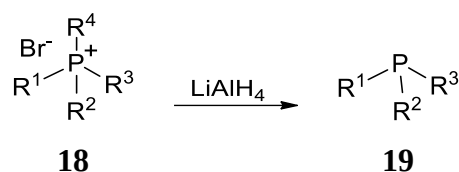
Mind aciklusos és gyűrűs foszfin-oxidok (**16**) deoxigénezéséhez általánosan alkalmazható reagensek a fenilszilán és difenilszilán, amely reagensek hátránya a magas ár. Emellett a 1,1,3,3-tetrametildisziloxán ($\text{Me}_2\text{SiH-O-HSiMe}_2$, TMDS) és a metil-polisziloxán $[-(\text{-O-Si(Me)H-})_n]$, MPS] is alkalmazhatók a P=O kötés deoxigénezésére.^{12,16,17,20,23-29} Kutatócsoportunk részletesen vizsgálta és a racionalizálta a gyűrűs foszfin-oxidok (**16**) és más foszfin-oxidok szilánokkal végzett deoxigénezésének lehetőségeit.³⁰



2.4 Foszfóniumsók redukciója

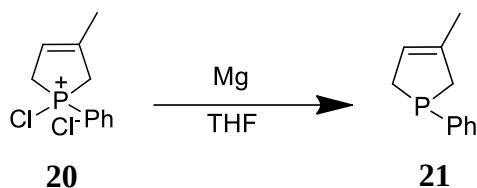
A foszfinok előállíthatók a foszfónium-sók redukciójával is, amelyre számos módszert találni az irodalomban. Foszfóniumsók redukciója megvalósítható elektrokémiai redukcióval,^{16,31-35} bázissal megvalósított hasítással,^{16,18,36-44} a termikus bontással, valamint hidridekkel vagy magnéziummal megvalósított redukcióval. Az említett módszerek közül hidridekkel és a magnéziummal történő redukciót mutatom be részletesen.^{16,45}

A foszfóniumsók (**18**) LiAlH_4 -del is redukálhatóak a megfelelő tercier foszfinokká (**19**). A redukciók abban az esetben valósíthatók meg jó termeléssel, ha a foszfóniumsó (**18**) könnyen lehasítható csoportot (pl. benzilcsoport) tartalmaz.^{16,46}



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{alkil, aril}; \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{Ph, NEt}_2$

Aktivált magnézium is alkalmazható halofoszfóniumsók redukciójára. Az irodalomban elsősorban gyűrűs foszfóniumsók redukciójára használták ezt a módszert, és így az 1-klór-3-fenil-3-metil-foszfolénium-kloridot (**20**) magnéziummal reagáltatva 1-fenil-3-metil-3-foszfolént (**21**) lehet előállítani.^{6,47-50}

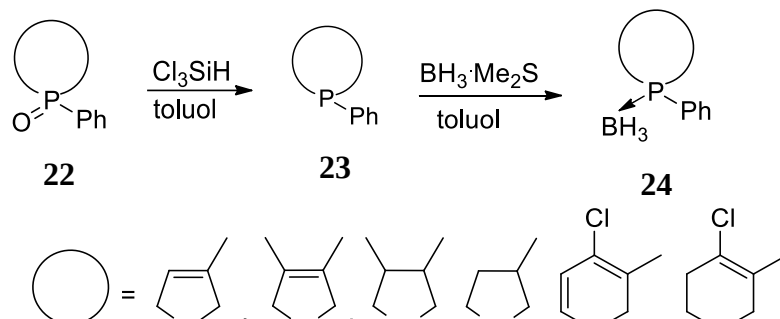


2.5 Foszfin-boránok előállítása

A foszfin-borán komplexek levegőn stabilis vegyületek, melyek foszfin prekursorak tekinthetők, mivel egyensúlyi reakcióban, feleslegben vett szekunder aminokkal a megfelelő foszfinokká alakíthatóak.⁵¹⁻⁵³

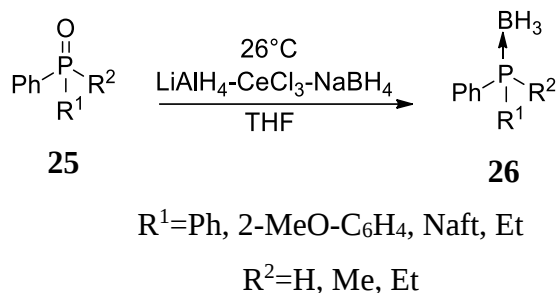
2.5.1 Foszfin-boránok klasszikus előállítása

A foszfin-boránok előállítását jellemzően a megfelelő foszfin és $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, illetve $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ borán-prekursorok reakciójával végzik.⁵⁴⁻⁵⁷ Kutatócsoportunkban gyűrűs foszfin-oxidokból (**22**) állítottak elő foszfin-boránokat (**24**). A reakció során a foszfin-oxidokat (**22**) triklór-szilánnal deoxigéneztek, majd az előállított foszfint (**23**) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ komplex-szel reagáltatva állították elő a gyűrűs foszfin-boránokat (**24**).⁵⁸

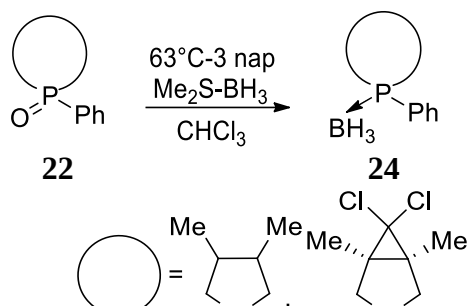


2.5.2 Foszfín-boránok előállítása foszfín-oxidokból „one-pot” reakcióban

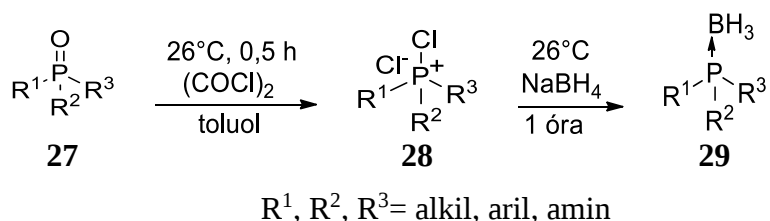
Imamoto és kutatócsoportja a foszfín-oxid (25) deoxigenézését és borán-komplex (26) képzést „one-pot” reakcióban valósította meg LiAlH_4 , CeCl_3 és NaBH_4 keverékével.^{51,59}



Kutatócsoportunkban szintén egy „one-pot” reakciót dolgoztak ki foszfolán-oxid, foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid-származékok (22), illetve 7-foszfanorbornén-származékok deoxigénezésére és borán komplex képzésére borán-dimetilszulfid reagenssel. A feltételezett mechanizmus alapján az első lépésben a foszfín-oxidok (22) deoxigéneződtek egy addíciós-eliminációs reakcióban, majd ezt követően egy másik borán egységgel komplexálódva jöttek létre a borán-komplexek (24).^{53,60} Később ezt a módszert Pietrusiewicz és munkatársai kiterjesztették szekunder foszfín-oxidok redukciójára.⁶¹

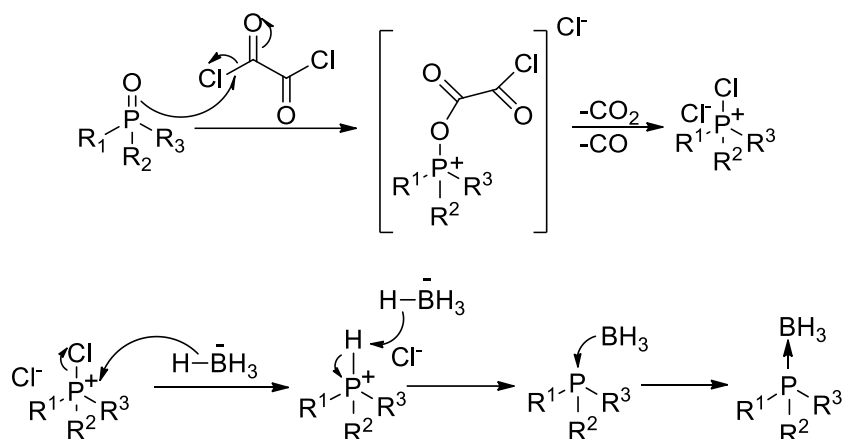


Gilheany és kutatócsoportja az elmúlt években megvalósították elsősorban aciklusos szekunder és tercier foszfín-oxidok „one-pot” reakcióban történő deoxigénezését és borán komplex-szé alakítását. Ennek a módszernek a lényege, hogy a foszfín-oxidokat (27) oxalil-kloriddal a megfelelő klór-foszfóniumsóvá (28) alakítják⁶²⁻⁶⁴, majd ezt NaBH_4 -del reagáltatták.^{65,66}



A szerzők a 1. ábrán bemutatott mechanizmust valószínűsítették. A foszfóniumsó és az oxalil-klorid reakciójával a megfelelő foszfóniumsó keletkezik. Majd ezzel reagál a nátrium-

borohidrid hidrid átmenet közben (1. ábra). A keletkező foszfin, pedig azonnal borán-komplexszé alakul a reakció körülményei között. Optikailag aktív foszfin-oxidok esetében megfigyelték, hogy a keletkezett foszfóniumsók gyorsan racemizálódtak, és racém foszfin-boránokat kaptak a NaBH₄-es reakciólépés után.⁶⁷ Emellett azt is megállapították, hogy megfelelő alkilezőszer alkalmazásával (metil-trifluormetánszulfonát, trietiloxónium-tetraflourborán, trimetiloxónium-tetraflourborán) az alkilezőszer, illetve a szubsztituensek minőségétől függően a reakció retencióval vagy inverzióval játszódhatott.⁶²



1. ábra

2.6 P-aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek előállítása

A P-aszimmetria centrumot tartalmazó foszfinokat leggyakrabban enantioszelektív homogén fázisú reakciók átmenetifém katalizátorának ligandumaként alkalmazzák. Az optikailag aktív foszfin-ligandumokat enantioszelektív hidrogénezési és hidroformilezési reakcióban alkalmazzák, amely reakciókat közvetlenül a finomkémia és gyógyszeriparban is felhasználják.^{68,69}

Az optikailag aktív vegyületek enantiomertiszta formában történő előállítása megvalósítható királis vegyületekből kiinduló szintézissel, reszolválással, illetve aszimmetrikus szintézissel.⁷⁰⁻⁷³ Mivel a P-aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek nem találhatók meg a enantiomertiszta formában a természetben, így ezeknek a vegyületeknek az enantiomerjeit kizárólag reszolválással és enantioszelektív szintézissel lehet előállítani.¹⁸

2.6.1 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek reszolválása

Reszolválásnak nevezzük azt az eljárást, amikor a két enantiomert egy-egy arányban tartalmazó racém elegyből elkülönítjük az egyes optikai izomereket. A reszolválás egyik legegyszerűbb módszere az idegen királis segédanyag felhasználását nem igénylő indukált kristályosítás, ami azonban kizárólag konglomerátumképző vegyületek esetében alkalmazható.

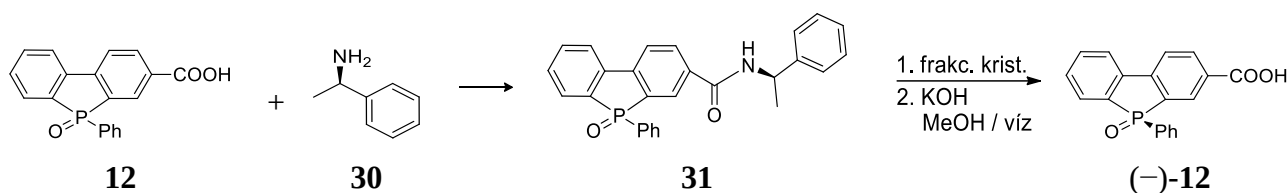
Ebben az esetben a racém elegyhez az egyik tiszta enantiomerből készített oltókristályt adjuk, és így az oltókristállyal megegyező enantiomer kristályosodik ki.⁷⁴⁻⁷⁶

Az racemátképző vegyületek esetében az indukált kristályosítás nem alkalmazható. Ebben az esetben királis segédanyaggal, az ún. rezolválószerrel érhetjük el az enantiomerek elválasztását. Az eljárás során a racém vegyület és a rezolválószer reakciójában diasztereomerek képződnek, amelyek eltérő skaláris tulajdonságaik révén elválaszthatók egymástól. A diasztereomerek tisztítása és elbontása után a tiszta enantiomerhez juthatunk, és a rezolválószer regenerálására is lehetőség nyílik.^{75,77} Az enantiomerek elválasztásának és az enantiomerkeverékek tisztításának számos egyéb módszere létezik, de ezek tárgyalására terjedelmi okok miatt nem térek ki. A következő alfejezetekben a P-aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek diasztereomerképzésen alapuló rezolválását tárgyalom, az egyes módszereket diasztereomert összetartó fő kölcsönhatás alapján csoportosítva.

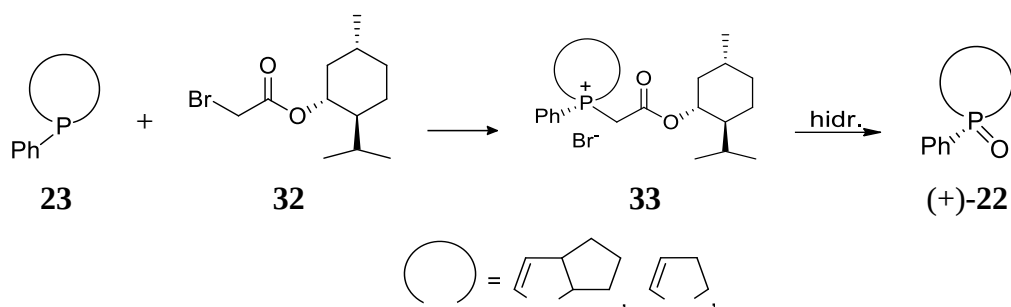
2.6.1.1 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek rezolválása kovalens diasztereomerek képzésével

A kovalens diasztereomerképzésen alapuló rezolválást abban az esetben alkalmazzák, amennyiben a kialakult diasztereomerek valamelyikét a szintézis további lépéseiben még használni tudják, illetve ha rezolválás más módszerrel nem valósítható meg.

Elsőként *Campbell* és *Way* dolgozta ki P-királis vegyületek kovalens diasztereomerképzésén alapuló rezolválását. Dibenzofoszfol-oxid származékot (**12**) reagáltattak (*R*)-feniletilaminnal (**30**), majd az így keletkezett kovalens diasztereomereket (**31**) frakcionált kristályosítással választották el, és hidrolízis után az optikailag aktív dibenzofoszfol-oxid származékhoz [(-)-**12**] jutottak.⁷⁸



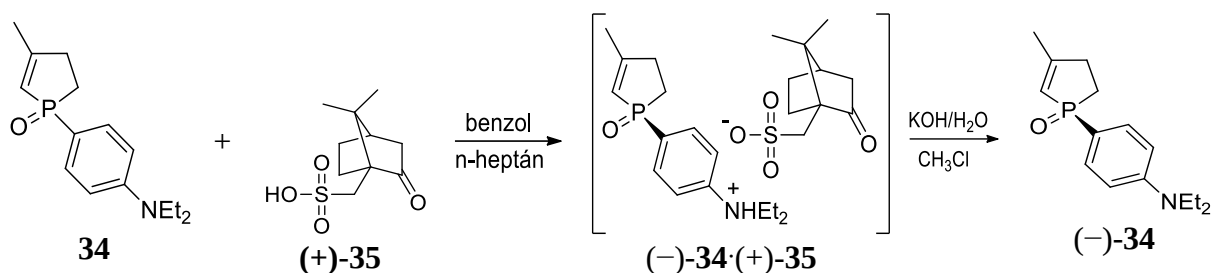
Pietrusiewicz és kutatócsoportja foszfortartalmú heterociklusok elválasztására dolgozott ki egy új módszert. A P(III)-vegyületet (**23**) először brómecetsav-mentil-észterrel (**32**) reagáltatták, az így előállított, egymással diasztereomer viszonyban lévő foszfóniumsókat (**33**) elválasztották, majd hidrolízis után kapták meg az optikailag aktív foszfin-oxidokat [(+)-**22**].^{18,79}



