

P-Heterociklusok resolválása borkősav-származékokkal¹

UJJ Viktória,^{a,b,*} CZUGLER Mátyás,^c SCHINDLER József,^b FOGASSY Elemér^a és

KEGLEVICH György^a

^aBME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

^bMTA, BME, Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

^cMTA, Kémiai Kutatóközpont, Pusztaszeri út 59-67, 1025 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A P-aszimmetria-centrumot tartalmazó foszforvegyületeket elsősorban aszimmetrikus szintézisekben alkalmazzák homogén katalitikus reakciók katalizátorainak ligandumaként, de ismert néhány gyógyszerként történő felhasználás is.² Királis foszfinok előállítására, a foszfin-oxidok resolválása, majd az így kapott enantiomerek deoxigénezése még előnyösebb eljárás, mint az enantioszelektív szintézis.³ Annak ellenére, hogy a P-királis szerves vegyületek nem találhatók meg enantiomertiszta formában a természetben és előállításuk is nehézkes, az elmúlt évtizedekben rendkívüli módon fejlődött ez a diszciplína, ami nagyrészt más tudományterületek, mint pl. az aszimmetrikus szintézisek és a homogén katalízis fejlődésének köszönhető.⁴

Az irodalomban számos módszert találunk P-aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek resolválására diasztereomer só, molekulakomplex, fémkomplex vagy kovalens diasztereomer képzésen keresztül, továbbá kromatográfiás elválasztásra és kinetikus resolválásra is.⁵ Az eddig leírt eljárások, csak egyedi megoldásokat ismertettek, illetve az alkalmazott királis ágensek magas ára miatt igen költségesek.

A természetes (+)-(2*R*,3*R*)-borkősav (TA) illetve származékai a legelterjedtebben alkalmazott királis reagensek. Racém bázisok százait resolválták borkősavval és *O*-acilezett származékaival a (-)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-dibenzoil-borkősavval (DBTA), valamint a (-)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-di-*p*-toluil-borkősavval (DPTTA).⁶ Szintén a borkősav módosításával állíthatók elő a TADDOL-származékok. A legismertebb képviselői a (-)-(4*R*,5*R*)-bisz(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolán (TADDOL), valamint a (-)-(2*R*,3*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-2,3-dimetanol (spiro-TADDOL).^{7,3}

A TADDOL-származékok H-híd akceptorokkal hajlamosak erős intermolekuláris H-hidat képezni. A kristályosodás folyamatában ez enantioszelektív módon olyan szupramolekuláris képződményekhez vezethet, melyek alkalmasak diasztereomer sóképzés útján nem elválasztható racém keverékek szétválasztására.⁷ Toda és munkatársai számos királis vegyületet vizsgáltak molekulakomplexek gazdavegyületeiként és már korán felismerték a TADDOL-vegyületek átütő jelentőségét ezen a területen.⁸⁻¹⁰

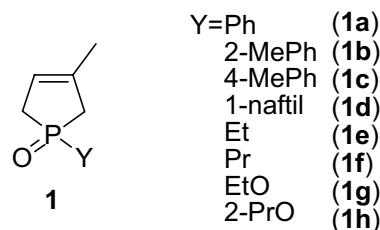
A borkősav-származékok fémsói is kiváló resolválóágensek lehetnek, mivel a DBTA királis megkülönböztetésben

mutatott tulajdonsága kiegészülhet, a fémionok koordinációs képességével.^{3,11-14}

Egy hatékony eljárás kidolgozását tűztük ki célul P-heterociklusok resolválására. Elsőként a 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**1**) optikai izomerjeinek elválasztását vizsgáltuk, mivel ezek a vegyületek számos reakciósor kiindulási anyagai további más P-heterociklusok szintézise során.¹⁵⁻¹⁸ Nem csak enantiomertiszta vegyületek előállítása volt a célunk, hanem nagyobb méretben is alkalmazható eljárás kidolgozása. Vizsgálni kívántuk továbbá a kidolgozott eljárás kiterjeszhetőségét további P-heterociklusok antipódjainak elválasztására.

