



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 17 112 T2 2007.06.06

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 404 687 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 17 112.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/17829

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 741 857.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/100802

(86) PCT-Anmeldetag: 05.06.2002

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 19.12.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 07.04.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 27.12.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 06.06.2007

(51) Int Cl.⁸: C07F 7/00 (2006.01)

C07D 333/76 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07B 39/00 (2006.01)

C07B 41/06 (2006.01)

C07D 333/22 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 17/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

877944 08.06.2001 US
94345 08.03.2002 US

(73) Patentinhaber:

University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa., US

(74) Vertreter:

Haseltine Lake Partners GbR, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

CURRAN, P., Dennis, Pittsburgh, PA 15208, US;
WEBER, G., Stephen, Pittsburgh, PA 15221-3637,
US; NAKAMURA, Hiroyuki, Tokyo 161 0033, JP;
LINCLAU, Bruno, Southampton S016 6GD, GB;
SUN, Lifang, La Mesa, CA 91941, US; RYU,
Ilhyong, Osaka 565-0821, JP; MATSUBARA,
Hiroshi, Osaka 599-0013, JP

(54) Bezeichnung: FLUORHALTIGE DREIPHASEN- UND ANDERE MEHRPHASENSYSTEME

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Stand der Technik

[0001] Die Erfindung betrifft Fluor-Dreiphasen- und andere Mehrphasensysteme und insbesondere Fluor-Dreiphasen- und andere Mehrphasensysteme zum Durchführen von Reaktionen und/oder Trennungen.

[0002] Die hier aufgeführten Literaturstellen können das Verständnis der Erfindung oder des Standes der Technik der Erfindung erleichtern. Die Aufnahme eines Literaturzitates an dieser Stelle soll kein Eingeständnis bedeuten, dass die Literatur in Bezug auf die Erfindung als Stand der Technik verfügbar ist, und dies bedeutet es auch nicht.

[0003] In Fluor-Zweiphasen-Reaktionsverfahren werden ein in einem organischen Lösungsmittel gelöstes organisches Substrat und ein in einem Fluor-Lösungsmittel gelöster Fluorkatalysator (oder Präkatalysator) mit allen benötigten Reagenzien oder Reaktanten zusammengebracht, so dass ein organisches Produkt erhalten wird. Die Trennung der flüssigen organischen und Fluorphasen ergibt das Produkt aus der organischen Phase und dem Katalysator aus der Fluorphase. Siehe beispielsweise Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science*, 266, 72 (1994); Horváth, I. T., *Acc. Chem. Res.*, 31, 641 (1998); und US-Patent 5,463,082.

[0004] Seitdem Fluor-Zweiphasenreaktionen von Horváth und Rábai in die organische Synthese eingeführt wurden, wurde der strategischen neuen Möglichkeit der Fluortechniken zum Durchführen organischer Reaktionen und für Trennreaktionsgemische große Aufmerksamkeit geschenkt. Eine Übersicht über Fluortechniken ist in Curran, D. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 37, 1175 (1998) bereitgestellt. Im Allgemeinen können die Fluortechniken in der organischen Synthese in drei Kategorien unterteilt werden: (1) Fluor-Zweiphasenreaktionen wie oben beschrieben; (2) Trennung von Fluorflüssigkeit und organischer Flüssigkeit; und (3) Trennung von organischer Flüssigkeit und Fluorfeststoff.

[0005] Der Nutzen der Fluortechniken wurde zwar in den letzten Jahren wesentlich erweitert, jedoch möchte man sehr gern verbesserte Fluorreaktions- und Trennverfahren und Geräte entwickeln.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Bei einem Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren bereit zum Umsetzen einer ersten Verbindung, so dass man eine zweite Verbindung herstellt, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen einer ersten Nicht-Fluorphase, die die erste Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Verbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase verteilt;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und