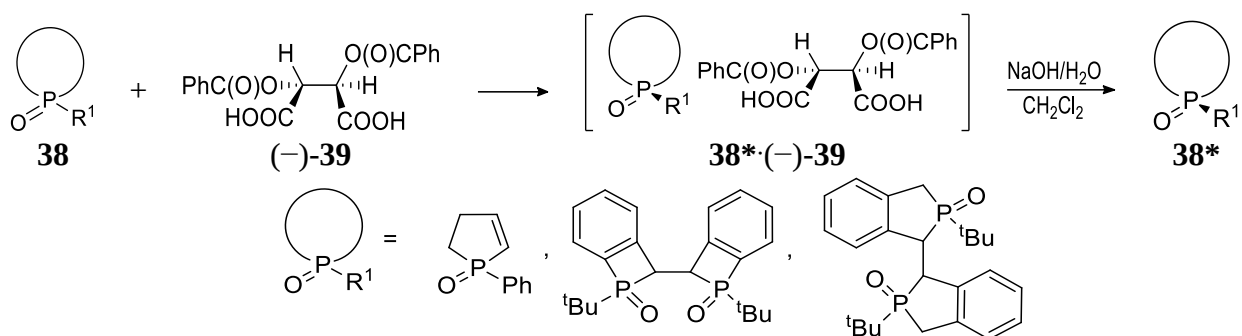
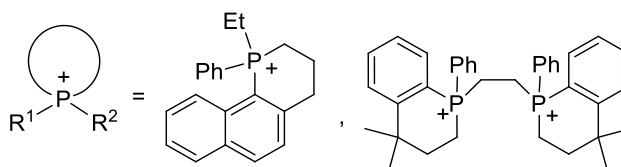
2.6.1.2 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek reszolválása diasztereomer sópár képzésén keresztül

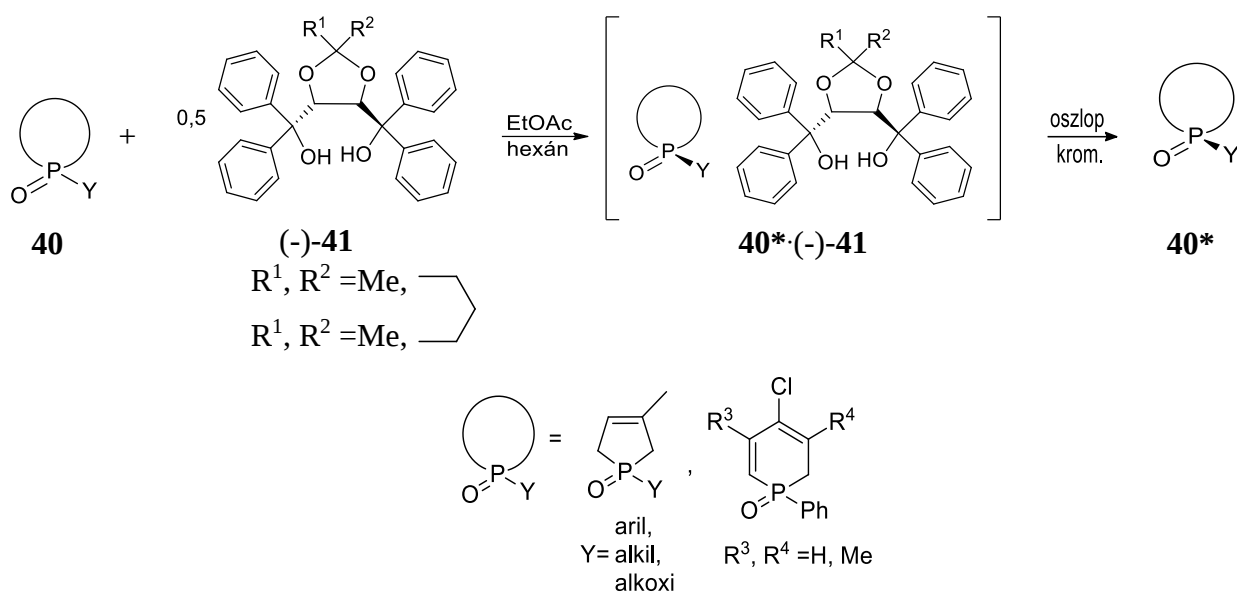
Diasztereomer sópárok abban az esetben keletkeznek, ha a savas, illetve bázikus karakterű racém vegyületet ellentétes karakterű reszolvalóágenssel reagáltatjuk.

Egy 2-foszfolén-oxid származék (**34**) reszolválását diasztereomer sópár-képzésén keresztül *Ostrogevich* és *Kerek* valósította meg (+)-kámforszulfonsavval [(+)-**35**]. Az így keletkező diasztereomer sókat elválasztották, majd a lúgos hidrolízist követően kapták az enantiomertiszta 2-foszfolén-oxidot [(–)-**34**].⁸⁰



A diasztereomer sópár képzéssel P-aszimmetria centrumot tartalmazó foszfóniumsók enantiomerjei is elválaszthatók. *McEwen* és kutatócsoportja először aciklusos foszfóniumsókra dolgozott ki egy új reszolválási módszert,⁸¹ amely később heterociklusos foszfóniumsókra is kiterjeszthető volt.^{82,83} A reszolválás során a foszfóniumsó enantiomereket (**36**) *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkősav savanyú ezüst sójával (**37**) választották el. A reszolválás során a keletkező ezüst-halogenidet kiszűrték, majd diasztereomereket frakcionált kristályosítással tisztították, végül alkáli-halogenidekkel bontották meg a diasztereomer sópárt (**36***·(–)-**37**).⁸¹⁻⁸³

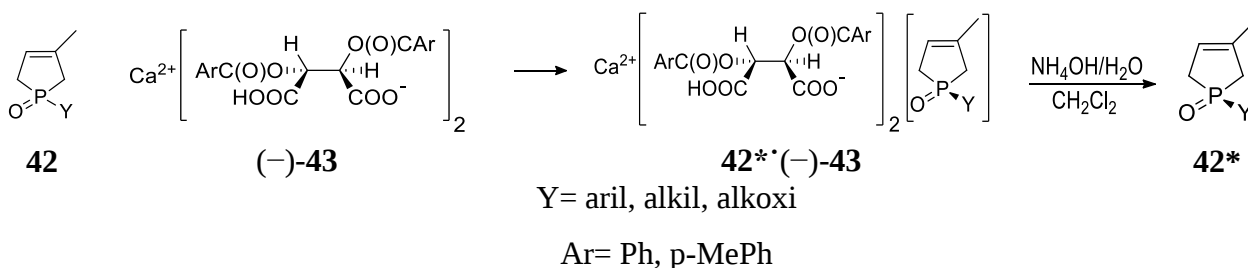




2.6.1.4 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek resolválása koordinációs komplexképzésen keresztül

P-aszimmetria centrumot tartalmazó foszfinok királis aminok átmenetifém komplexeivel is resolválhatók. Azonban a módszer hátránya az átmenetifémek magas ára.^{18,54}

Kutatócsoportunk egy koordinációs komplexképzésen alapuló resolválási eljárást is kidolgozott *O,O'*-dibenzoil- és *O,O'*-di-*p*-toluil-(2*R*,3*R*)-borkősav Ca^{2+} sóját [(-)-43] alkalmazva resolválóágensként. Ebben az esetben az olcsó borkősav-származékok királis felismerőképességét kombinálták a Ca-ion koordinációs képességével. Ezzel a módszerrel számos aril-, alkil-, és alkoxi-foszfolén-oxid (42) resolválását valósította meg a kutatócsoportunk, és egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal bebizonyítottuk, hogy a Ca-ion és a P=O funkció közötti koordináció volt a fő összetartó kölcsönhatás a képződött diasztereomerben.⁹⁵⁻⁹⁹

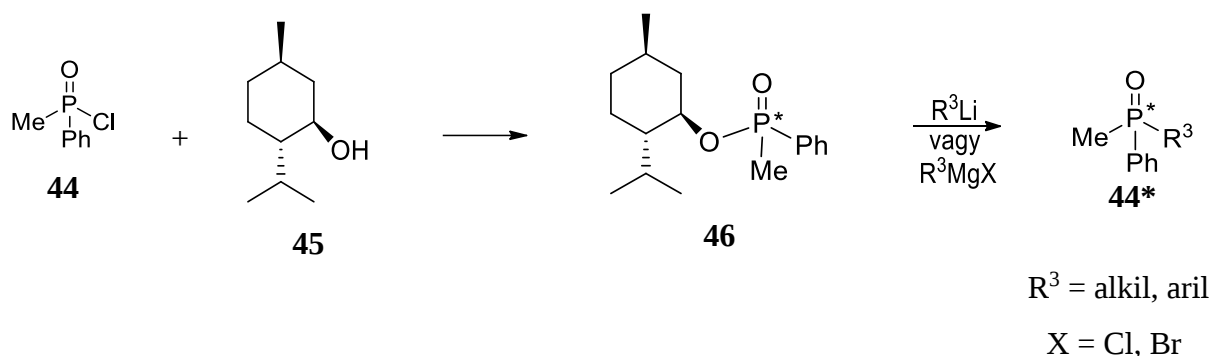


2.6.2 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyületek előállítása sztereoszelektív szintézissel

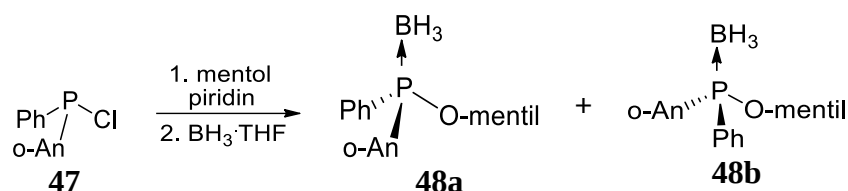
A P-sztereogén centrumot tartalmazó vegyületek enantiomerjeinek elválasztására eddig nem sikerült általánosan alkalmazható rezolválási módszert kidolgozni. Történelmileg ez vezetett általánosan alkalmazható sztereoszelektív szintézismódszerek kidolgozásához. Az eljárás során a megfelelő foszforvegyületet sztöchiometrikus mennyiségű királis segédanyaggal reagáltatják, és így jutnak egy diasztereomertiszta intermedierhez, amelyet a jellemzően fémorganikus reagensekkel reagáltatva kapják a kívánt enantiomertiszta P-aszimmetria centrumot tartalmazó foszforvegyületet. Az irodalomban leggyakrabban mentolt vagy efedrint alkalmaznak királis segédanyagként.¹⁰⁰

2.6.3 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyület előállítása mentollal

A klór-foszfin-oxidokat (**44**) (–)-mentollal (**45**) reagáltatva mentil-foszfinát diasztereomerekhez (**46**) jutottak, amelyek átkristályosítással elválaszthatók voltak egymástól. Bizonyos esetekben megfigyelték, hogy a reakció során csak az egyik diasztereomer képződött. A keletkező mentil-foszfinát (**46**) diasztereomert fémorganikus reagenssel reagáltatva előállítható az enantiomertiszta foszfin-oxid (**44***).¹⁰¹⁻¹⁰⁶ A mentil-foszfinát intermedieren keresztül számos difoszfin-oxid (pl. (*R,R*)-DIPAMP) szintézise is megvalósítható volt.^{105,107,108}

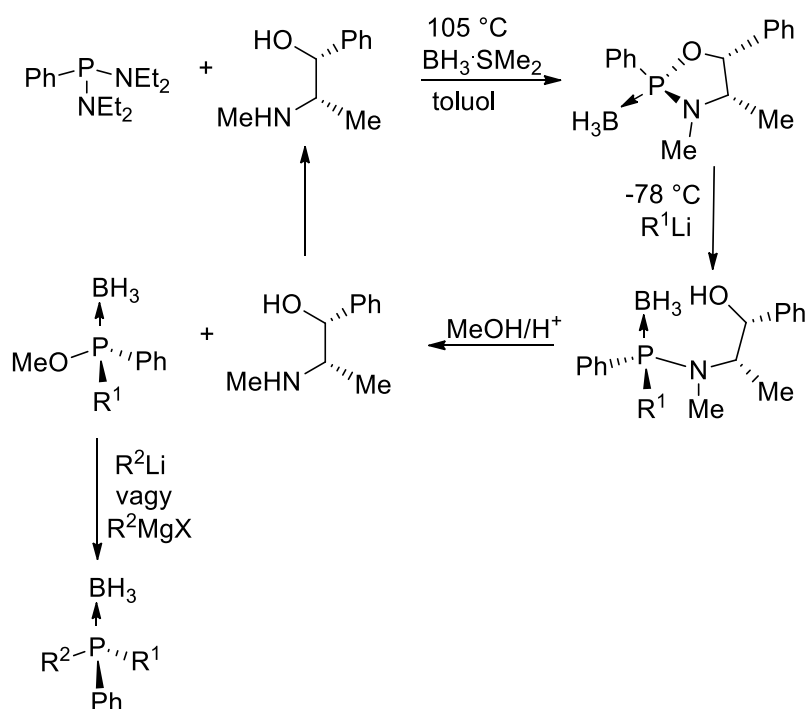


Imamoto és kutatócsoportja (–)-mentol (**45**) segítségével optikailag aktív foszfin-boránok (**48a** és **48b**) előállítását valósította meg, amelyek szintén értékes intermedierek voltak egy- és kétfogú foszfin-boránok és foszfinok szintéziséhez.¹⁰⁹



2.6.4 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó vegyület előállítása efedrinnel

A mentol mellett az efedrint alkalmazzák a leggyakrabban királis segédreagensként sztereoselektív szintézisekben, amely módszer kidolgozása *Jugé* és kutatócsoportja nevéhez fűződik.¹¹⁰⁻¹¹² Ahogy az 2. ábrán látható, az eljárás során bisz(dietil-amino)-fenil-foszfintól indultak ki, melyet (–)-efedrinnel reagáltattak, majd borán-komplex formájában védtek a keletkezett P(III)-vegyületet, és így jutottak a reakció kulcsintermederéhez az oxazafoszfolidin-boránhoz. Az így keletkezett gyűrűt fémorganikus reagenssel nyitották ki, ezt követően pedig metanollal hidrolizálták el. A hidrolízis során az (–)-efedrin visszakaptuk, így az visszavezethető a reakciósor elejére. Ezt követően fémorganikus reagenssel reagáltatva előállítható a megfelelő foszfin-borán (2. ábra).¹¹¹ A reakciót (+)-pszeudoefedrinnel is megvalósították, de ebben az esetben az ellenkező enantiomer keletkezett a reakcióban.¹¹³

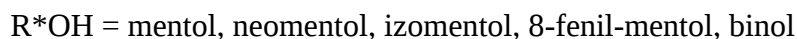
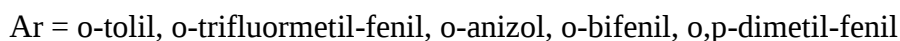
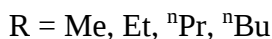
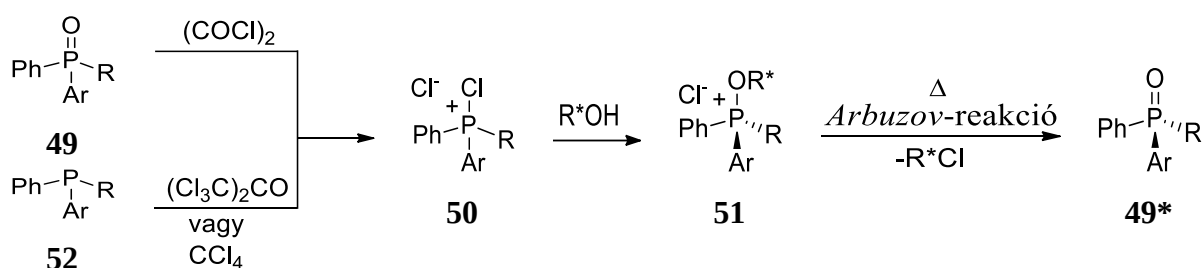


2. ábra

2.7 P-aszimmetria-centrumot tartalmazó foszfin-oxidok előállítása alkoxi-foszfóniumsó intermediéren keresztül

Gilheany és kutatócsoportja egy elegáns módszert publikált optikailag aktív aciklusos foszfin-oxidok (**49***) előállítására, amely reakciók kulcsintermedierje a megfelelő alkoxi-foszfóniumsó (**51**) volt. A reakció során a P-aszimmetria centrumot foszfinból (**52**) vagy foszfin-oxidból (**49**) a megfelelő halogénezőszerezrel klórfoszfóniumsót képeztek, majd alacsony hőmérsékleten királis alkoholt adva a reakcióelegyhez kapták a megfelelő alkoxi-foszfóniumsókat (**51**). Az alkoxi-foszfóniumsókból (**51**) magasabb hőmérsékleten *Arbuzov*-reakcióban foszfin-oxiddá (**49**) alakultak át és melléktermékként alkil-halogenid is képződött.^{65,114,115} A reakció tulajdonképpen egy olyan *Appel*-reakciónak is tekinthető, amelyet optikailag aktív foszfin-oxid (**49***) előállításához használnak.