2. Eredmények és értékelés

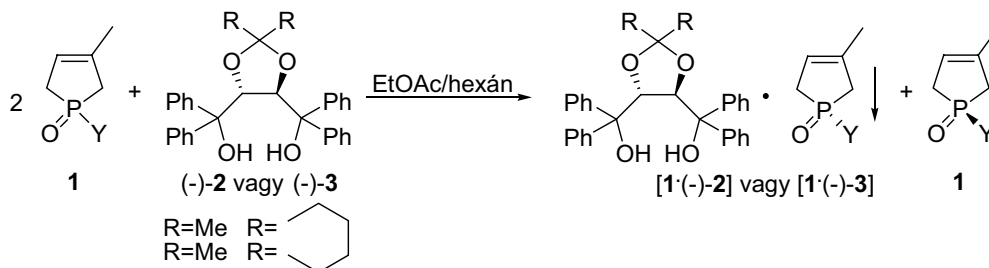
A 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**1**) sem savas, sem kellően bázikus csoportot nem tartalmaznak, másodrendű kölcsönhatások, köztük H-híd kölcsönhatás kialakítására képes csoportot viszont igen, ezért molekulakomplekként próbáltuk resolválni őket.



1. Ábra.

Hatékony eljárást dolgoztunk ki **1a** antipódjainak elválasztására királis komplexképző TADDOL [(-)-**2**] vagy spiro-TADDOL [(-)-**3**] alkalmazásával.¹⁹ A módszert kiterjesztettük további hét származék, aril-, alkil-, alkoxi-3-foszfolén-oxidok (**1b-h**) resolválására. A racém foszfolén-oxidokat (**1**) fél ekvivalens TADDOL-lal [(-)-**2**] vagy spiro-TADDOL-lal [(-)-**3**] reagáltatva etil-acetát – hexán oldószerkeletben, a legtöbb esetben 1:1 arányú kristályos diasztereomer molekulakomplexekeket kaptunk (2. ábra). A diasztereomer keverékeket átkristályosítással tisztítottuk, a diasztereomerekből az enantiomerek visszanyerése pedig oszlopkromatográfiás elválasztással történt. A foszfolén-oxidokat (**1**) magas enantiomertisztasággal, hét vegyület esetében 95%-nál nagyobb ee értékkel kaptuk (1. táblázat).²⁰⁻²²

*Levelezőszerző. Tel.: 463-1111/1884; fax: 463-3648; e-mail: vujj@mail.bme.hu



2. **Ábra.** A 3-metil-3-foszfolén-oxidok (1) resolválása TADDOL-lal vagy spiro-TADDOL-lal [(-)-2 vagy (-)-3].

1. **Táblázat.** A 3-metil-3-foszfolén-oxidok (1) resolválása TADDOL-lal vagy spiro-TADDOL-lal [(-)-2 vagy (-)-3].

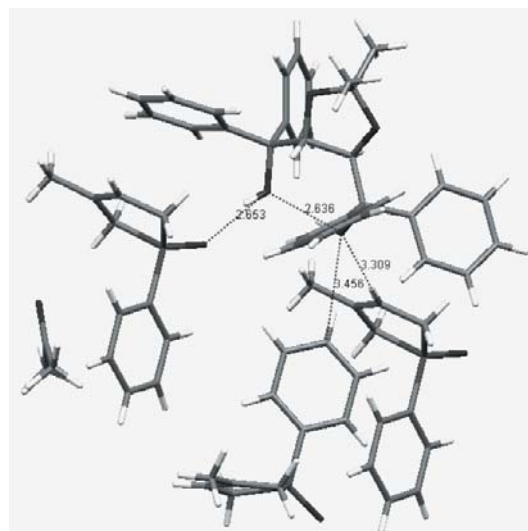
	TADDOL [(-)-2]				spiro-TADDOL [(-)-3]			
	ee ^a (%)	Termelés ^b (%)	S ^c (-)	Absz. konfigur.	ee ^a (%)	Termelés ^b (%)	S ^c (-)	Absz. konfigur.
1a	97	44	0,43	<i>S</i>	>99	29	0,29	<i>S</i>
1b	57	49	0,28	<i>S</i>	>99	41	0,41	<i>S</i>
1c	69	42	0,29	<i>S</i>	>99	30	0,30	<i>S</i>
1d	70	42	0,29	<i>S</i>	>99	55	0,55	<i>S</i>
1e	24	36	0,09	<i>R</i>	58	45	0,26	<i>R</i>
1f	95	35	0,33	<i>R</i>	89	30	0,27	<i>S</i>
1g	44	25	0,11	<i>S</i>	95	50	0,48	<i>R</i>
1h	>99	5	0,05	<i>R</i>	>99	37	0,37	<i>R</i>