Aufnehmen von mindestens einer dritten Verbindung in der zweiten Nicht-Fluorphase, die mit der ersten Verbindung reagiert, so dass man die zweite Verbindung erhält, wobei die zweite Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung hat (und sich vorzugsweise in der zweiten Nicht-Fluorphase verteilt). Dieses Verfahren kann beispielsweise zum Trennen der zweiten Verbindung von der ersten Verbindung verwendet werden, wobei beispielsweise die erste Verbindung eine Fluorbeschaffenheit aufweist und sich leichter in die Fluorphase verteilt (oder rascher durch diese fortbewegt, diffundiert oder wandert) als die zweite Verbindung. Im Allgemeinen dient die Fluorphase als Schranke, welche verhindert, dass sich die beiden Nichtfluorphasen mischen, aber Moleküle, die sich durch die Fluorphase fortbewegen, diffundieren oder wandern, können von einer Seite zur anderen gelangen. Der Begriff "fortbewegen", wie er hier verwendet wird, umfasst eine nicht unterstützte Bewegung, Wanderung oder Diffusion einer chemischen Substanz oder Diffusion oder Wanderung, die durch ein Reagenz unterstützt wird.

[0007] Die erfindungsgemäße(n) flüssige(n) Fluorphase(n) können beispielsweise eine beliebige Zahl von Fluorflüssigkeiten des Standes der Technik umfassen, einschließlich Fluorlösungsmittel. Der Begriff "Fluorflüssigkeit", wie er hier verwendet wird, betrifft im Allgemeinen eine Flüssigkeit und/oder ein Flüssigkeitsgemisch, das reich an Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist. Der Begriff "Fluorlösungsmittel", wie er hier verwendet wird, betrifft im Allgemeinen ein Lösungsmittel und/oder ein Lösungsmittel-Gemisch, das reich an Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist. Fluorlösungsmittel umfassen unter anderem Fluorkohlenstoffe (beispielsweise Perfluorhexan und Perfluorheptan), Fluorkohlenwasserstoffe, fluorierte Ether (beispielsweise Perfluorbutyltetrahydrofuran) und fluorierte Amine (beispielsweise Perfluortriethylamin). Im Allgemeinen haben Fluorflüssigkeiten und Lösungsmittel Hildebrand-Löslichkeits-Parameter von weniger als etwa $14 \text{ MPa}^{\frac{1}{2}}$. Viele Fluorflüssigkeiten und

Lösungsmittel sind kommerziell verfügbar, und eine partielle Liste kommerziell verfügbarer und ansonsten bekannter Fluorflüssigkeiten und Lösungsmittel ist in Barthel-Rosa, L.P.; Gladysz, J.A. "Chemistry in fluorous media: a user's guide to practical considerations in the application of fluorous catalysts and reagents" Coord. Chem. Rev., 192, 587–605 (1999).

[0008] Der Begriff "Flüssigkeit" wie er hier verwendet wird, betrifft im Allgemeinen Phasen, die die Form ihres Behälters annehmen, ohne dass sie diesen notwendigerweise ausfüllen (J.N. Murrell und E.A. Boucher, "Properties of Liquids and Solutions", Wiley, NY, 1982, S. 1–3). Nicht-viskose Flüssigkeiten füllen einen Behälter rasch, während flüssige Phasen mit einer hohen Viskosität eine wahrnehmbare Zeit zum Füllen des Behälters benötigen. Beispiele für hochviskose Fluorflüssigkeiten umfassen beispielsweise oligomere Gemische, wie die von DuPont erhältliche Krytox-Serie.

[0009] Der Begriff "Flüssigkeit" betrifft auchträgergestützte Flüssigkeiten, bei denen beispielsweise die Flüssigkeit in dem Porenraum eines makroporösen oder mikroporösen Trägers (beispielsweise einer flüssigen Membran) enthalten ist. Der Begriff "Flüssigkeit" umfasst weiter Gelphasen, die beispielsweise gebildet werden durch Zugabe eines Quellungsmittels zu einer flüssigen Phase und weichgemachter flüssiger Phasen. Der Begriff Flüssigkeit umfasst auch Lösungen von nominell reinen Flüssigkeiten und anderen chemischen Spezies die darin gelöst oder suspendiert sind. Bei einer solchen gelösten Spezies handelt es sich beispielsweise um andere Flüssigkeiten, Feststoffe, die eine Pseudophase bilden (beispielsweise Perfluoralkansulfonat oder Perfluoralkancarboxylat-Oberflächenmittel, die Umkehrmicellen oder andere Pseudophasen bilden können), Transportmittel oder Träger (beispielsweise Metallchelatbildner, Metallkomplexe, organische Molekülrezeptoren oder Nanoteilchen).