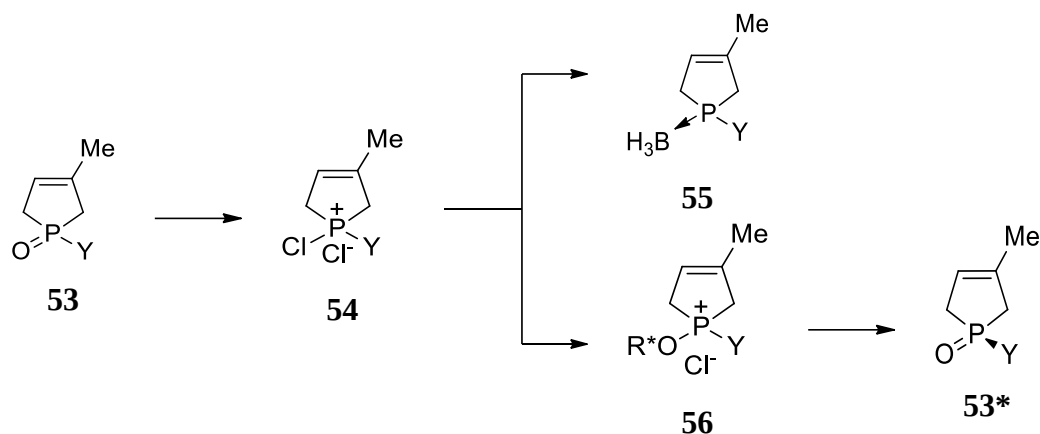
A klór-foszfóniumsó előállítását elsőként foszfinból (**52**) kiindulva valósították meg, klorid forrásként szén-tetrakloridot vagy hexaklór-acetont használva.^{114,115} Ezt követően a megfelelő klór-foszfóniumsókat foszfin-oxid (**49**) és oxalil-klorid reakciójában is előállították. A keletkezett foszfóniumsók (**50**) a megfelelő királis alkohollal egy diasztereoselektív reakcióban alkoxi-foszfóniumsóvá (**51**) alakíthatók, amelyből egy *Arbuzov*-átrendeződéssel kapták az előállítani kívánt optikailag aktív foszfin-oxidot (**49***).¹¹⁶⁻¹¹⁹ Az eljárás előnye az, hogy a reakciókörülmények között a klór-foszfóniumsó (**50**) racemizál, és így dinamikus rezolválási folyamat játszódik le a királis alkohol hozzáadása során.



A szintézis optimalizálása során vizsgálták az *Arbuzov*-reakció során alkalmazott oldószert, illetve hidrogén-klorid megkötésére alkalmas adalékanyag szükségességét. Adalékanyagként tercbutanolt, trimetil-formiátot illetve piridint alkalmaztak, melyek javították a sztereoselektivitást. Oldószer esetében megállapították, hogy a polárosabb oldószer magasabb enantiomerszelektivitást okoz.¹¹⁹

3. Saját munka

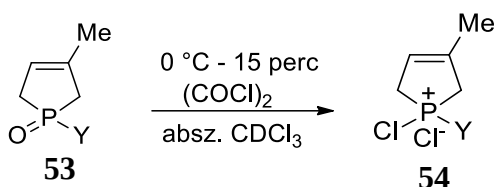
TDK munkám célkitűzése az volt, hogy klór-foszfóniumsó (54) intermediereken keresztül foszfolén-boránok (55) és optikailag aktív foszfin-oxidok (53*) újszerű előállítását valósítsam meg, ezáltal kiterjesztve a 2.5.2 és 2.7-es alfejezetekben bemutatott eljárásokat P-heterociklusos vegyületekre.^{62-67,114-119} Munkám első részében korábbi TDK munkámat¹²⁰ folytatva a gyűrűs klór-foszfóniumsó (54), illetve 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-boránok (55) szintézisének kiterjesztését és optimalizálását tűztük ki célul. Ezt követően pedig optikailag aktív foszfolén-oxidok (53*) újszerű előállítását kívántam vizsgálni diasztereomer alkoxi-foszfóniumsó (56) intermediereken keresztül. A korábbiakban foszfolén-oxid enantiomerkeverékek (53*) előállítását kizárólag rezolválással valósították meg kutatócsoportunkban.



Y = Ph (a), Naft (b), 2-MeC₆H₄ (c), 4-MeC₆H₄ (d), Et (e), ⁿPr (f), ⁱBu (g),
ⁿBu (h), ⁱPent (i)

3.1 A klór-foszfóniumsók (54) előállítása és szerkezetazonosítása

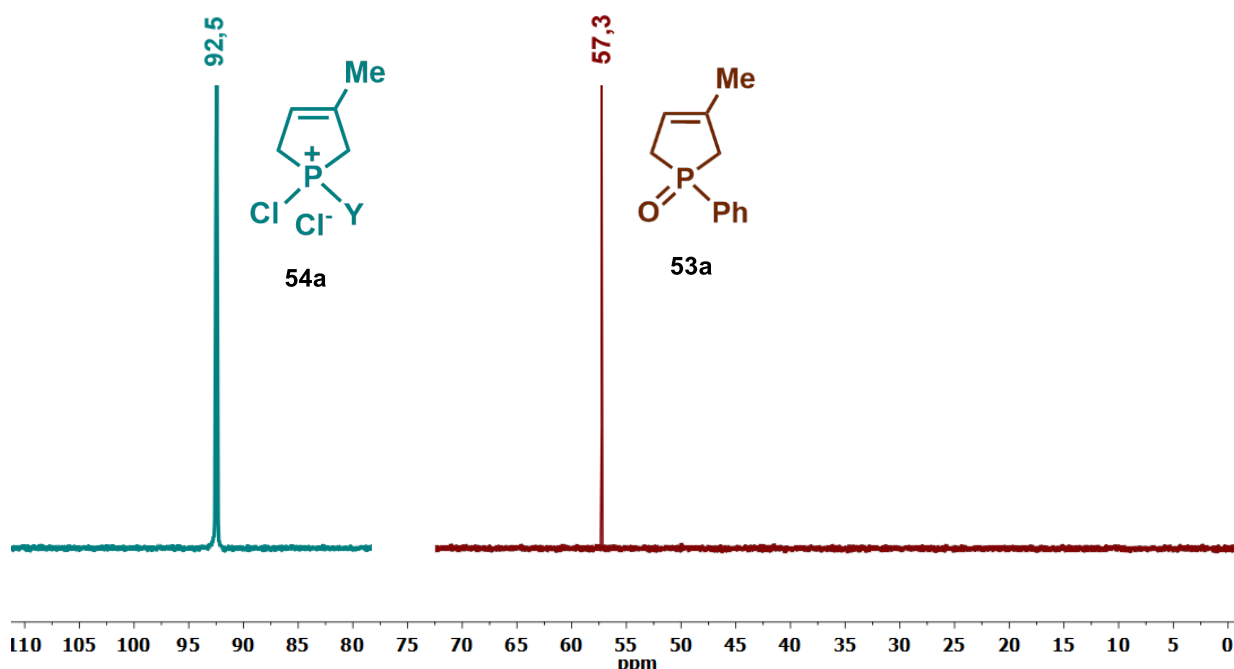
TDK munkám során először a gyűrűs foszfóniumsók szerkezetazonosítását tűztük ki célul. Korábbi munkám során a klór-foszfóniumsók (54) előállítására kidolgozott szintézist alapul véve a megfelelő foszfolén-oxidot (53) 0 °C-on oxalil-kloriddal reagáltattuk, és így kaptunk a gyűrűs klór-foszfóniumsókat (54).¹²⁰ Az előállított vegyületek (54) hidrolízisre érzékenyek, preparálásuk kihívást jelent. Azért választottuk a reakció oldószerének a száraz CDCl₃-t. 15 perc reakcióidő után a nyersterméket ³¹P, ¹³C és ¹H NMR analízisnek vetettük alá, amely vizsgálatokkal határoztuk meg a klór-foszfóniumsók (54) szerkezetét. Az előállított vegyületek közül néhányat már McCormack-cikloaddíciós reakcióban előállítottak, azonban 54 vegyületek teljes spektroszkópiás jellemzését elsőként mi végeztük el az irodalomban.



Y = Ph (**a**), Naft (**b**), 2-MeC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**),

Et (**e**), ⁿPr (**f**), ⁱBu (**g**), ⁿBu (**h**), ⁱPent (**i**)

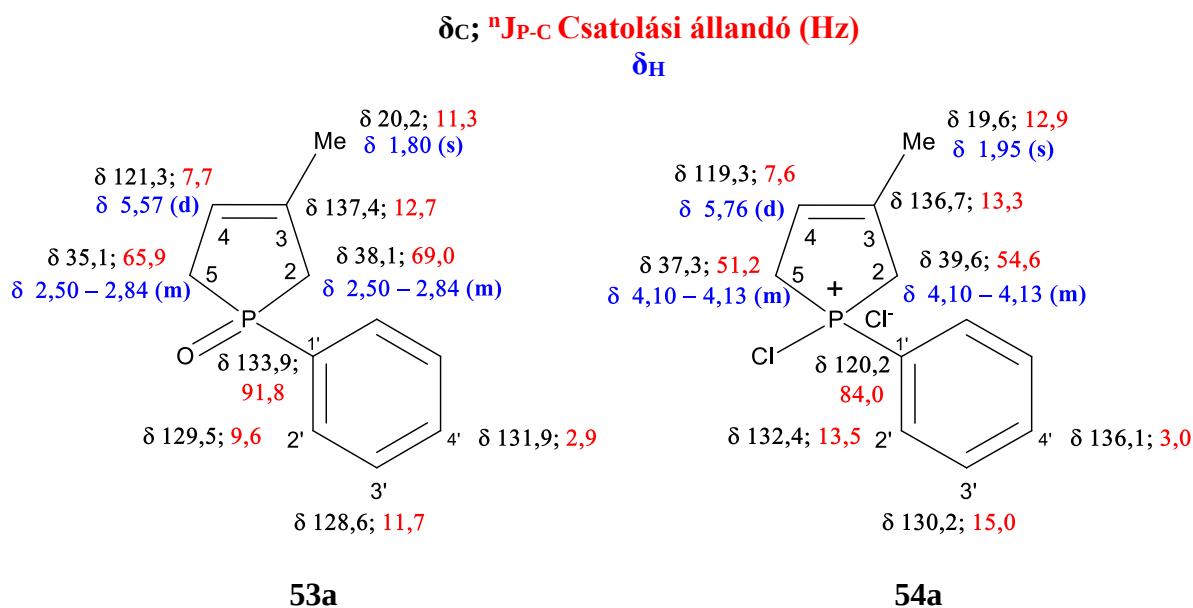
Az 3. ábrán a 3-foszfolén-oxidok (**53**) és a gyűrűs foszfóniumsók jellemző ³¹P NMR spektrumát mutatom be az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén oxid (**53a**) és a megfelelő gyűrűs klór-foszfóniumsó (**54a**) példáján keresztül. A várakozásoknak megfelelően a klór-foszfóniumsóhoz (**54a**) magasabb kémiai eltolódás érték tartozik (δ=92,5), mint a megfelelő foszfolén-oxidhoz (**53a**) (δ=57,3), ahogy az a 3. ábrán látható. Emellett azt is megfigyeltük, hogy az aril-szubsztituált klór-foszfóniumsók (**54a-d**) ³¹P NMR kémiai eltolódása alacsonyabb (δ=74,3-96,5), mint a megfelelő alkil-származékoké (**54e-i**) (δ=114,2-120,2), ami összhangban van az aril- és alkil-3-foszfolén-oxidok (**53**) esetében is megfigyelhető sorrenddel (**53a-d**: δ=57,3-62,0; **53e-i**: δ=69,2-76,0)



3. ábra Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén oxid (**53a**) és az 1-fenil-1-klór-3-metil-3-foszfóléniumsó (**54a**) ³¹P NMR spektruma

A 4. ábrán az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén oxid (**53a**) és a 1-klór-1-fenil-3-foszfóniumsó (**54a**) ^1H és ^{13}C NMR spektrumában megfigyelhető kémiai eltolódás és csatolási állandó értékeket hasonlítom össze, amely értékek jellemzőek a többi foszfolén-oxid (**53**) és klór-foszfóniumsó (**54**) esetében megfigyelhető értékekkel.

A 4. ábrában található ^{13}C és ^1H NMR adatok azt mutatják, hogy a foszforatomtól egy kötés távolságra lévő szénatomok kémiai eltolódás, illetve csatolási állandó értékeikben figyelhetünk meg számottevő különbséget a két vegyület (**53a** és **54a**) spektrumában. A ^{13}C NMR spektrumban a $\text{C}_{1'}$ aromás szénatom kémiai eltolódása és P-C csatolási állandója jelentősen lecsökkent a foszfóniumsóban (**54a**). Ezzel szemben a foszfolén-gyűrűben található kettes és ötös helyzetű szénatomok esetében csak a $^1\text{J}_{\text{P-C}}$ csatolási állandó értékek csökkentek le számottevően a foszfóniumsóban (**54a**). Emellett az ^1H NMR spektrumban megfigyeltük, hogy a $\text{C}(2)\text{H}_2$ és $\text{C}(5)\text{H}_2$ jelek nagyobb kémiai eltolódás értéknél jelentkeztek a klór-foszfóniumsó (**54a**) esetében, mint a foszfolén-oxidban (**53a**), ami az ionos funkciós-csoport erősebb elektronszívó hatásával magyarázható. (4. ábra)



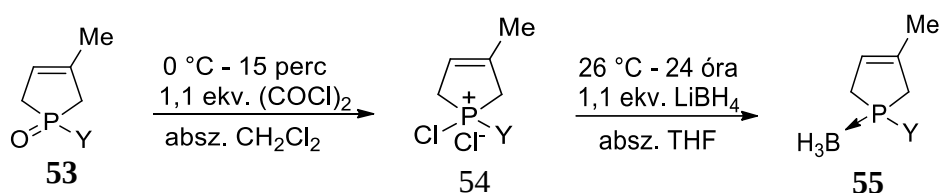
4. ábra Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén oxid (**53a**) és az gyűrűs klór-foszfóniumsó (**54a**) ^1H és ^{13}C NMR spektrumában megfigyelhető kémiai eltolódás és csatolási állandó értékek

3.2 Az 1-szubsztitált-3-metil-3-foszfolén-boránok (**55**) előállítása

A gyűrűs klór-foszfóniumsók (**54**) szerkezetének azonosítása után célul tűztük ki, hogy a 3-foszfolén-oxid (**53**) $\rightarrow$ klór-3-foszfóniumsó (**54**) $\rightarrow$ 3-foszfolén-borán (**55**) reakciósorban az egyes reakciólépéseket tovább optimalizáljuk. A korábbi TDK dolgozatomban¹²⁰ már vizsgáltam az említett reakciósort, azonban a megfelelő 3-foszfolén-boránokat (**55**) csak 40-93% konverzióval és 27-56% termeléssel tudtuk előállítani.

Az optimalizálási kísérletek során először foszfolén-oxid (**53**) és oxalil-klorid reakciójához használt tetrahidrofuran oldószert cseréltük le diklórmetánra, és a reakció hőmérsékletét 26 °C-ról 0 °C-ra csökkentettük. Ezekkel a változtatásokkal a reakció során keletkező kátrányos melléktermék képződését kívántuk visszaszorítani. Ezt követően a keletkezett klór-foszfóniumsót (**54**) LiBH₄ 2M-os THF-os oldatával a korábban alkalmazott 2 óra helyett 24 óráig reagáltattuk.

Az optimalizálási kísérletek eredményeképpen minden származék esetén 95% feletti konverzióval és 58-85% termeléssel kaptuk a megfelelő 3-foszfolén-boránokat (**55**) (1. táblázat). A konverzióban és termelésben megfigyelhető jelentős növekedés azzal magyarázható, hogy diklórmetánban kevesebb kátrányos melléktermék képződött. Emellett feltételezhető, hogy a klór-foszfóniumsók (**54**) is jobban oldódtak diklórmetánban, és így könnyebben tudtak átalakulni a megfelelő 3-foszfolén-boránná (**55**), amely átalakulást a hosszabb reakcióidő is segíthetett. A keletkező 3-foszfolén-boránokat (**55**) minden esetben ³¹P NMR és HRMS segítségével azonosítottuk. A *p*-metilfenil-, etil-, propil-3-metil-3-foszfolén-boránokat (**55d-f**) először állítottuk elő klór-foszfóniumsó (**54d-f**) intermediereken keresztül.