^aAz enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC (Chiralpack AD) illetve GC (BetaDEC™) alkalmazásával történt kétszeres átkristályosítást követően. ^bTermelés kétszeres átkristályosítást követően. ^cReszolválhatóság, vagy *Fogassy-paraméter*: az enantiomertisztaság és termelés szorzata.²³

A kristályszerkezeteket és az abszolút konfigurációt az egykristályok röntgendiffrakciós vizsgálatával határoztuk meg az [(*S*)-**1a**•(-)-**2**•aceton] (3. ábra), az [(*R*)-**1e**•(-)-**3**], az [(*R*)-**1f**•(-)-**2**] és az [(*S*)-**1a**•(-)-**3**•aceton] diasztereomer komplexek esetében. Az elsődleges stabilizáló kölcsönhatás az intermolekuláris H-híd kölcsönhatás a vendégmolekula (**1**) P=O csoportjának O-atomja és a TADDOL-származék [(-)-**2** vagy (-)-**3**] egyik hidroxilcsoportja között, valamint az intramolekuláris H-híd a [(-)-**2** vagy (-)-**3**] két hidroxilcsoportja között. További gyengébb C-H...O és C-H...π kölcsönhatások is jelentős szerepet kapnak a kristályszerkezetek kialakításában.¹⁹⁻²¹

A többi foszfolén-oxid (**1b-d,g,h**) abszolút konfigurációját UV és CD-spektroszkópiái, valamint kvantumkémiai számításokkal határoztuk meg.^{20,24}

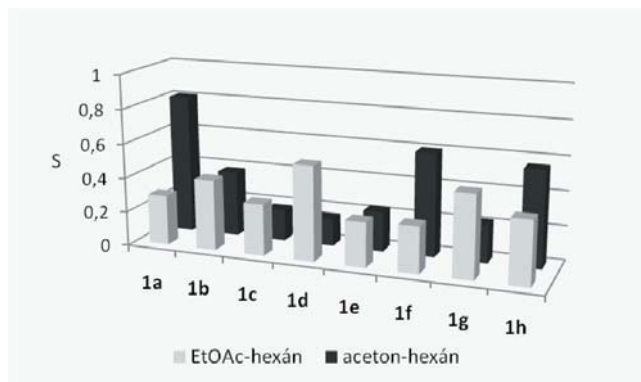
A további kísérletek során megállapítottuk, hogy fél ekvivalens resolválóágenssel érhető el maximális resolválhatóság, míg a kristályosítási idő nem befolyásolta jelentős mértékben a resolválást. Oldószerkegyként alkalmazható etil-acetát – hexán illetve acetón – hexán (4. ábra). Az acetón több esetben beépült a kristályszerkezetbe, vagy esetenként „kiszorította” a foszfolén-oxidot (**1**) a molekulakomplexből. Az irodalom szerint olyan oldószer alkalmazható a resolválások során, amely nem alakít ki H-hidat a TADDOL-származékokkal, mint pl. a hexán vagy a toluol. Az eredményeink alapján azonban megállapítható, hogy potenciálisan H-híd akceptor oldószer (pl. acetón) is kiválóan alkalmazható a resolválások során, csak az oldószer mennyiségét kell optimalizálni.