[0010] Erfindungsgemäße Nichtfluorphasen können im Allgemeinen eine beliebige Nichtfluorflüssigkeit oder Lösungsmittel des Standes der Technik sein. Die Begriffe "Nichtfluorflüssigkeit" und "Nichtfluorlösungsmittel", wie sie hier verwendet werden, betreffen im Allgemeinen organische und wässrige Flüssigkeiten und Lösungsmittel und/oder deren Gemische. Bevorzugte Nichtfluorflüssigkeiten haben einen Hildebrand-Löslichkeitsparameter über etwa 17 MPa^½ und stärker bevorzugte Nichtfluorflüssigkeiten haben einen Hildebrand-Parameter über etwa 18 MPa^½. Wasser und andere wässrige flüssige Gemische sind geeignete Nichtfluorflüssigkeiten zur erfindungsgemäßen Verwendung, sowie viele andere organische Flüssigkeiten, wie u.a. aber nicht eingeschränkt auf, Acetonitril, Ethylacetat, Ethanol, Methanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Toluol und Benzol. Nicht-herkömmliche organische Flüssigkeiten, wie ionische Flüssigkeiten können ebenfalls verwendet werden.

[0011] Bei den erfindungsgemäßen Verfahren wird das Fluor-Mehrphasensystem an einer beliebigen Stelle in dem Verfahren vorzugsweise nicht besonders homogen. In dieser Hinsicht bleiben die Fluor- und Nichtfluorphasen im Verlauf des Verfahrens vorzugsweise unmischbar. Es ist jedoch ein gewisses Mischen oder eine Mischbarkeit an der Phasengrenze (Grenzfläche) zwischen den Fluor- und Nichtfluorphasen zulässig und kann sogar zur Förderung des Kontaktes der Fluor- und Nichtfluorphasen hilfreich sein, und dadurch den Austausch bestimmter Komponenten zwischen den jeweiligen Phasen erleichtern. Zudem kann sich die Nichtfluorphase in die Fluorphase verteilen, wobei sie während eines Umsetzungs-, Trennungs- oder Umsetzungs-Trenn-Verfahren ihre Zusammensetzung ändert. Entsprechend kann sich die Fluorphase in die Nichtfluorphase verteilen, wodurch sich ihre Zusammensetzung ändert. Die Bedingungen für die Mischbarkeit oder Unmischbarkeit vieler Fluor- und Nichtfluor-Flüssigkeiten und flüssiger Gemische sind bekannt, und viele unbekannte Paarungen können oft durch Unterschiede der Hildebrand-Löslichkeitsparameter vorhergesagt werden oder können leicht experimentell bestimmt werden.

[0012] Bei einer Ausführungsform umfasst die erste Nichtfluorphase zumindest eine andere Verbindung als die erste Verbindung. Die andere Verbindung hat einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung, und sie verteilt sich vorzugsweise in die erste Nichtfluorphase. In dieser Ausführungsform kann bzw. können die andere(n) Verbindung(en) als Verunreinigungen angesehen werden. Der höhere Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (beispielsweise als Ergebnis einer vergrößerten oder größeren Fluorbeschaffenheit der ersten Verbindung) gegenüber der oder den anderen Verbindung(en) führt zu einer Trennung der ersten Verbindung von solchen "Verunreinigungen" vor und/oder während des Reaktionsschritts ohne einen gesonderten Trennschritt bzw. Trenngerät.