Y = Ph (**a**), Naft (**b**), 2-MeC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), Et (**e**), ⁿPr (**f**), ⁱBu (**g**),
ⁿBu (**h**), ⁱPent (**i**)

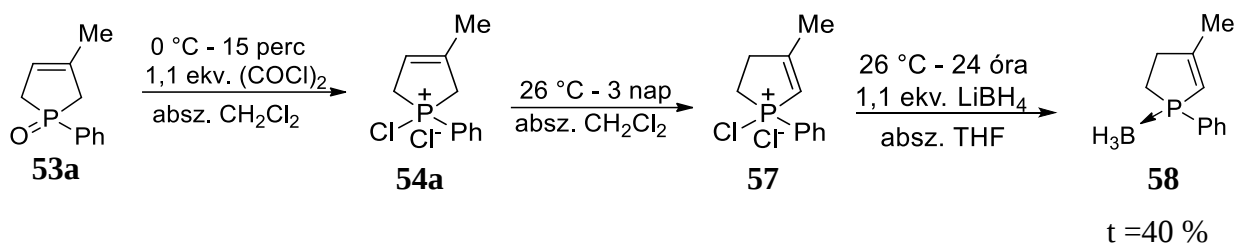
1. táblázat 1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-boránok (**55**) előállítása során kapott termelés értékek

Y	Termelés (%)
Ph (55a)	85
Naft (55b)	83
2-MeC ₆ H ₄ (55c)	80
4-MeC ₆ H ₄ (55d)	80
Et (55e)	75
ⁿ Pr (55f)	58
ⁱ Bu (55g)	79
ⁿ Bu (55h)	80
ⁱ Pent (55i)	76

3.3 Az 1-fenil-3-metil-2-foszfolén-borán (58) előállítása

Korábbi munkám¹²⁰ során megfigyeltük, hogy amennyiben a fenil-3-foszfolén-oxidot (53a) és oxalil-kloridot 15 perc helyett 3 napig reagáltattuk, akkor a reakció során kezdetben keletkező a hármashelyzetben kettős-kötést tartalmazó foszfóniumsó (54a) a hosszabb reakcióidő alatt a termodinamikailag stabilabb, a kettős-kötést a gyűrű kettes-helyzetében tartalmazó klór-foszfóniumsóvá (57) izomerizálódott. Ezt kihasználva tehát az 1-fenil-3-metil-2-foszfolén-borán (58) előállítását 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxidból (53a) kiindulva valósítottuk meg.¹²⁰

A reakció során az 1-fenil-3-foszfolén-oxidot (53a) oxalil-kloriddal reagáltattuk. A reakcióelegyet 3 napig kevertettük 26 °C-on, ezt követően a LiBH₄ 2M-os THF-os oldatát adtuk hozzá, és 1 nap kevertetés után, a feldolgozást és a tisztítást követően 40%-os termeléssel kaptuk a várt fenil-2-foszfolén-boránt (58). Az 1-fenil-3-foszfolén-borán (55a) esetében megfigyelt 85%-os termelést azért nem sikerült fenil-2-foszfolén-borán (58) előállítása során elérni, mert foszfóniumsó (54a) izomerizációja során kátrányos melléktermékek is képződtek.

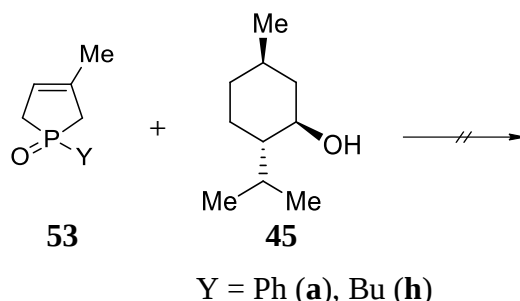


3.4 Az 1-fenil- és 1-butil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a és 53h) rezolválása mentollal

A gyűrűs klór-foszfóniumsók (54), illetve 2- és 3-foszfolén-boránok (58 és 55) szintézisének vizsgálata után azt tűztük ki célul, hogy 3-foszfolén-oxidokat (53) állítsunk elő optikailag aktív formában (53*). Foszfolén-oxidok (53) rezolválásával már évek óta foglalkoznak kutatócsoportunkban, amely reakcióhoz eddig TADDOL- illetve borkősav-származékokat alkalmaztak rezolválóágensként.⁹²⁻⁹⁹

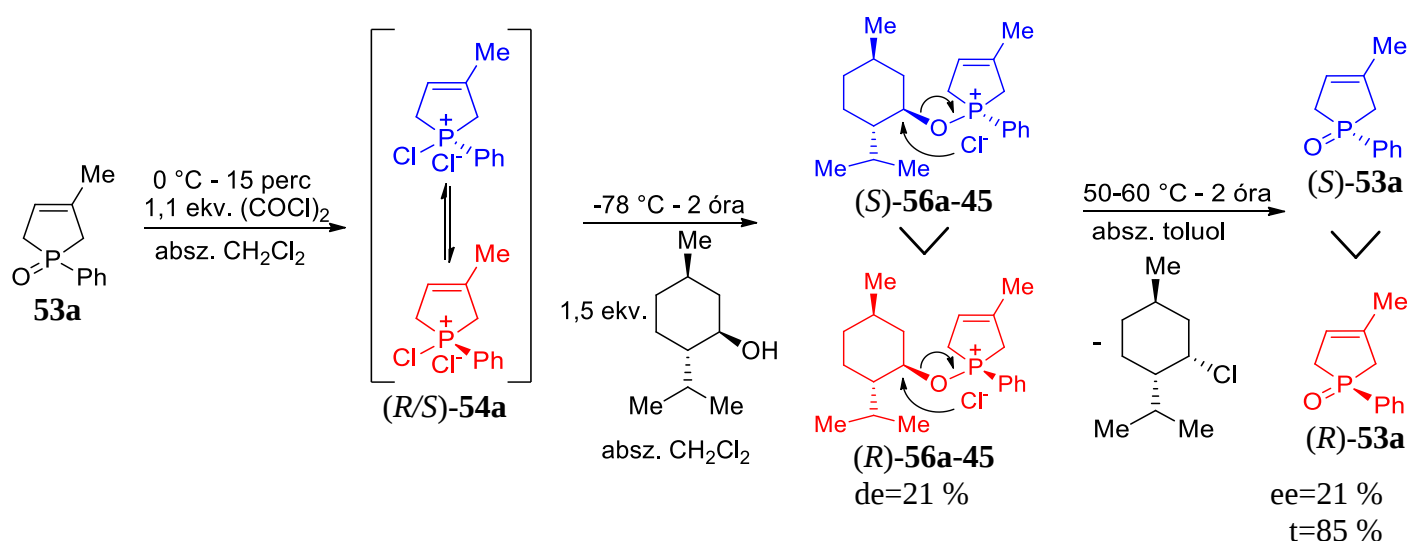
Első célkitűzésünk az volt, hogy az olcsó és könnyen elérhető (–)-mentollal (45) kíséreljük meg 3-foszfolén-oxidok (53) rezolválását diasztereomer molekulakomplex-képzéssel keresztül. Kísérleteink során a fenil-, illetve butil-3-metil-3-foszfolén-oxidokat (53a és 53h) tekintettük modellvegyületnek. A rezolválási kísérletek során a megfelelő 3-foszfolén-oxid (53) és 1 ekvivalens mentol (45) keverékét 40-50 °C közötti hőmérsékleten megolvasztottuk és a kapott sűrű olajszerű elegyet 26 °C-on hagytuk állni. Kristályos diasztereomerek képződését 1 hét után sem tapasztaltuk. Ezt követően az olajszerű elegyet 0 °C-ra hűtöttük, azonban ebben az esetben sem tapasztaltunk kristályosodást.

Kísérleteink során megfigyeltük, hogy a (–)-mentol (**45**) jól oldódik az olaj halmazállapotú 3-foszfolén-oxidban (**53a** és **53h**), és ez lehet az oka annak, hogy nem tapasztaltuk kristályos diasztereomer asszociátumok képződését. Ezt követően (–)-mentollal (**45**) további diasztereomer molekulakomplex-képzésen alapuló rezolválási kísérleteket nem végeztünk.



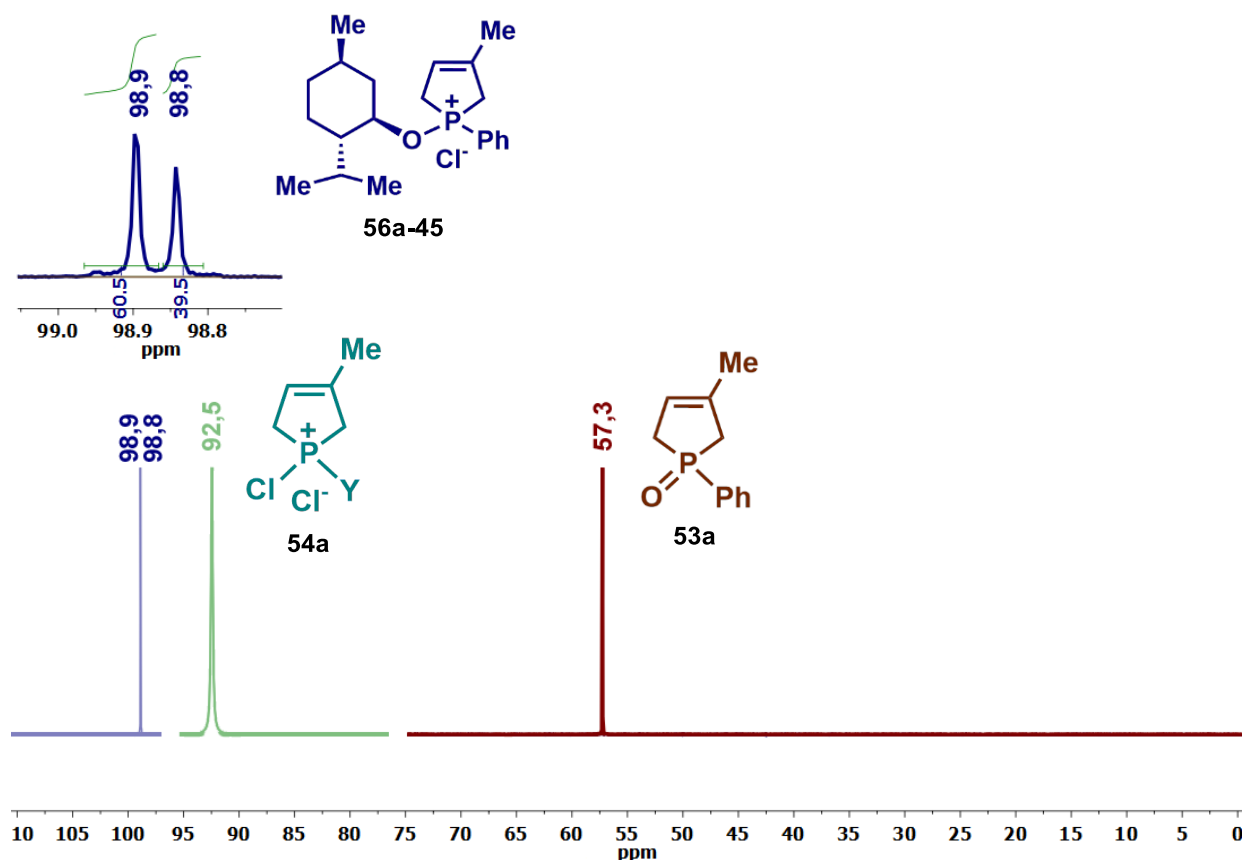
3.5 Optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (**53***) előállítása alkoxi-foszfóniumsó (**56a**) intermediereken keresztül

A 3.4 alfejezetben bemutatott sikertelen rezolválási kísérletek után a (–)-mentolt (**45**) kovalens diasztereomer képzésen alapuló rezolválási eljáráshoz kívántuk alkalmazni, hogy optikailag aktív 3-foszfolén-oxidokat (**53***) állítsunk elő. Ezáltal célunk volt, hogy a *Gilheany* és kutatócsoportja által jellemzően optikailag aktív aciklusos foszfin-oxidok előállítására kidolgozott diasztereomer alkoxi-foszfóniumsó intermediereken keresztül végbemenő dinamikus rezolválási eljárást P-heterociklusos (**53**) vegyületekre is alkalmazzuk.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Munkám során a racém 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxidot (**53a**) tekintettük modellvegyületnek, és első lépésként az irodalomban közölt reakciókörülményeket kíséreltük meg alkalmazni.¹¹⁹



Első lépésben a racém 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxidot (**53a**) a 3.1 alfejezetben ismertetett módon oxalil-kloriddal reagáltattunk, és így a jutottunk a gyűrűs klór-

foszfóniumsóhoz (**54a**), amely az oldatban spontán racemizálódik.⁶⁷ A reakciósor következő lépéseként az előállított gyűrűs klór-foszfóniumsó (**54a**) diklórmétános oldatát -78°C-ra hűtöttük és 1,5 ekvivalens (-)-mentol (**45**) diklórmétános oldatát adtuk hozzá. A reakció során egymással diasztereomer viszonyban lévő alkoxi-foszfóniumsók (**56**) képződtek. Mivel a reakciókörülmények között a gyűrűs klór-foszfóniumsó (**54a**) spontán racemizálódik, a (-)-mentol (**45**) hozzáadására dinamikus rezolválási folyamat játszódik le. A reakcióelegy ³¹P NMR vizsgálata azt mutatta, hogy már 15 perc reakcióidő után a gyűrűs klór-foszfóniumsó (**54a**) teljes konverzióval átalakult a várt alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerekké (**56**). A ³¹P NMR vizsgálat alapján azt is megállapítottuk, hogy a várakozásoknak megfelelően az egyes alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerekhez (**56**) eltérő ³¹P NMR kémiai eltolódás tartozik (δ 98,8 és 98,9), és a diasztereomerek (**56**) 60,5:39,5 arányban, azaz 21%-os diasztereoszelektivitással képződtek. Az 5. ábrán mutatom be az alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek (**56a-45**) ³¹P NMR spektrumát, amely ábrán a 1-fenil-3-foszfolén-oxid (**53a**) és a klór-foszfóniumsó (**54a** és **56a-45**) ³¹P NMR spektrumát is ábrázoltam.



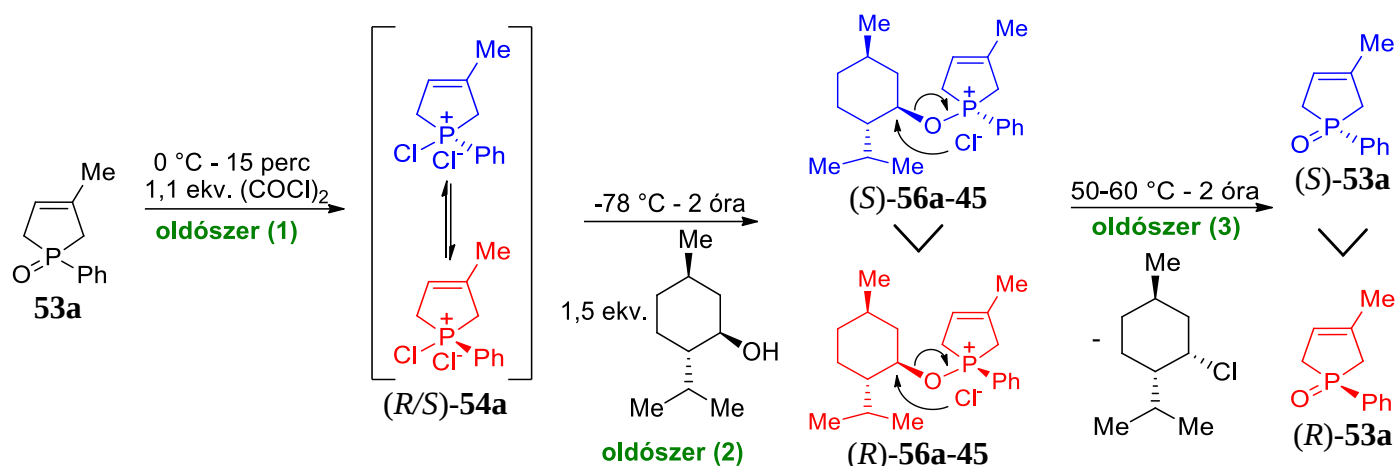
5. ábra 1-fenil-metil-3-foszfolén-oxid (**53a**), a klór- illetve alkoxi-foszfóniumsók (**54a** és **56a-45**) ³¹P NMR spektrumai

Az alkoxi-foszfóniumsó **(56a-45)** előállítása során az alacsony hőmérsékletet azért alkalmaztuk, mert *Gilheany* és kutatócsoportja egy fenil-benzofoszfol-származék esetén már megállapította, hogy 0°C illetve -40°C hőmérsékleten alacsonyabb diasztereomer tisztasággal állíthatók elő a megfelelő alkoxi-foszfóniumsók, mint -78 °C-on.¹¹⁵ A gyűrűs alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek **(56a-45)** oldatát -78°C-on 2 órán keresztül reagáltattuk, majd ezt követően száraz toluolt adtunk a reakcióelegyhez és 50-60°C-os olajfürdővel 2 órán keresztül melegítettük. A melegítés hatására az alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek **(56a-45)** *Arbuzov*-reakciójában kaptuk az optikailag aktív 1-fenil-foszfolén-oxidot **(53a*)** 85 % termeléssel a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása után. Az alkoxi-foszfóniumsók **(56)** *Arbuzov*-reakciója során a klorid anion S_N2 reakcióban reagál az alkoxi-foszfóniumsóval **(56)**, és így a foszfolén-oxid **(53)** mellett mentil-klorid is képződik melléktermékként, amely vegyület esetében a megfelelő aszimmetria centrum abszolút konfigurációja megváltozik. Az előállított 1-fenil-foszfolén-oxid **(53a*)** enantiomertisztaságát királis állófázisú HPLC méréssel állapítottuk meg, és az enantiomertisztasága 21 % volt, ami jó egyezést mutatott az alkoxi-foszfóniumsó intermedierek **(56a-45)** diasztereomertisztaságával (*de*: 21%). A kutatócsoportban korábban már elvégezték a 1-fenil-foszfolén-oxid **(53a)** abszolút konfigurációjának meghatározását,^{92,93} amely adatok alapján megállapítottuk, hogy az (*S*) abszolút konfigurációjú enantiomert [(*S*)-**53**] feleslegben tartalmazó enantiomerkeveréket tudtuk előállítani a reakció során.