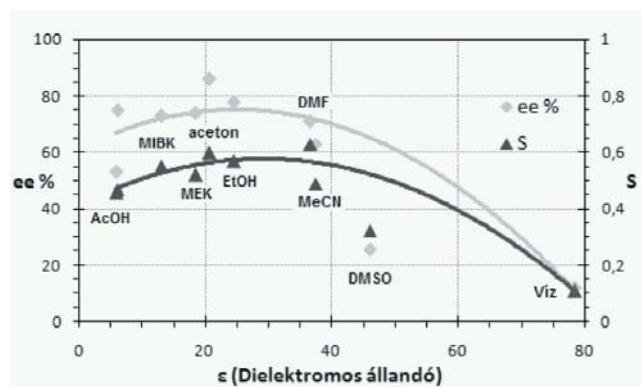
3. **Ábra.** A [(-)-**1a**•(-)-**2**•aceton] egykristály röntgen felvétele alapján feltételezett kölcsönhatások (a H-híd és CH...O kölcsönhatásokat szaggatott vonallal jelöltük és a hídfőatomok távolságát tüntettük fel (Å)).

További oldószer (így az AcOH, MIBK, MEK, acetón, EtOH, DMF, MeCN, DMSO és a víz) hatását (2 ekv. mennyiségben) adalék oldószerként vizsgáltuk, mert önmagukban oldószerként alkalmazva őket nem képződött kristályos diasztereomer. Összefüggést találtunk az adalék oldószer dielektromos állandója és a resolválhatóság között, miszerint **1a** resolválásakor spiro-TADDOL-lal [(-)-**3**], az alapeljáráshoz képest jobb resolválhatóságot

értünk el, ha az adalék oldószerek dielektromos állandója (ϵ) 5 és 40 közé esett (pl. acetone, EtOH, DMF) (5. ábra).²⁰



4. Ábra. A resolválhatóság (S) értékek összehasonlítása foszfolén-oxidok (1) spiro-TADDOL-lal [(–)-3] végzett resolválása során különböző oldószerelegyekben



5. Ábra. 1-Fenil-3-foszfolén-oxid (1a) resolválása spiro-TADDOL-lal [(–)-3] adalék oldószer (2 ekv.) jelenlétében.

Az általunk kidolgozott resolválási eljárás alkalmas a P-atomon különböző aril-, alkil- és alkoxi-helyettesítőt tartalmazó 3-metil-3-foszfolén-oxidok (1a-g) resolválására. A későbbiekben bizonyosodott eljárásunk szélesebb körű alkalmazhatósága, ugyanis diasztereomerek, az 1-mentiloxi-3-foszfolén-oxid (1i) elválasztására is, valamint további foszfolén-származékok és más P-heterociklusok resolválására is alkalmazható volt. Az 1-(4-metilfenil)-2-foszfolén-oxid (4), sőt az 1-fenil-3-foszfolén-szulfid (5)²⁰ is resolválható volt. Áttörést jelentett, hogy hattagú P-heterociklusok, úgymint az 1-fenil-1,2-dihidrofoszfinin-oxid (6)²⁵ és a 6-dietilamino-dibenzo[c,e][5,6]oxafoszforin-oxid

(7) enantiomerjeinek elválasztását is meg tudtuk valósítani (2. táblázat).

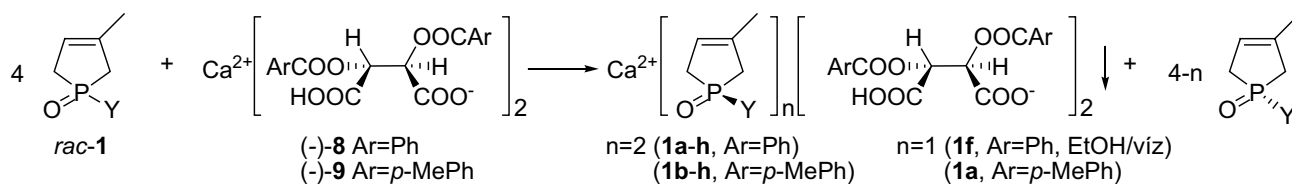
Nem csupán enantiomertiszta vegyületek előállítása volt a cél, hanem nagyobb méretben is alkalmazható eljárás kidolgozása. Ezért a későbbiekben olyan resolválóágensek felé irányult a figyelmünk, amelyek könnyen hozzáférhetőek és olcsók. A borkősav és O-acilezett-származékai önmagukban nem alkalmasak e vegyületek resolválására, viszont a borkősav-származékok kalcium-sói igen.

Kihasználva a kalcium koordináló képességét, valamint a borkősav-származékok kiváló enantiomer felismerő képességét, egy másik eljárást is kidolgoztunk a 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (1a-h) optikai izomerjeinek elválasztására *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkősav (DBTA) vagy *O,O'*-di-*p*-toluil-(2*R*,3*R*)-borkősav (DPTTA) savanyú-kalcium-sóival [(–)-Ca(H-DBTA)₂, (–)-8 vagy (–)-Ca(H-DPTTA)₂, (–)-9] koordinációs komplexképzésen keresztül. A foszfolén-oxidokat (1) negyed ekvivalens kalcium-sóval [(–)-8 vagy (–)-9] reagáltattuk majd a diasztereomer keverékeket digerálással tisztítottuk. A resolválás során [Ca(1)₂(TA[#])₂] (ahol TA[#]: H-DBTA vagy H-DPTTA) általános képletű diasztereomer komplexek keletkeztek. Kivétel volt a [Ca((S)-1a)(H-DPTTA)₂(H₂O)] és a [Ca((S)-1f)(H-DBTA)₂(H₂O)]. Az enantiomereket egyszerű preparatív eljárással, vizes ammóniás megbontással nyertük ki. A foszfolén-oxidokat (1) magas enantiomertisztsággal, hat vegyület esetében 90%-nál nagyobb ee értékkel kaptuk (6. ábra, 3. táblázat). Az eljárás léptéke növelhető, az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1a) resolválása során (–)-8 alkalmazásával 17 g racém vegyületből 4 g (*R*)-1a (ee 96%) enantiomert sikerült előállítani, ami közel 50%-os hatékonyságot jelent.^{26,27}

Három foszfolén-oxid (1a,d,f) esetében mindkét antipód kinyerésére alkalmas eljárást dolgoztunk ki természetes borkősavból származtatott resolválóágens [(–)-8 vagy (–)-9] felhasználásával. Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1a) resolválásakor azt használtuk ki, hogy a két resolválóágens [(–)-8 és (–)-9] különböző enantiomereket preferál. Az 1-naftil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1d) resolválása során a [(+)-1d] elválasztását követően az anyalüg újresolválásával nyertük ki a (–)-antipódot.²⁶ Az 1-propil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1f) esetében pedig azt hasznosítottuk, hogy a (–)-8 resolválóágens különböző oldószerelegyekben ellentétes enantiomerekkel képez diasztereomer komplexeket.²⁷

2. Táblázat. További P-heterociklusok resolválása TADDOL-lal [(–)-2] vagy spiro-TADDOL-lal [(–)-3]

	1i	4	5	6	7
ee (%)	>99	96	99	89	86
S (-)	0,25	0,36	0,42	0,29	0,09
[α] _D ²⁵	– 77,6 (c 0,4, CHCl ₃)	– 223,0 (c 1, CHCl ₃)	+ 7,8 (c 1, CHCl ₃)	– 169,1 (c 0,5, CHCl ₃)	– 32,4 (c 1, CHCl ₃)