3.5.1 Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid **(53a*)** előállításához használt oldószer optimalizálása

Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid **(53a*)** irodalmi analógiák alapján megvalósított előállítása után célul tűztük ki, hogy a reakció egyes lépéseit részletesen vizsgáljuk és optimalizáljuk, hogy az első kísérlet során kapott 21% enantiomertisztaság értéket növeljük.

Először az egyes reakciólépésekhez alkalmazott oldószerek optimalizálását végeztük el, ugyanis feltételeztük, hogy alkalmazott oldószer befolyásolhatja az egyes reakciólépéseket és így a termék **(53a*)** enantiomertisztaságát is. Az optimalizálási kísérletek során továbbra is az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxidot **(53a)** tekintettük modellvegyületnek, és az optikailag aktív 3-foszfolén-oxid **(53a*)** előállítását és az enantiomertisztaság meghatározását a 3.5 alfejezetben bemutatott módon végeztük úgy, hogy az egyes reakciólépésekhez használt oldószereket változtattuk. Az egyes kísérletek során kapott 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid **(53a)** enantiomertisztaság értékeit az 2. táblázatban foglaltam össze.



A 3.5 alfejezetben már bemutatott első kísérletünk során a reakciót diklórmetán és toluol elegyében hajtottuk végre irodalmi analógiákat követve, és így 21% enantiomertisztasággal kaptuk az (S)-fenil-3-foszfolén-oxidot [(S)-53] (2. táblázat, 1. kísérlet). A klór-foszfóniumsó (54a) és a mentol (45) reakciója során sósav is képződik, ami az Arbuzov-reakció során keletkező optikailag aktív foszfin-oxid (53a*) részleges racemizációját idézheti elő. Az esetleges racemizáció kiküszöbölése érdekében az alkoxi-foszfóniumsók (56a-45) Arbuzov-reakcióját toluol és piridin keverékében melegítve is elvégeztük, azonban nem tapasztaltuk a fenil-foszfolén-oxid (53a) enantiomertisztaságának növekedését (2. táblázat, 2. kísérlet). Ezt követően a klór-foszfóniumsó (54a) és az alkoxi-foszfóniumsó (56a-45) előállítását dietil-éterben végeztük, majd az alkoxi-foszfóniumsó Arbuzov-reakciója előtt toluolt is adtunk a reakcióelegyhez (2. táblázat, 3. kísérlet). Ebben az esetben azonban racém fenil-3-foszfolén-oxidot (53a) kaptunk termékként. Ez az eredmény feltehetően azzal magyarázható, hogy a reakció első lépésében a klór-foszfóniumsó (54a) kivált a reakcióelegyből, és így nem tudott tovább reagálni. A reakció mindhárom lépését tetrahidrofuránban végezve 3% enantiomertisztassággal kaptuk az (S)-fenil-3-foszfolén-oxidot [(S)-53a] (2. táblázat, 4. kísérlet). Amikor azonban mindhárom reakciólépést toluolban végeztük, az így kapott (S)-fenil-3-foszfolén-oxid [(S)-53a] enantiomertisztasága 21% volt, azonban ebben az esetben nagy mennyiségű kátrányos melléktermék képződését is tapasztaltuk a reakció során (2. táblázat, 5. kísérlet).

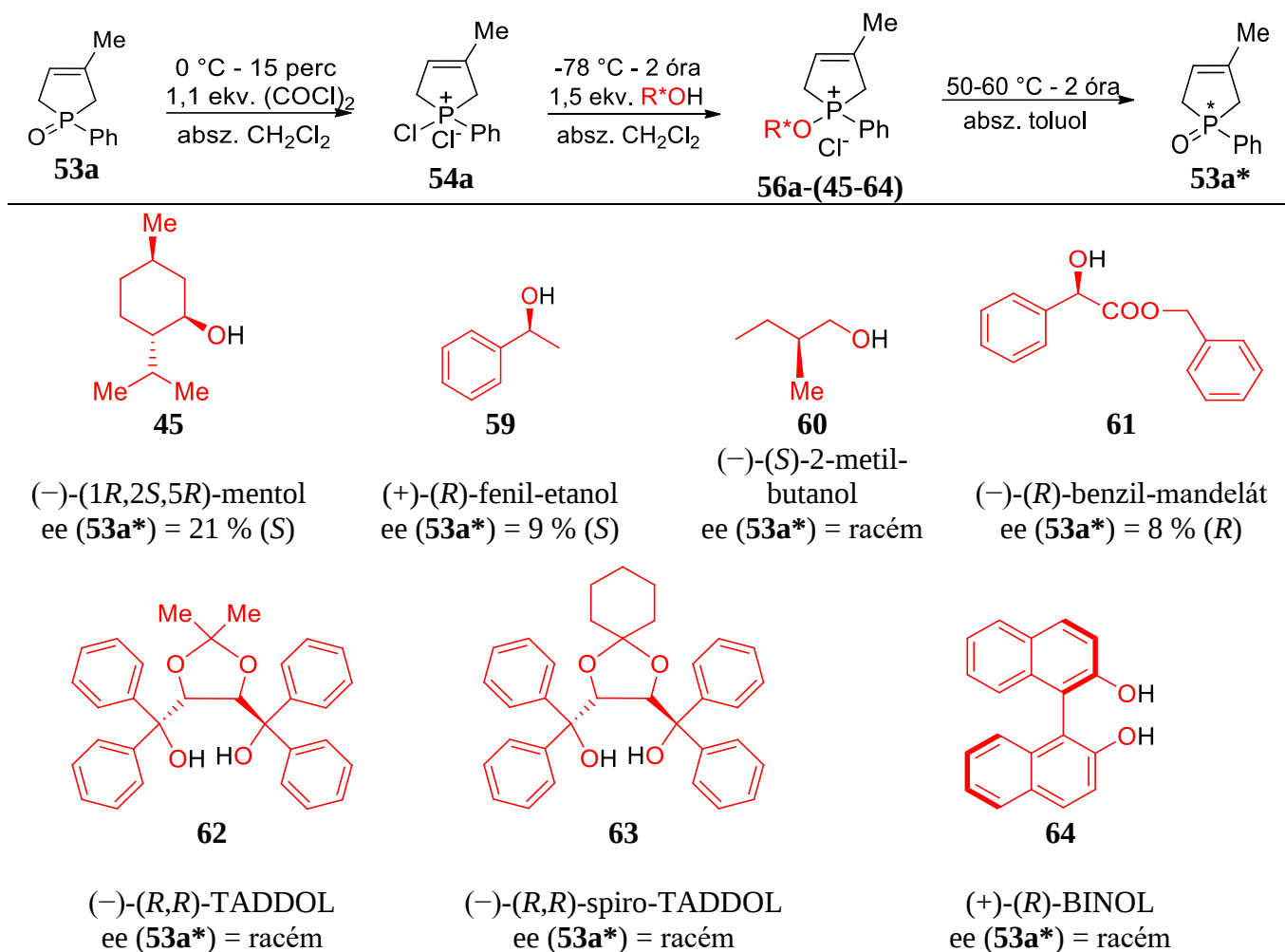
Az oldószer optimálására tett kísérletek alapján megállapítottuk, hogy a fenil-3-foszfolén-oxid (53a) esetében tapasztalt legmagasabb enantiomertisztaság érték továbbra is a 21% volt, amit diklórmetán és toluol oldószerkeverékben vagy toluolban kaptunk. Azonban toluolban kátrányos melléktermékek képződését tapasztaltuk, így a további reakciók során diklórmetán és toluol oldószerkeveréket alkalmaztunk.

2. táblázat Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid [(S)-53a*] előállításához használt oldószer hatása

Kísérlet	Oldószer (1) és (2)	Oldószer (3)	ee (%)
1.	diklór-metán	toluol	21
2.	diklór-metán	toluol : piridin 80 : 20	20
3.	dietil-éter	toluol	racém
4.	tetrahidrofurán	tetrahidrofurán	3
5.	toluol	toluol	21

3.5.2 Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a*) előállításához alkalmazott királis segédreagens kiválasztása

Optimálási kísérleteink második lépéseként vizsgálni kívántuk, hogy az optikailag aktív fenil-foszfolén-oxid (53a*) előállításához milyen hirdoxil-csoportot tartalmazó királis segédreagens alkalmazhatók. Ebben a kísérletsorozatban az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (53a*) előállítását a 3.5 alfejezetben már bemutatott módon végeztük úgy, hogy a klór-foszfóniumsó (53a) diklórmetános oldatához adtuk a 1,5 ekvivalens mennyiségű királis segédreagens diklórmetános oldatát -78°C-on, majd ezen a hőmérsékleten 2 óráig kevertettük a reakcióelegyet. Ezt követően száraz toluolt adtunk a reakcióelegyhez és azt 50-60°C-os olajfürdővel 2 órán keresztül melegítettük. A kapott optikailag aktív 1-fenil-foszfolén-oxid (53a*) enantiomertisztaságát királis állófázisú HPLC méréssel állapítottuk meg. Az egyes királis segédreagensekkel elért kísérleti eredményeket a 6. ábrán foglaltam össze.



6. ábra Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfórolén-oxid (**53a***) előállításához alkalmazott királis segédreagensek és ezekkel elért enantiomertisztaság értékekek

A 6. ábrán bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfórolén-oxid (**53a***) előállítása során az $(1R,2S,5R)$ -mentollal (**45**) érhető el a legmagasabb (21%) enantiomertisztaság. Emellett az (R) -fenil-etanollal (**59**) és (R) -benzil-mandeláttal (**61**) sikerült még előállítani optikailag aktív fenil-3-foszfórolén-oxidot (**53a***) 9%, illetve 8% enantiomertisztasággal. Az $(1R,2S,5R)$ -mentol (**45**) és az (R) -fenil-etanollal (**59**) alkalmazása esetén az (S) -fenil-3-foszfórolén-oxid [(S) -**53a**] keletkezett feleslegben, míg az (R) -benzil-mandeláttal (**61**) esetében az (R) -fenil-3-foszfórolén-oxidban [(R) -**53a**] dúsabb enantiomerkeveréket kaptunk termékként. Érdekesség, hogy (R) -fenil-etanollal (**59**), illetve (R) -benzil-mandeláttal (**61**) ellentétes fenil-3-foszfórolén-oxid enantiomereket (**53a**) lehetett előállítani annak ellenére, hogy segédreagensek királis környezete hasonló volt.

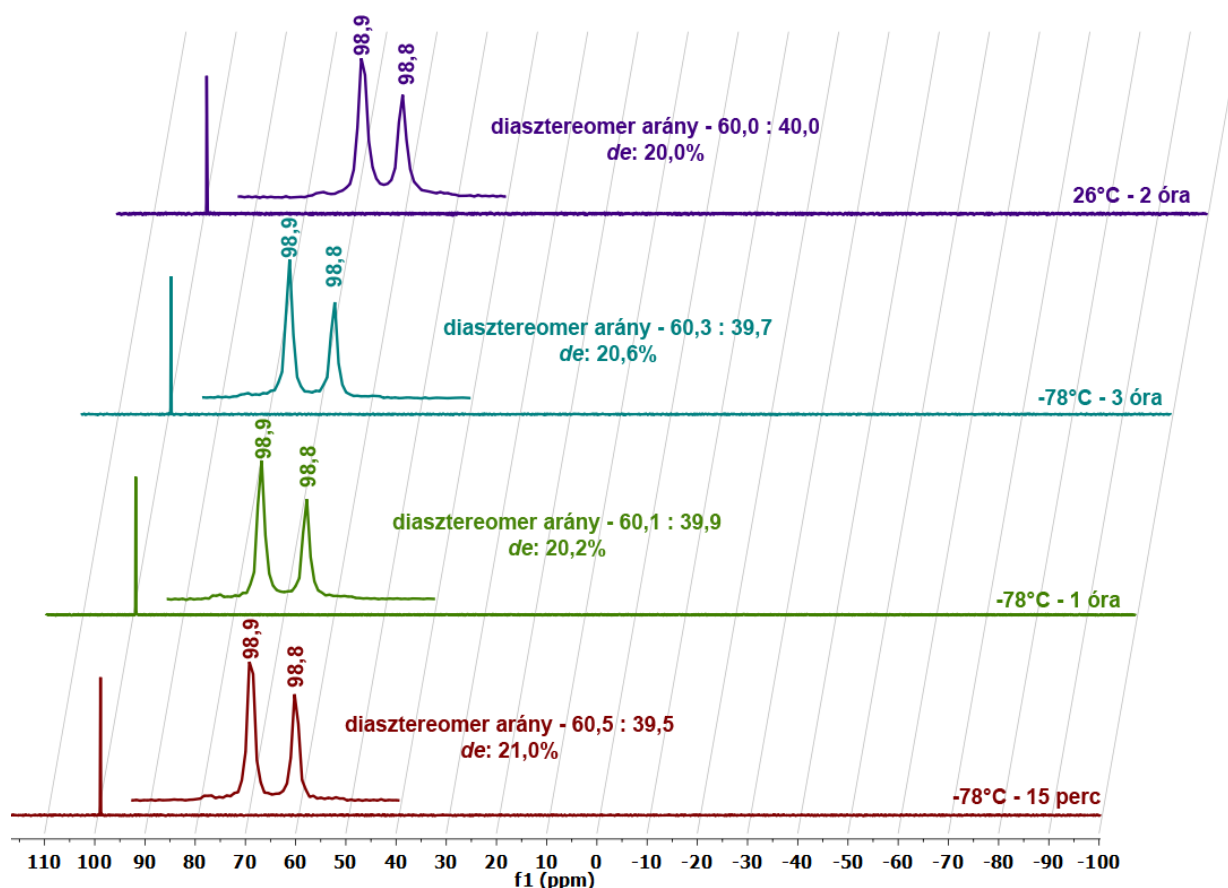
A 6. ábrán bemutatott eredmények alapján az is megállapítható, hogy (R,R) -TADDOL (**62**), (R,R) -spiro-TADDOL (**63**), (S) -2-metilbutanol (**60**) és (R) -BINOL (**64**) alkalmazása esetén racém fenil-3-foszfórolén-oxidot (**53a**) kaptunk termékként. (6. ábra). A

TADDOL-származékok (**62** és **63**) által ebben a reakcióban mutatott 0% enantiomerszelektivitás azért meglepő, mert a kutatócsoportban korábban a TADDOL-származékokat (**62** és **63**) eredményesen alkalmazhatónak találták a fenil-foszfolén-oxid (**53a**) diasztereomer molekulakomplex-képzésen keresztül történő reszolválásához.⁹²⁻⁹⁴

3.5.3 Az optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (**53a***) előállításához optimális reakcióidő megválasztása

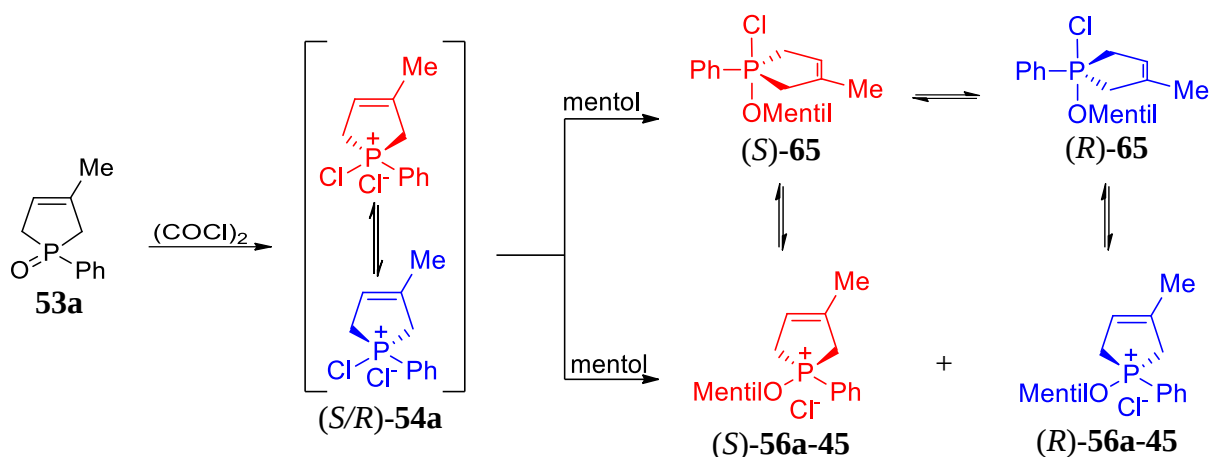
Következő lépésként az optikailag aktív fenil-3-foszfolén-oxid (**53a***) alkoxi-foszfóniumsó (**56**) intermediereken keresztül történő előállítása során a reakcióidő hatását kívántuk vizsgálni. Feltételeztük, hogy a vizsgált reakciósor végén megfigyelhető fenil-foszfolén-oxid (**53a**) enantiomertisztaság érték szempontjából a klór-foszfóniumsó (**54**) és a (–)-mentol (**45**) reakciója a kulcslépés, ugyanis az ebben az esetben kialakuló diasztereoszelektivitás és az *Arbuzov*-reakciólépésben kapott fenil-foszfolén-oxid (**53a**) enantiomertisztaság érték jó egyezést mutatott a korábbi kísérletek során (3.5 alfejezet).