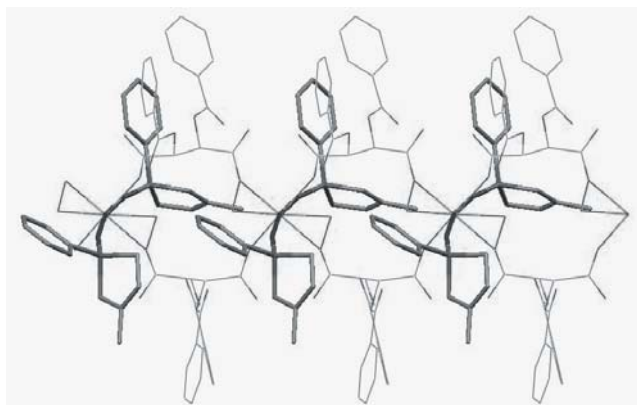
6. Ábra. A 3-metil-3-foszfólen-oxidok (**1**) resolválása (-)-Ca(H-DBTA)₂ [(-)-**8**] vagy (-)-Ca(H-DPTTA)₂ [(-)-**9**] alkalmazásával.

3. Táblázat. A 3-metil-3-foszfólen-oxidok (**1**) resolválása (-)-Ca(H-DBTA)₂ [(-)-**8**] vagy (-)-Ca(H-DPTTA)₂ [(-)-**9**] alkalmazásával.

	(-)-Ca(H-DBTA) ₂ (-)- 8				(-)-Ca(H-DPTTA) ₂ (-)- 9			
	ee ^a (%)	Termelés ^b (%)	S (-)	Absz. konfigur.	ee ^a (%)	Termelés ^b (%)	S (-)	Absz. konfigur.
1a	96	52	0,50	R	93 ^c	55	0,51	<i>S</i>
1b	93	33	0,31	R	45	13	0,06	<i>R</i>
1c	44	28	0,12	S	32	15	0,05	<i>S</i>
1d	99	42	0,42	R	69	29	0,20	<i>R</i>
1e	25	49	0,12	S	73	34	0,25	<i>S</i>
1f	96 ^c	18	0,17	S	41	42	0,17	<i>S</i>
1g	91	29	0,26	R	75	44	0,33	<i>R</i>
1h	92	36	0,33	S	racém			

^a Enantiomertisztaság digerialást követően. ^b Termelés digerialást követően. ^c A resolválást 0,5 ekvivalens (-)-**8** vagy (-)-**9** resolválóágenssel végeztük.

A [Ca((*R*)-**1a**)₂(H-DBTA)₂] koordinációs komplex esetében az abszolút konfigurációt és a kristályszerkezetet stabilizáló kölcsönhatásokat röntgendiffrakciós vizsgálattal derítettük fel. A Ca²⁺-ionhoz hat ligandum koordinálódik O-atomokon keresztül oktaédes elrendezésben. A ligandumok elrendezése olyan, mintha két egymástól független és egymásra merőleges tengelyen helyezkedne el a két foszfólen-oxid (**1a**) és a két H-DBTA ion. A Ca²⁺-ionoknak jelentős szerepe van a kristály kialakításában, mivel a Ca²⁺-ionokon keresztül kapcsolódnak össze a H-DBTA egységek, így módon létrehozva egy végtelen egydimenziós polimer láncot (7. ábra).²⁶

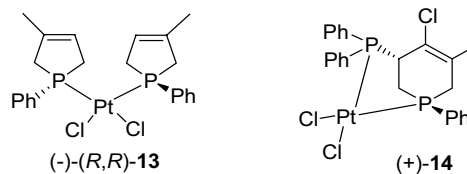


7. Ábra. A [Ca((*R*)-**1a**)₂(H-DBTA)₂] koordinációs komplex egykristály röntgen szerkezete (a polimer láncot alkotó ionos-koordinációs kötés rendszert vékony vonallal ábráztuk, a foszfólen-oxidokat (**1a**) és a koordinációs kötéseit vastaggal).

Vizsgáltuk még resolválóágensként a Ca(DBTA) semleges-kalcium-sót [(-)-**10**] és más fémek dibenzoil-borkósav-sóit.

Utóbbiak közül a Mg(H-DBTA)₂ savanyú-magnézium-só [(-)-**11**] alkalmazásával sikerült enantiomer megkülönböztetést elérni (ee ~ 60%).

Két optikailag aktív vegyületből, a (+)-(*R*)-1-fenil-3-metil-3-foszfólen-oxidból [(*R*)-**1a**] és a (+)-1-fenil-3-difenilfoszfinoxido-1,2,3,6-tetrahydrofoszfinin-oxidból [(+)-**12**] platina-komplexeiket [(-)-(*R,R*)-**13** és (+)-**14**] állítottunk elő (8. ábra).²⁵



8. Ábra.

3. Összefoglalás

Az általunk kidolgozott molekulakomplex és koordinációs komplex képzésen alapuló resolválási eljárás hatékonyan alkalmazható különböző aril-, alkil- és alkoxi-szubsztituenszt tartalmazó 3-metil-3-foszfólen-oxidok (**1a-i**) és további P-heterociklusok (**4-7**) resolválására. A megfelelő körülmények és oldószerek feltárása után mindkét módszer alkalmas lehet tetszőleges foszfin-oxidok, esetleg foszfin-szulfidok resolválására is.

4. Kísérleti rész

Az 1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**1a**) resolválása TADDOL [(-)-**2**] alkalmazásával – reprezentatív eljárás

A: A racém foszfolén-oxidot (1a) (0,48 g, 2,49 mmol) és a TADDOL-t [(–)-2] (0,58 g, 1,25 mmol) forralás közben 1 ml etil-acetátban oldjuk, majd hozzáadunk 5 ml hexánt. Két órás kristályosítást követően, a kivált kristályokat szűrjük, ezt követően szárítás után 0,59 g (ee 71%, 72%) [(–)-1a•(–)-2] molekulakomplexet kapunk. A diasztereomer komplex 1 ml etil-acetát és 5 ml hexánban történő egyszerű átkristályosítása után ee 87%-os tisztasággal és 54%-os termeléssel, kétszeri átkristályosítás után ee 97%-os tisztasággal és 43%-os termeléssel kapjuk a [(–)-1a•(–)-2] molekulakomplexet. A diasztereomer komplex megbontása szilikagél oszlopon történik, kloroform – metanol (97:3) eluenst alkalmazva. Első frakcióként a TADDOL-t [(–)-2], második frakcióként a foszfolén-oxidot [(–)-(S)-1a] kapjuk. Az elválasztás után 96 mg (ee 97%, 40%) (–)-(S)-1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidhoz [(–)-(S)-1a] jutunk, $[\alpha]_D^{25} = -37,0$ (c 1, CHCl₃).

Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (1a) reszolválása Ca(H-DBTA)₂ [(–)-8] alkalmazásával – reprezentatív eljárás B: A Ca(H-DBTA)₂ [(–)-8] (17,0 g, 21,5 mmol) reszolválóágenst forralás közben 40 ml etanolban oldjuk és hozzáadjuk a racém foszfolén-oxid (1a) (16,5 g, 86,1 mmol) 40 ml etil-acetátban készült oldatát. Négy órás kristályosítást követően, a keletkező kristályokat szűrjük, ezt követően szárítás után 21,4 g (ee 53%, 85%) diasztereomer komplexet kapunk. A kivált kristályok 44 ml 10:1 etanol – víz oldószerkeletben 24 órás digerálásával 13,2 g (96% ee, 52%) [Ca((R)-1a)₂(H-DBTA)₂(H₂O)] komplexet (Op: 177 °C) kapunk. A diasztereomert 40 ml 10%-os vizes ammónia oldattal megbontjuk és 40 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist 10 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepárlást követően 4,0 g (ee 96%, 48%) (+)-(R)-1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot [(+)-(R)-1a] kapunk, $[\alpha]_D^{25} = +35,5$ (c 1, CHCl₃).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a T075236 és T 067679 számú OTKA támogatásért.