Kísérletsorozatunkban azt kívántuk vizsgálni, hogy a reakció során keletkező alkoxi-foszfóniumsó diasztereoemerek (**56a-45**) diasztereomertisztasága változik-e a reakcióidő függvényében. A reakciókat 3.5 alfejezetben már bemutatott módon végeztük úgy, hogy az *in situ* előállított klór-foszfóniumsó (**54**) diklórmétános oldatához adtuk a 1,5 ekvivalens mennyiségű (–)-mentol (**45**) diklórmétános oldatát -78°C-on. A -78°C-os reakcióelegyből 15 perc, 1 óra és 3 óra után mintát vettünk. Ezt követően a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni és további két órát kevertettük, majd ismét mintát vettünk. Minden mintát azonnal 0°C-on bepároltunk, hogy az *Arbuzov*-reakció lejátszódását késleltessük. A minták ³¹P NMR vizsgálatát rögtön elvégeztük. A kapott eredményeket ³¹P NMR spektrumok formájában a 7. ábrán foglaltam össze.



7. ábra Alkoxi-foszfóniumsók (56a-45) ^{31}P NMR spektruma 15 perc, 1 óra és 3 óra reagáltatás után -78°C -on, illetve 2 óra reagáltatás után 26°C -on

Az elvégzett kísérletsorozatunkkal az gyűrűs alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek (56a-45) képződésének lehetséges mechanizmusát is vizsgálni kívántuk. Az irodalomban található feltételezett mechanizmus analógiáját követve gyűrűs alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek két reakcióúton képződhetnek. Az egyik reakcióút szerint a klór-foszfóniumsó (54a) és mentol (45) reakciójában első lépésben egymással diasztereomer viszonyban lévő pentakoordinált intermedierek ((*R*) és (*S*)-65) képződnek, amelyek pszeudorotációval egymásba, illetve egyensúlyi folyamatokban a megfelelő alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerekké (56a-45) tudnak átalakulni. A több egyensúlyi folyamat miatt ebben az esetben az alkoxi-foszfóniumsók (56a-45) aránya időben változhat. A másik lehetséges reakcióút szerint a klór-foszfóniumsó (54a) és a (–)-mentol (45) reakciójában közvetlenül képződnek az alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek (56a-45), amelyek egymásba alakulására nincs lehetőség.

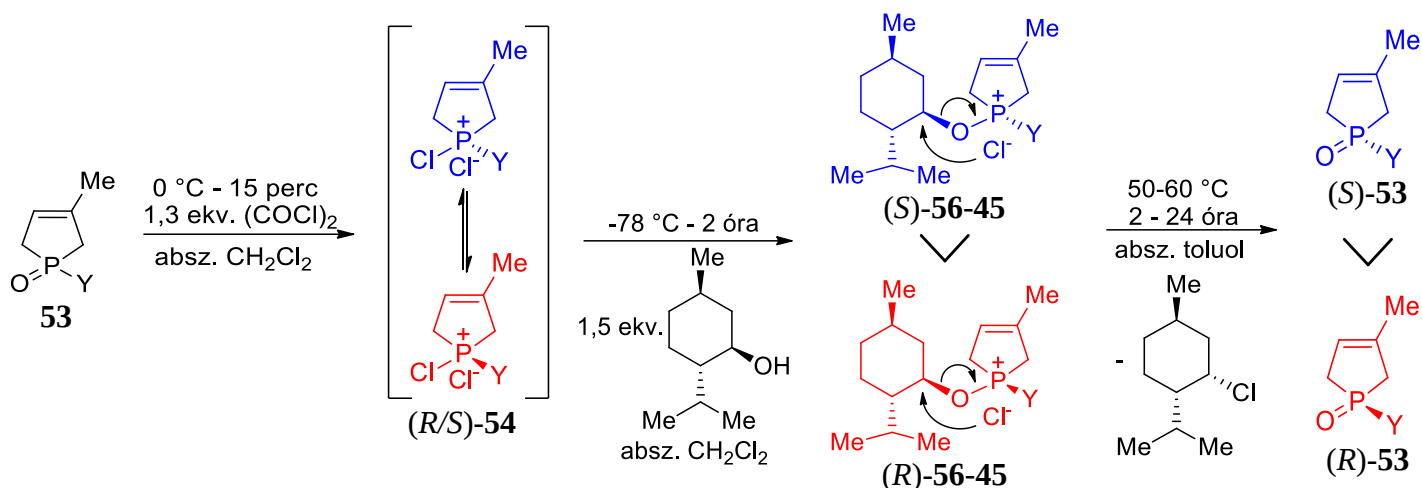


A reakcióelegyről különböző időpontokban készült ^{31}P NMR spektrumok (7. ábra) alapján megállapítható hogy 15 perc reakcióidő kialakult 21,0% diasztereoselektivitás sem a reakcióidő növelésével, sem a hőmérséklet emelésével nem változott a mérési hibahatáron belül. Emellett a ^{31}P NMR spektrumokon kizárólag az alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerekhez (56a-45) tartozó jelek figyelhetők meg. A megfelelő pentakkordinált intermedierekhez (66) tartozó jeleket egy esetben sem sikerült megfigyelni, amely vegyületek ^{31}P NMR eltolódása -30 és -60 ppm közé esik az irodalom szerint.^{115,121}

A kapott eredmények alapján feltételezzük, hogy a vizsgált reakcióban az alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek (56a-45) nem pentakoordinált intermediereken (67) keresztül alakulnak ki, és így az alkoxi-foszfóniumsó ((R) és (S) 56a-45) diasztereomerek a reakció során nem tudnak átalakulni egymásba. Ez lehet a magyarázata annak, hogy a reakció kezdetén megfigyelhető alkoxi-foszfóniumsó (56a-45) diasztereomertisztaság érték időben állandó, és így a reakció diasztereoselektivitása kinetikusan vagy termodinamikusan kontrollált körülmények között nem tud tovább változni.

3.6 Optikailag aktív 3-metil-3-foszfolén-oxidok (53*) előállítása alkoxi-foszfóniumsó (56) intermediereken keresztül

A fenil-3-foszfolén-oxid (53a) modellvegyületen végzett optimalizálási kísérletek után megkíséreltük más foszfolén-oxidok (53*) előállítását is optikailag aktív formában. A reakciókat a 3.5 alfejezetben bemutatott eljárás alapján végeztük királis segédreagensként (–)-mentolt (45) alkalmazva diklórmétán-toluol oldószerkeletben. Az alkil-származékok (53e, 53f, 53h, 53i) esetében az Arbuzov-reakció reakcióidejét 24 órára növeltük, mivel azt tapasztaltuk, hogy 2 óra után az alkoxi-foszfóniumsók (56a-45) átalakulása még nem volt 100 %-os. A különböző származékok (53a-i*) előállítása során kapott termelés és enantiomertisztaság értékeket az 3. táblázatban foglaltam össze.



3. táblázat Optikailag aktív 3-metil-3-foszfolén-oxidok (**53***) előállítása során kapott enantiomertisztaság és termelés értékek

Y	ee(%)	Termelés (%)
Ph (53a*)	21	85
Naft (53b)	racém	80
2-MeC ₆ H ₄ (53c)	racém	75
4-MeC ₆ H ₄ (53d*)	13	77
Et (53e)	racém	70
ⁱ Bu (53g)	racém	80
ⁿ Bu (53h)	racém	52
ⁱ Pent (53i)	racém	65

A 3. táblázatban található adatok alapján megállapíthatjuk, hogy a megfelelő foszfolén-oxidokat (**53***) 52-80% termeléssel állítottuk elő. A korábbi fejezetekben részletesen bemutatott fenil-származék (**53a***) mellett kizárólag csak a 4-metilfenil-származék (**53d***) esetén kaptunk nem racém összetételű terméket (ee: 13%). Az alkil-, naftil- és 4-metilfenil-származékok esetén feltehetően szterikus okokra visszavezethetően a megfelelő alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek 1:1 arányban képződnek, ami a reakció végén racém terméket eredményezett. Továbbiakban tervezzük a különböző foszfolén-oxid-származékok (**53**) esetében is más királis segédreagensek alkalmazását.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1 Alkalmazott analitikai módszerek és műszerek, illetve általános kísérleti körülmények

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

Az oszlopkromatográfiás elválasztások szilikagél adszorbens alkalmazásával történtek.

Az optikailag aktív 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidok (**53**) enantiomer-tisztaságának meghatározása királis állófázisú HPLC [Perkin Elmer Series 200 készülék, Kromasil® 5-Amycoat 250×2.6 mm ID kolonna, eluens: hexán : etanol = 85 : 15, hőmérséklet: 20 °C, 0,8 ml/perc áramlási sebesség, UV detektor $\lambda=254$ nm], illetve királis állófázisú GC [Agilent 4890D készülék, FID detektor, nitrogén vivőgáz, injektor hőmérséklet: 240 °C, detektor hőmérséklet: 300 °C, fejtőnyomás: 10-15 psi, 1:100 split arány; kolonna: Supelco BETADEx™ 120 (30 m×0,25 mm, 0,25 μm film)] alkalmazásával történt. A királis állófázisú HPLC, illetve GC mérések részletes paramétereit és adatait 4. és az 5. táblázatok tartalmazzák.

4. táblázat: Az 1-aril-3-metil-3-foszfolén-oxid (**53a-d**) enantiomerek retenciós idő értékei a HPLC méréssel végzett enantiomertisztaságának meghatározásához

	Enantiomer 1	Retenciós idő 1 (perc)	Enantiomer 2	Retenciós idő 2 (perc)
53a	(R)	11,4	(S)	13,1
53b*	(R)	11,6	(S)	13,7
53c	(R)	14,2	(S)	18,0
53d	(R)	13,6	(S)	15,5

* Az eluens hexán : izopropanol = 85 : 15 volt.

4. táblázat: GC paraméterek és retenciós idők az 1-alkil-3-metil-3-foszfolén-oxidok (**53d-i**) enantiomertisztaságának meghatározása során

	T ₀ (°C)	t ₀ (perc)	v ₁ (°C/perc)	T ₁ (°C)	t ₁ (perc)	v ₂ (°C/perc)	T _{végso} (°C)	Fejnyomás (psi)	Enantiomer 1	Retenciós idő 1 (perc)	Enantiomer 2	Retenciós idő 2 (perc)
53e	140	2	20	-	-	-	190	15	(R)	12,10	(S)	12,30
53f	140	2	20	-	-	-	190	15	(R)	13,90	(S)	14,20
53g	140	2	20	175	0	1	190	10	(R)	20,50	(S)	20,86
53h	140	2	1	-	-	-	190	15	(R)	25,30	(S)	25,80
53i	140	2	5	-	-	-	190	10	(R)	25,36	(S)	25,74

A 4.4-4.7 alfejezetekben leírt kísérleteket során bizonyos köztitermékek érzékenyek lehetnek nedvességre és oxigénre, ezért a reakciókat minden esetben nitrogén atmoszférában végeztük el, száraz Schlenk-típusú eszközökben. A reakciókhoz száraz, oxigénmentes oldószereket használtunk. Az NMR mérések során a mintákat száraz, oxigénmentes CDCl₃-ban oldottuk és nitrogén atmoszféra alatt mértük be az NMR csőbe.

4.2 1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidok (**53**) és reagensek előállítása

Az 1-fenil-,⁶ 1-naftil-,⁹³ 1-(2-metil-fenil)-,⁸ 1-(4-metil-fenil)-,⁸ 1-etil-,¹²² 1-propil-,⁷ 1-izobutil-,¹²³ 1-butil-⁷ és 1-izopentil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot¹²³ (**53a-i**) az irodalomban ismert módon állítottuk elő. Az oxalil-kloridot, LiBH₄-et (2M, THF), (-)-(1R,2S,5R)-mentolt (**45**), (+)-(R)-fenil-etanolt (**59**), (-)-(S)-2-metil-butanolt (**60**), (-)-(R)-benzil-mandelátot (**61**), (-)-(R,R)-TADDOL-t (**62**), (-)-(R,R)-spiro-TADDOL-t (**63**) és (+)-(R)-BINOL-t (**64**) vásároltuk (Aldrich Chemical Co).

4.3 1-Klór-1-szubsztitált-3-metil-3-foszfóléniumsó (54) előállítása NMR vizsgálathoz

Reprezentatív eljárás:

0,05 g (0,3 mmol) 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (53a) feloldottunk 0,75 ml oxigénmentesített száraz CDCl₃-ban, majd 0°C-on hozzácepegtettünk 5 perc alatt 0,03 ml (0,33 mmol) oxalil-kloridot. A beadagolás után 0°C-on 15 percig kevertettük a reakcióelegyet. Ezt követően mintát vettünk és azt egy száraz NMR csőbe mértük, majd az NMR méréseket azonnal elvégeztük. A ³¹P NMR mérések alapján megállapítottuk, hogy a reakció 100% konverzióval játszódott le.

Az 1-naftil-, 1-(2-metilfenil)-, 1-(4-metil-fenil)-, 1-etil-, 1-propil-, 1-but -, 1-izobutil-, 1-izopentil-3-metil-3-foszfóléniumsók (53a-i) előállítását és jellemzését is a reprezentatív eljárás szerint végeztük.

1-Klór-1-fenil-3-metil-3-foszfóléniumsó (54a): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,95 (s, 3H, C₃-CH₃), 4,10-4,13 (m, 4H, CH₂PCH₂), 5,76 (d, J=39,5, 1H, CH=), 7,60-7,65 (m, 2H, Ar-H), 7,71 (t, J=6,6, 1H, Ar-H), 8,30 (dd, J=15,3 és 7,3, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,6 (³J_{P-C}=12,9, C₃-CH₃), 37,3 (¹J_{P-C}=51,2, C₅),^a 39,9 (¹J_{P-C}=54,6, C₂),^a 119,3 (²J_{P-C}=7,6, C₄), 120,2 (¹J_{P-C}=84,0, C₁'), 130,2 (³J_{P-C}=15,0, C₃'),^b 132,4 (³J_{P-C}=13,5, C₂'),^b 136,1 (⁴J_{P-C}=3,0, C₄'), 136,7 (²J_{P-C}=13,3, C₃),^{a,b} egyenként felcserélhetőek; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 92,5.

1-Klór-1-naftil-3-metil-3-foszfóléniumsó (54b): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,98 (s, 3H, C₃-CH₃), 4,08-4,24 (m, 4H, CH₂PCH₂), 5,82 (d, J=39,5, 1H, CH=), 7,60-7,69 (m, 2H, Ar-H), 7,78-7,83 (m, 1H, Ar-H), 7,92-8,01 (m, 2H, Ar-H), 8,24 (d, J=7,9, 1H, Ar-H), 8,56 (dd, J=18,8 és 7,0, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,6 (³J_{P-C}=13,0, C₃-CH₃), 38,5 (¹J_{P-C}=52,4, C₅),^a 41,2 (¹J_{P-C}=56,1, C₂),^a 116,8 (¹J_{P-C}=82,9, C₁'), 119,3 (²J_{P-C}=7,5, C₄), 124,0 (²J_{P-C}=7,9, C₈'), 125,8 (³J_{P-C}=17,1, C₃'), 128,2 (C₆'),^b 130,4 (C₇'),^b 130,7 (²J_{P-C}=12,0, C₉'),^c 130,6 (C₅'),^b 133,6 (²J_{P-C}=10,7, C₃), 136,5 (²J_{P-C}=13,2, C₂'), 136,6 (²J_{P-C}=14,6, C₁₀'),^c 138,3 (⁴J_{P-C}=2,3, C₄'),^{a,b,c} egyenként felcserélhetőek; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 89,4.

1-Klór-1-(2-metilfenil)-3-metil-3-foszfóléniumsó (54c): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,06 (s, 3H, C₃-CH₃), 2,70 (s, 3H, Ar-CH₃), 4,05-4,25 (m, 4H, CH₂PCH₂), 5,86 (d, J=41,4, 1H, CH=), 7,44-7,65 (m, 3H, Ar-H), 7,96-8,05 (m, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,6 (³J_{P-C}=13,6, C₃-CH₃), 21,7 (³J_{P-C}=6,7, C₂'-CH₃), 40,9 (¹J_{P-C}=56,9, C₅),^a 43,7 (¹J_{P-C}=61,0, C₂),^a 118,9 (²J_{P-C}=7,0, C₄), 124,2 (¹J_{P-C}=88,5, C₁'), 127,5 (³J_{P-C}=15,8, C₅'),^b 132,3 (³J_{P-C}=14,4, C₃'),^b 132,4 (²J_{P-C}=13,1, C₆'),^b 135,7 (⁴J_{P-C}=2,3, C₄'), 135,9 (²J_{P-C}=13,0, C₃), 140,2 (²J_{P-C}=11,3, C₂'),^{a,b} egyenként felcserélhetőek; ³¹P NMR (CDCl₃) δ 74,3.

1-Klór-1-(4-metilfenil)-3-metil-3-foszfoleniumsó (**54d**): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,94 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2,36 (s, 3H, Ar-CH_3), 4,04-4,08 (m, 4H, CH_2PCH_2), 5,75 (d, $J=38,8$, 1H, CH=), 7,43 (dd, $J=7,5$ és $4,3$, 2H, Ar-H), 8,17 (dd, $J=15,2$ és $7,6$, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19,4 ($^3J_{\text{P-C}}=12,7$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 21,9 ($\text{C}_4'\text{-CH}_3$), 36,4 ($^1J_{\text{P-C}}=49,9$, C_5),^a 39,1 ($^1J_{\text{P-C}}=53,1$, C_2),^a 115,4 ($^1J_{\text{P-C}}=83,5$, C_1'), 119,3 ($^2J_{\text{P-C}}=7,8$, C_4), 131,0 ($^3J_{\text{P-C}}=15,3$, C_3'),^b 132,6 ($^2J_{\text{P-C}}=14,0$, C_2'),^b 136,7 ($^2J_{\text{P-C}}=13,3$, C_3), 148,2 ($^4J_{\text{P-C}}=3,2$, C_4'),^{a,b} egyenként felcserélhetőek; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 96,5.

1-Klór-1-etil-3-metil-3-foszfoleniumsó (**54e**): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37-1,45 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,88 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 3,52-3,70 (m, 6H, $\text{P}(\text{CH}_2)_3$), 5,65 (d, $J=37,2$, 1H, CH=); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 6,9 ($^2J_{\text{P-C}}=7,1$, C_2'), 19,4 ($^3J_{\text{P-C}}=12,2$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 23,4 ($^1J_{\text{P-C}}=37,3$, C_1'), 35,1 ($^1J_{\text{P-C}}=45,6$, C_5),^a 38,1 ($^1J_{\text{P-C}}=49,2$, C_2),^a 119,3 ($^2J_{\text{P-C}}=5,8$, C_4), 136,5 ($^2J_{\text{P-C}}=11,2$, C_3),^a felcserélhető; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 120,2.

1-Klór-1-propil-3-metil-3-foszfoleniumsó (**54f**): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,13 (t, $J=6,9$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,78-1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,91 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 3,26 (q, $J=9,4$, 2H, PCH_2) 3,62-3,66 (m, 4H, CH_2PCH_2), 5,67 (d, $J=37,3$, 1H, CH=); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,6 ($^3J_{\text{P-C}}=18,4$, C_3'), 16,5 ($^2J_{\text{P-C}}=6,0$, C_2'), 19,2 ($^3J_{\text{P-C}}=12,1$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 29,8 ($^1J_{\text{P-C}}=34,9$, C_1'), 35,0 ($^1J_{\text{P-C}}=44,7$, C_5),^a 37,9 ($^1J_{\text{P-C}}=48,2$, C_2),^a 119,3 ($^2J_{\text{P-C}}=6,1$, C_4), 136,6 ($^2J_{\text{P-C}}=11,4$, C_3),^a felcserélhető; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 117,2.

1-Klór-1-butil-3-metil-3-foszfoleniumsó (**54g**): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,99 (t, $J=7,1$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,54-1,66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,76-1,85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,98 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 3,38-3,47 (m, 2H, PCH_2) 3,65-3,80 (m, 4H, CH_2PCH_2), 5,74 (d, $J=37,3$, 1H, CH=); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,5 (C_4'), 19,5 ($^3J_{\text{P-C}}=12,2$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 23,3 ($^3J_{\text{P-C}}=17,9$, C_3'), 24,6 ($^2J_{\text{P-C}}=6,3$, C_2'), 28,3 ($^1J_{\text{P-C}}=35,2$, C_1'), 35,4 ($^1J_{\text{P-C}}=44,9$, C_5),^a 38,3 ($^1J_{\text{P-C}}=48,4$, C_2),^a 119,4 ($^2J_{\text{P-C}}=5,9$, C_4), 136,7 ($^2J_{\text{P-C}}=11,2$, C_3),^a felcserélhető; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 118,5.

1-klór-1-izobutil-3-metil-3-foszfoleniumsó (**54h**): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J=6,2$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,87 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2,22-2,34 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,53-3,59 (m, 2H, PCH_2) 3,65-3,80 (m, 4H, CH_2PCH_2), 5,64 (d, $J=37,2$, 1H, CH=); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19,3 ($^3J_{\text{P-C}}=12,2$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 23,1 ($^3J_{\text{P-C}}=12,1$, C_3' és C_4'), 25,0 ($^2J_{\text{P-C}}=6,7$, C_2'), 37,2 ($^1J_{\text{P-C}}=46,2$, C_5),^a 37,3 ($^1J_{\text{P-C}}=33,1$, C_1'), 40,2 ($^1J_{\text{P-C}}=49,0$, C_2),^a 119,2 ($^2J_{\text{P-C}}=5,1$, C_4), 136,3 ($^2J_{\text{P-C}}=10,6$, C_3),^a felcserélhető; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 114,2.

1-Klór-1-izopentil-3-metil-3-foszfoléniumsó (**54i**): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,99 (d, $J=5,1$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,70-1,84 (m, 3H, CH_2CH és $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,99 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 3,52-3,81 (m, 6H, $\text{P}(\text{CH}_2)_3$), 5,74 (d, $J=37,2$, 1H, CH=); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19,6 ($^3J_{\text{P-C}}=12,2$, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 22,0 (C_4' és C_5'), 27,5 ($^1J_{\text{P-C}}=35,6$, C_1'), 28,7 ($^3J_{\text{P-C}}=17,8$, C_3'), 30,9 ($^2J_{\text{P-C}}=6,5$, C_2'), 35,9 ($^1J_{\text{P-C}}=45,5$, C_5),^a 38,6 ($^1J_{\text{P-C}}=48,6$, C_2),^a 119,3 ($^2J_{\text{P-C}}=5,6$, C_4), 136,5 ($^2J_{\text{P-C}}=11,0$, C_3),^a felcserélhető; ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 118,6.

4.4 1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-boránok (**55**) előállítása

Reprezentatív eljárás:

0,23 g (1,2 mmol) 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**53a**) és 3 ml száraz diklórmetán oldatához 0,11 ml (1,3 mmol) oxalil-kloridot csepegtettünk 0°C-on 5 perc alatt és 15 percig 0°C-on kevertettük a reakcióelegyet. Ezután 0,66 ml (1,3 mmol) LiBH_4 tetrahidrofuránban készült oldatát (2M) csepegtettünk be 5 perc alatt és a reakcióelegyet 26°C-on 24 órát kevertettük. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk. Ezt követően 2 ml diklórmetánt és 2 ml vizet adtunk hozzá és a fázisokat elválasztottuk. A vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 -tal szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, hexán : diklórmetán 2:1) 0,19 g (85 %) 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-boránt (**55a**) kaptunk (1. táblázat, 1. kísérlet).

1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-boránok (**55a-i**) előállítását a reprezentatív eljárás szerint végeztük. A kapott eredmények és a vegyületek jellemezése az 1. és az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat: 1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-boránok (55a-i) termelés értékei, ³¹P NMR és HRMS értékei

Sorsz.	Y	Termelés (%)	³¹ P NMR δ	³¹ P NMR δ [lit]	[M+Na] ⁺ mért	[M+Na] ⁺ számított*
1	Ph (55a)	85	28,4	28,4 ¹²⁴	213,0975	213,0980
2	Naft (55b)	83	26,4	26,4 ¹²⁵	263,1140	263,1137
3	2-MeC ₆ H ₄ (55c)	80	29,4	29,4 ¹²⁵	227,1139	227,1137
4	4-MeC ₆ H ₄ (55d)	80	27,5	27,5 ¹²⁵	227,1138	227,1137
5	Et (55e)	75	35,3	35,2 ¹²⁶	165,0981	165,0980
6	ⁿ Pr (55f)	58	32,6	32,6 ¹²⁷	179,1139	179,1137
7	ⁱ Bu (55g)	79	31,3	32,9 ¹²⁶	193,1296	193,1293
8	ⁿ Bu (55h)	80	32,9	31,3 ¹²⁶	193,1296	193,1293
9	ⁱ Pent (55i)	76	33,2	33,3 ¹²⁶	207,1452	207,1450

* A ¹¹B izotópra számítva.

4.5 1-Fenil-3-metil-2-foszfolén-borán (58) előállítása

0,23 g (1,2 mmol) 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (53a) és 3 ml száraz diklórmetán oldatához 0,11 ml (1,3 mmol) oxalil-kloridot csepegtettünk 5 perc alatt 0°C-on. Ezt követően a reakcióelegyet 3 napig 26°C-on kevertettük. Ezután 0,66 ml (1,3 mmol) LiBH₄ tetrahidrofuranban készült oldatát (2 M) csepegtettünk a reakcióelegyhez és 26°C-on 24 órát kevertettük. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk. Ezt követően 2 ml diklórmetánt és 2 ml vizet adtunk hozzá és a fázisokat elválasztottuk. A vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-tal szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, hexán : diklórmetán 2:1) 0,09 g (40 %) 1-fenil-3-metil-2-foszfolén-boránt (58) kaptunk. ³¹P NMR (CDCl₃) δ 45,3 (széles); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20,4 (³J_{P-C} = 13,0, C₃-CH₃), 25,1 (¹J_{P-C} = 39,0, C₅), 37,4 (C₄), 116,4 (¹J_{P-C} = 56,6, C₂), 128,8 (³J_{P-C} = 9,7, C₃'), * 131,4 (⁴J_{P-C} = 2,4, C₄'), 131,6 (¹J_{P-C} = 47,0, C₁'), 131,8 (²J_{P-C} = 9,8, C₂'), * 161,7 (²J_{P-C} = 10,6, C₂) *felcserélhető; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,59-1,28 (m, 3H, BH₃), 2,05 (bs, 3H, C₃-CH₃), 2,10-2,18 (m, 1H) és 2,32-2,38 (m, 1H) C(5)H₂, * 2,72-2,84 (m, 2H, C(4)H₂), * 5,71 (dd, J = 1,4, J = 31,9, 1H, CH=), 7,41-7,49 (m, 3H, Ar-H), 7,65-7,69 (m, 2H, Ar-H); HRMS [M+H]⁺ mért = 213,0983, C₁₁H₁₆PBNa számított 213,0980 a ¹¹B izotópra.

4.6 Az 1-fenil- és 1-butil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (53a és 53h) resolválása mentollal

0,1 g (0,5 mmol) 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxidot (53a) kimértem és hozzáadta 0,08 g (0,5 mmol) mentolt. Ezután 50 °C-ra melegítettem az elegyet, majd hagytam szobahőmérsékletűre hűlni és 1 hétig állni hagytuk. Ezt követően lehűtöttük az elegyet 0 °C-ra. Ezt követően se tapasztaltunk kristályosodást, így nem végeztünk vele további műveletet.

A resolválást elvégeztem 0,1 g (0,5 mmol) 1-butil-3-metil-3-foszfólén-1-oxidból (53h) kiindulva is a fent leírtak szerint.

4.7 Optikailag aktív 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfólén-oxid (53*) előállítása

Reprezentatív eljárás:

0,23 g (1,2 mmol) 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-1-oxid (53a) és 3 ml száraz diklórmetán oldatához 0,12 ml (1,3 mmol) oxalil-kloridot csepegtettünk 0°C-on 5 perc alatt és 15 percig 0°C-on kevertettük a reakcióelegyet. Ezt követően a reakcióelegyet szárazjeges acetonnal -78°C-ra hűtöttük és 5 perc alatt becsepegtettük 0,28 g (1,8 mmol) mentol 3 ml száraz diklórmetánban készült oldatát, és a reakcióelegyet -78°C-on 2 órát kevertettük. Ezt követően 3 ml száraz toluolt adtam a reakcióelegyhez, és azt 50-60°C-os olajfürdővel 2 órán keresztül melegítettem. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk. Ezt követően 2 ml diklórmetánt és 2 ml vizet adtunk hozzá és a fázisokat elválasztottuk. A vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-tal szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (szilikagél, etil-acetát:metanol 9:1) 0,19 g (85 %) optikailag aktív 1-fenil-3-metil-3-foszfólén-oxidot (53a*) kaptunk (2. táblázat, 1. kísérlet).

A reprezentatív eljárással előállított alkoxi-foszfóniumsó diasztereomerek (56) diasztereomertisztaságának meghatározását úgy végeztem, hogy a -78°C-on végzett reakcióelegyből a megadott időpontban mintát vettem, azt 0°C-os vízfürdőben bepároltam. Ezt követően a kapott olajszerű termékhez száraz CDCl₃-t adtam és a mintát egy száraz NMR csőbe mértük, majd az ³¹P NMR méréseket azonnal elvégeztük. Az egyes mintavételek időpontját és az eredményeket a 7. ábra tartalmazza.

A 3.5.1 alfejezetben bemutatott oldószer optimalizálási kísérleteket is a reprezentatív eljárás szerint végeztem, úgy hogy az egyes reakciólépésekhez alkalmazott oldószert a 2. táblázatban bemutatott oldószerekre cseréltem.

A 3.5.2 alfejezetben bemutatott különböző királis segédreagensekkel elvégzett kísérletek esetében is a reprezentatív eljárás szerint jártam el, úgy hogy az a (-)-mentolt 6. ábrán bemutatott vegyületekre cseréltem.

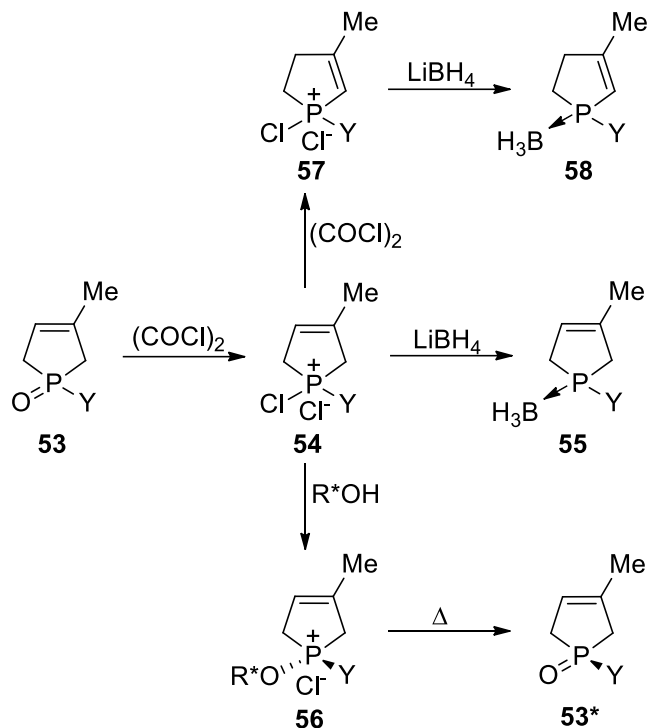
A 3.6 alfejezetben bemutatott optikailag aktív 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidok (53a-e, g-i) előállítását is a reprezentatív eljárás szerint végeztem.