Hivatkozások

- Ujj, V. Ph.D. Értekezés, BME, 2009.
- Quin, L. D. *A guide to organophosphorus chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000.

Resolution of P-heterocycles with tartaric acid derivatives

Recently our attention was directed to the preparation of chiral phosphine oxides since this area is a current challenge in synthetic organic chemistry, as transition metal complexes of chiral phosphines could provide high enantioselectivity in homogenous catalytic reactions. From practical point of view, preparation and resolution of racemic phosphine oxides followed by deoxygenation is still more widespread than enantioselective synthesis. We have found that 1-aryl-, 1-alkyl- and 1-alkoxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxides can be resolved via molecular complex formation with (–)-(4*R*,5*R*)-4,5-bis(di phenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyldioxolane (TADDOL) or (–)-(2*R*,3*R*)- $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2,3-dimethanol (spiro-TADDOL). The enantiomers prepared by the resolution of eight racemic phospholene oxides are new

- Faigl, F.; Kozma, D. In *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*; Toda, F. Ed.; Kluwer Academic Press: Dordrecht, 2004; pp. 73-101.
- Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994.
- Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* 1994, 94, 1375-1411.
- Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. *Enantiomers, racemates, and resolutions*; Wiley: New York, 1981.
- Seebach, D.; Beck, A.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 92-138.
- Toda, F.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 551-554.
- Toda, F.; Takaya, K. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3607-3609.
- Toda, F. In *In Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*; Toda, F. Ed.; Kluwer Academic Press: Dordrecht, 2004.
- Mravik, A.; Böcskei, Z.; Katona, Z.; Markovits, I.; Fogassy, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1534-1536.
- Mravik, A.; Böcskei, Z.; Katona, Z.; Markovits, I.; Pokol, G.; Menyhárd, D. K.; Fogassy, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1996, 1983-1984.
- Elekes, F.; Kovari, Z.; Mravik, A.; Böcskei, Z.; Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 2895-2900.
- Mravik, A.; Böcskei, Z.; Simon, K.; Elekes, F.; Izsáki, Z. *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 1621-1627.
- Keglevich, G. *Synthesis* 1993, 931-942.
- Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* 2006, 10, 93-111.
- Keglevich, G. *Rev. Heteroatom Chem.* 1996, 14, 119-136.
- Keglevich, G. In *Phosphorus Heterocycles I*; Bansal, R. K. Ed.; Springer: Berlin 2009; pp. 65-99.
- Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 2599-2602.
- Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2965-2972.
- Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* 2008, 183, 543-546.
- Fogassy, E.; Keglevich, G.; Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V. Hung. Patent HU0700278, 2007.
- Sheldon, R. A. *Chirotechnology*; Marcel Dekker: New York, 1993.
- Mayer, Z. A.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Keglevich, G.; Ujj, V.; Fogassy, E. *J. Mol. Struct.-Theochem* 2009, 906, 94-99.
- Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* 2010, 7, Nyomdában.
- Ujj, V.; Schindler, J.; Novák, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 1973-1977.
- Ujj, V.; Schindler, J.; Bagi, P.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* 2009, Nyomdában.

compounds. Chiral HPLC or GC methods were developed to determine of the enantiomeric excesses. Our resolution process was extended to other P-heterocycles as well to prove the general value of the novel procedure. Furthermore, it was also shown that the 3-methyl-3-phospholene 1-oxides can be resolved via diastereomeric coordination complex formation using calcium hydrogen salt of tartaric acid derivatives (–)-Ca(H-DBTA)₂ and (–)-Ca(H-DPTTA)₂. It was found that enantiomeric excesses of the products can be improved by changing the composition of the solvent mixtures and the amount of the resolving agents. Using the natural tartaric acid derivatives, a method was developed for separation of both enantiomers of 3-methyl-3-phospholene oxides. Five diastereomeric complex structures and the absolute configuration of the enantiomers were determined by single crystal X-ray analysis. The new chiral phosphine oxides may serve, after deoxygenation, as novel chiral P-ligands in transition metal complexes.