6. táblázat: 1-Szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (53a-e, g-i) termelés értékei és ^{31}P NMR adatai

Sorsz.	Y	Termelés (%)	^{31}P NMR δ	^{31}P NMR δ [lit]
1	Ph (53a)	85	57,3	55,4 ⁶
2	Naft (53b)	77	57,5	56,6 ⁹³
3	2-MeC ₆ H ₄ (53c)	80	58,9	59,2 ⁸
4	4-MeC ₆ H ₄ (53d)	75	62,0	61,7 ⁸
5	Et (53e)	70	76,5	78,4 ¹²²
6	ⁱ Bu (53g)	80	67,9	68,4 ¹²³
7	ⁿ Bu (53g)	52	70,8	70,5 ⁷
8	ⁱ Pent (53i)	65	70,0	70,1 ¹²³

5. Összefoglalás

TDK munkám során gyűrűs klór-foszfóniumsó (54) intermediereken keresztül foszfolén-boránok (55) és optikailag aktív foszfolén-oxidok (53*) előállítását végeztük el.



Y = Ph (a), Naft (b), 4-MeC₆H₄ (c), 2-MeC₆H₄ (d), Et (e), ⁿPr (f), ⁱBu (g),
ⁿBu (h), ⁱPent (i)

Először 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidokból (53) kiindulva oxalil-kloriddal előállítottuk a gyűrűs klór-foszfóniumsókat (54), amelyek szerkezetét ³¹P, ¹³C és ¹H NMR segítségével több származék esetén is elsőként sikerült jellemezni.

TDK munkám során tovább optimalizáltuk a gyűrűs klór-foszfóniumsók (54) és LiBH_4 reakcióját, és így aril- és alkil-3-foszfolén-boránokat (55a-i) állítottam elő közepes és jó termeléssel. A 3-foszfolén-boránok (55a-i) szerkezetét ³¹P NMR és HRMS segítségével azonosítottuk. Ez a reakció a 3-foszfolén-oxidok (53) deoxigénezésének és borán-komplexbépzésének újszerű eljárása, amellyel elkerülhető a P=O kötés deoxigénezéséhez elterjedten alkalmazott szilánok használata.

A gyűrűs klór-foszfóniumsók (54) kettőskötésének izomerizációs reakcióját kihasználva fenil-3-foszfolén-oxidból (53a) kiindulva előállítottuk a fenil-2-foszfolén-boránt (58), ami a 2-foszfolén-boránok újszerű szintézise.

Ezt követően optikailag aktív foszfolén-oxid (53*) előállítását valósítottuk meg alkoxi-foszfóniumsó (56) intermediereken keresztül. Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxidot (53a)

tekintettük modellvegyületnek és a reakciókörülmények optimalizálását ezen a vegyületen végeztük el. Először a reakció ideális oldószerét határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy a legmagasabb enantiomertisztaságot diklórmétán és toluol oldószerkeletben lehet elérni.

Ezután az optimális királis segédreagenst kívántuk megtalálni. Megállapítottuk, hogy (R,R)-TADDOL (**62**), (R,R)-spiro-TADDOL (**63**), (S)-2-metilbutanol (**60**) és (R)-BINOL (**64**) alkalmazása esetén racém fenil-3-foszfólen-oxidot (**53a**) kapjuk termékként. Az (1R,2S,5R)-mentollal (**45**), az (R)-fenil-etanollal (**59**), illetve az (R)-benzil-mandeláttal (**61**) nem racém foszfólen-oxidot (**53a***) sikerült előállítani, és a legmagasabb enantiomertisztaságot mentol (**45**) alkalmazásával sikerült elérni.

Ezt követően célunk volt az alkoxi-foszfóniumsó (**56**) képződését vizsgálni az idő függvényében. Megállapítottuk, hogy az alkoxi-foszfóniumsó (**56**) diasztereomertisztasága az általunk vizsgált időpontokban nem változik. Emellett megfigyeltük, hogy az alkoxi-foszfóniumsók képződése során kapott diasztereomertisztaság jó egyezést mutat az Arbuzov-reakció után kapott 3-foszfólen-oxid enantiomertisztaságával.

Végül az optimálisnak talált reakciókörülményekkel megkíséreltük számos optikailag aktív aril- és alkil-foszfólen-oxid (**53a-e**, **g-i**) előállítását. Kísérleteink során a fenil- és (4-metilfenil)-foszfólen-oxidot állítottuk elő 21% és 13% enantiomertisztasággal. Azonban az alkil- (**53e**, **g-i**), illetve naftil- és (2-metilfenil)-foszfólen-oxid (**53b** és **c**) esetében racém terméket kaptunk. (**53**).

A munkám összefoglalásaként elmondható, hogy az irodalomban ismertetett újszerű deoxigénezési és reszolvási módszereket eredményesen terjesztettük ki P-heterociklusos származékokra és így 2- és 3-foszfólen-boránok (**55** és **58**) és optikailag aktív foszfólen-oxidok (**53***) előállítását valósítottuk meg. Az optikailag aktív foszfólen-oxidok (**53***) újszerű előállításának az az előnye, hogy a klór-foszfóniumsó intermedierek a reakciókörülmények között spontán racemizálnak, ezáltal egy dinamikus reszolvási eljárást valósítottunk meg, amellyel a kiindulási anyag teljes mennyisége optikailag aktív terméké alakítható, szemben a reszolvási esetben maximálisan kapható 50% termeléssel.

Az munkám során előállított foszfólen-boránok (**55**), illetve foszfólen-oxidok (**53**) védett foszfinként értékes vegyületek, ugyanis a megfelelő gyűrűs P(III)-vegyületek ligandumok lehetnek homogén fázisú katalitikus reakciókban.

6. Irodalomjegyzék

- (1) McCormack, W. B. *US Pat.* **1953**, 2663736 és 2663737.
- (2) Quin, L. D. *The Heterocyclic Chemistry of Phosphorus* **1981**, 381.
- (3) Barton, D.; Ollis, D. W.: *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamen Press: Oxford ed., 1979. pp. 1293.
- (4) Hasseroth, U.; Hunger, K.; Korte, F. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1563-1575.
- (5) Quin, L. D.; Belmont, S. E.; Mathey, F.; Charrier, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1986**, 629-633.
- (6) Quin, L. D.; Gratz, J. P.; Barket, T. P. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1034-1041.
- (7) Keglevich, G.; Petneházy, I.; Miklós, P.; Almásy, A.; Tóth, G.; Tőke, L.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3983-3986.
- (8) Keglevich, G.; Szelke, H.; Bálint, A.; Imre, T.; Ludányi, K.; Nagy, Z.; Hanusz, M.; Simon, K.; Harmat, V.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 443-451.
- (9) Keglevich, G.; Brlik, J.; Janke, F.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **1990**, 1, 419-424.
- (10) Szewczyk, J.; Lloyd, J. R.; Quin, L. D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1984**, 21, 155-160.
- (11) Quin, L. D.; Szewczyk, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1984**, 21, 161-170.
- (12) Keglevich, G. *Magy. Kém. Lapja* **1998**, 53, 385.
- (13) Trippett, S. *Quarterly Reviews, Chemical Society* **1963**, 17, 406-440.
- (14) Campbell, I. G. M.; Way, J. K. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2133-2144.
- (15) Imamoto, T.; Takeyama, T.; Kusumoto, T. *Chem. Lett.* **1985**, 14, 1491-1492.
- (16) Gilheany, D. G.; Mitchell, C. M.: *Preparation of phosphines*; Wiley-Interscience: Chicester, 1990; Vol. 1. pp. 152.
- (17) Edmundson, R. S.: *Chemical properties and reactions of phosphine chalcogenids*; Wiley-Interscience: Chicester, 1992; Vol. 2. pp. 288.
- (18) Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1375.
- (19) Schiemenz, G. P.; H.U., S. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 1883.
- (20) Märkl, G.; Merkl, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5865.
- (21) Keglevich, G.; Bagi, P.; Bálint, E.; Körtvélyesi, T.; Nova Science Publishers: New York, 2013. pp. 83.
- (22) Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2013**.
- (23) Egan, W.; Chauviere, G.; Mislow, K.; Clark, R. T.; Marsi, K. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 733.
- (24) Myers, D. K.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1285.
- (25) Marsi, K. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 265-267.
- (26) Märkl, G.; Potthast, R. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 1755.
- (27) Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 625-628.
- (28) Berthod, M.; Favre-Réguillon, A.; Mohamad, J.; Mignani, G.; Docherty, G.; Lemaire, M. *Synlett* **2007**, 1545.
- (29) Petit, C.; Favre-Reguillon, A.; Albela, B. I.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Organometallics* **2009**, 28, 6379-6382.
- (30) Keglevich, G.; Kovács, T. *Curr. Green Chem.* **2014**, 1, 182-188.
- (31) Horner, L.; Fuchs, H.; Winkler, H.; Rapp, A. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 965-967.
- (32) Horner, L.; Winkler, H.; Rapp, A.; Mentrup, A.; Hoffmann, H.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 2, 161.
- (33) Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 175.
- (34) Horner, L.; Mentrup, A. *Justus Liebigs Annalen Chem.* **1961**, 646, 65.
- (35) Horner, L.; Schedlbauer, F.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1421.
- (36) Grayson, M.; Keough, P. T.; Johnson, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4803.

- (37) Grayson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 79.
- (38) Hellmann, H.; Bader, J.; Birkner, H.; Schumacher, O. *Justus Liebigs Annalen Chem.* **1962**, 49, 659.
- (39) Hellmann, H.; Schumacher, O. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 211.
- (40) Hoffmann, H. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 77.
- (41) Trippett, S. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2813.
- (42) Shutt, J.; Trippett, S. *J. Chem. Soc. C. Org.* **1969**, 2038.
- (43) Wittig, G.; Cristau, H. J.; Braun, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 700.
- (44) Horner, L.; Jordan, M. *Phosphorus* **1980**, 8, 215.
- (45) Fenton, G. F.; Hey, L.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1933**, 989-991.
- (46) Gough, S. T. D.; Trippett, S. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4263.
- (47) Quin, L. D.; Humphrey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3795-3796.
- (48) Quin, L. D.; Mathewes, D. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 836.
- (49) Quin, L. D.; Peters, J. A.; Griffin, C. E.; Gordon, M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5.
- (50) Quin, L. D.; Peters, J. A.; Gratz, J. P.; Montgomery, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 2187.
- (51) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5301-5303.
- (52) Staubitz, A.; Robertson, A. P. M.; Sloan, M. E.; Manners, I. *Chemical Reviews* **2010**, 110, 4023-4078.
- (53) Keglevich, G.; Fekete, M.; Chuluunbaatar, T.; Dobó, A.; Harmat, V.; Tőke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4451-4455.
- (54) Grabulosa, A.: *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010.
- (55) Brunel, J. M.; Faure, B.; Maffei, M. *Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 665-698.
- (56) Ohff, M.; Holz, J.; Quirnbach, M.; Börner, A. *Synthesis* **1998**, 1391-1415.
- (57) Carboni, B.; Monnier, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197-1248.
- (58) Kerényi, A. P-Heterociklusos ligandumok és Pt(II)-komplexeik előállítás, szerkezetazonosítása, PhD értekezés, Budasti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem 2009.
- (59) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244-5252.
- (60) Keglevich, G.; A.-C., G.; J.-M., D. *Heteroatom Chem.* **2001**, 12, 161.
- (61) Stankevič, M.; Pietrusiewicz, K. M. *Synlett* **2003**, 2003, 1012.
- (62) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 817-819.
- (63) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10040-10042.
- (64) Byrne, P. A.; Rajendran, K. V.; Muldoon, J.; Gilheany, D. G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3531-3537
- (65) Byrne, P. A.; Rajendran, K. V.; Muldoon, J.; Gilheany, D. G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 10, 3531-3537
- (66) Kenny, N. P.; Rajendran, K. V.; Jennings, E. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 14210-14214.
- (67) Jennings, E. V.; Nikitin, K.; Ortin, Y.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16217-16226.
- (68) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Comm.* **1968**, 1445-1446.
- (69) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 942.
- (70) Newman, P.: *In Optical Resolution Procedures for Chiral Compounds 1-3*; Optical Resolutions Information Center: New York, 1978-1984.
- (71) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H.: *Enantiomers, racemates, and resolutions*; Wiley: New York, 1981.
- (72) Sheldon, R. A.: *Chirality technology*; Marcel Dekker: New York, 1993.

- (73) Ács, M.; Fogassy, E.; Kassai, C.; Kozma, D.; Nógrádi, M.: *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*; Kozma ed., CRC press: Boca Raton, 2002.
- (74) Pastour, L. C. R. *Séances Acad. Sci.* **1848**, 26, 535-538.
- (75) Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3011-3030.
- (76) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 947-959.
- (77) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19, 519-536.
- (78) Campbell, I. G. M.; Way, J. K. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2133-2141.
- (79) Pakulski, Z.; Demchuk, O.; Frelek, J.; Luboradzki, R.; Pietrusiewicz, K. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 3913-3918.
- (80) Ostrogovich, G.; Kereki, F. *Angew. Chem.* **1971**, 83, 496-497.
- (81) Kumli, K. F.; E., M. W.; Vander Werf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 248-249.
- (82) Berlin, K. D.; Chen, C.-H. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2791-2794.
- (83) Gurusamy, N.; Berlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3114-3119.
- (84) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629-635.
- (85) Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* **1911**, 44, 356-359.
- (86) Meisenheimer, J.; Casper, J.; Höring, M.; Lauter, W.; Lichtenstadt, L.; Samuel, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 449, 213-248.
- (87) Hamada, Y.; Matsuura, F.; Oku, M.; Hatano, K.; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8961-8964.
- (88) de Paule, S. D.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823-826.
- (89) de Paule, S. D.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941.
- (90) Imamoto, T.; Crépy, K. V. L.; Katagiri, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15, 2213-2218.
- (91) Liu, D.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 646-649.
- (92) Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 2599-2602.
- (93) Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18, 2965-2972.
- (94) Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 110-113.
- (95) Ujj, V.; Bagi, P.; Schindler, J.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2010**, 22, 699-705.
- (96) Mravik, A.; Böcskei, Z.; Katona, Z.; Markovits, I.; Fogassy, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1534-1536.
- (97) Mravik, A.; Böcskei, Z.; Simon, K.; Elekes, F.; Izsaki, Z. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1621-1627.
- (98) Mravik, A.; Böcskei, Z.; Katona, Z.; Markovits, I.; Pokol, G.; Menyhárd, D. K.; Fogassy, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1983-1984.
- (99) Ujj, V.; Schindler, J.; Novák, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19, 1973-1977.
- (100) Grabulosa, A.; Granell, J.; Muller, G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 25-90.
- (101) Nudelman, A.; Gram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3869.
- (102) Korpium, O.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4784.
- (103) Korpium, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4842.
- (104) Horner, L.; Schlotthauer, B. *Phosphorus, Sulfur* **1978**, 4, 155.

- (105) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952.
- (106) Oshiki, T.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3975.
- (107) Koide, Y.; Sakamoto, A.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3375.
- (108) Oshiki, T.; Hikosaka, T.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3371.
- (109) Imamoto, T.; Hoshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244.
- (110) Carey, J. V.; Barker, M. D.; Brown, J. M.; Russell, M. J. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1993**, 1, 831.
- (111) Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6357.
- (112) Corey, E. J.; Chen, Z.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11000.
- (113) Rippert, A. J.; Linden, A.; Hansen, H. *Helv. Chem. Acta* **2000**, 83, 311.
- (114) Bergin, E.; O'Connor, C. T.; Robinson, S. B.; McGarrigle, E. M.; O'Mahony, C. P.; Gilheany, D. G. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 9566-9567.
- (115) Carr, D. J.; Kudavalki, J. S.; Dunne, K. S.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10500-10505.
- (116) Rajendran, K. V.; Kennedy, L.; Gilheany, D. G. *Eur. J. Org. Chem* **2010**, 2010, 5642-5649.
- (117) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10040-10042.
- (118) Rajendran, K. V.; Kudavalki, J. S.; Dunne, K. S.; Gilheany, D. G. *Eur. J. Org. Chem* **2012**, 2012, 2720-2723.
- (119) Nikitin, K.; Rajendran, K. V.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *Angew. Chem.* **2014**, 53.
- (120) Herbay, R. Foszfólién-oxidok deoxigénezése foszfóniumsó intermedierekkel, TDK dolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2013.
- (121) Godfrey, S. M.; McAuliffe, C. A.; Pritchard, R. G.; Sheffield, J. M. *Chem. Commun.* **1998**, 921-922.
- (122) Keglevich, G.; Tőke, L.; Lovász, C.; Újszászy, K.; Szalontai, G. *Heteroatom Chem* **1994**, 5, 395-401.
- (123) Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Organomet. Chem.* **2014**, 751, 306.
- (124) Keglevich, G.; Újszászy, K.; Szöllosy, Á.; Ludányi, K.; Tőke, L. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 516, 139-145.
- (125) Bagi, P.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014**, 18, 1529-1538.
- (126) Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 751, 306-313.
- (127) Keglevich, G.; Bagi, P.; Szöllosy, Á.; Körtvélyesi, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3557-3563.