[0013] Die erste Verbindung hat vorzugsweise einen Verteilungskoeffizienten zwischen etwa 0,01 und etwa 10 (wie bestimmt zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase). Die erste Verbindung hat stärker bevorzugt einen Verteilungskoeffizient zwischen etwa 0,1 und etwa 5,0. Am stärksten bevorzugt hat die erste Verbindung einen Verteilungskoeffizient zwischen etwa 0,5 und etwa 2,0.

[0014] Wie hier verwendet entspricht der Verteilungskoeffizient (K_D) definitionsgemäß gewöhnlich der Gesamtkonzentration einer Substanz (beispielsweise eines Moleküls, Molekülfragmentes, einer Verbindung, eines Ions oder Komplexes) in der Fluorphase, dividiert durch die Gesamtkonzentration der Substanz in der Nichtfluorphase am Gleichgewicht. Eine experimentelle Messung der Konzentration einer Substanz am Gleichgewicht mit zwei unmischbaren Flüssigphasen ergibt den Verteilungskoeffizient, wie durch die Experimente in den Beispielen 1 und 2 der nachstehend aufgeführten experimentellen Beispiele gezeigt. Ist diese Substanz nicht an anderen chemischen oder physikalischen Gleichgewichten als an der Partitionierung beteiligt, entspricht der Verteilungskoeffizient dem Partitionskoeffizient. Der Partitionskoeffizient spiegelt die relative Neigung der Substanz zur Lösung in jeder der beiden unmischbaren Phasen am Gleichgewicht wider. Tritt diese Substanz in andere chemische oder physikalische Gleichgewichte ein, beispielsweise Protonierung bzw. Entprotonierung, Metallbindung bzw. Chelatbildung, Assoziation mit einem Rezeptor, Mizellenbildung usw., dann stellt der Verteilungskoeffizient die Nettowirkung aller Gleichgewichte dar; nämlich die Partitionsgleichgewichte und sämtliche anderen chemischen und physikalischen Gleichgewichte, an denen die Substanz beteiligt ist. In Fällen, bei denen kein Gleichgewicht erreicht wird, beispielsweise als Folge einer fortlaufenden chemischen Reaktion, die das Gleichgewicht kontinuierlich verschiebt, kann die Messung eines Verteilungskoeffizienten nicht praktisch sein, und Experimente zur Messung der relativen Konzentrationen einer Substanz stellen stattdessen ein funktionsfähiges Nichtgleichgewichts-Verteilungsverhältnis dar.

[0015] Im Allgemeinen hat eine Substanz, die sich vorzugsweise in die Fluorphase verteilt, einen Verteilungskoeffizienten größer 1 (und oft viel größer als 1), und eine Substanz, die sich vorzugsweise in eine Nichtfluorphase verteilt (beispielsweise eine organische Phase) hat einen Verteilungskoeffizient kleiner 1 (und oft viel kleiner als 1).

[0016] Zur Bewerkstelligung der Trennung sind der oder die Verteilungskoeffizienten von einer oder mehreren Verbindungen außer der ersten Verbindung (wie gemessen zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase) bei den erfindungsgemäßen Verfahren viel kleiner als der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung, was zu einer schnelleren Fortbewegung der ersten Verbindung durch die erste Fluorphase führt. Der oder die Verteilungskoeffizienten von der oder den anderen Verbindungen sind vorzugsweise nicht größer als zweimal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als halb so groß). Der oder die Verteilungskoeffizienten von der oder den anderen Verbindungen sind nicht größer als fünfmal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als 1/5 davon). Am stärksten bevorzugt sind der oder die Verteilungskoeffizienten von der oder den anderen Verbindungen nicht größer als zehnmal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als 1/10 davon).

[0017] Entsprechend sind der oder die Verteilungskoeffizienten der zweiten Verbindung und der anderen Produktverbindungen (wie gemessen zwischen der ersten Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase) in den erfindungsgemäßen Verfahren kleiner als der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (wie gemessen zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase), so dass der Rücktransport der zweiten Verbindung durch die erste Fluorphase minimiert wird. Die Verteilungskoeffizienten der zweiten Verbindung und jeder anderen Verbindung sind vorzugsweise nicht größer als zweimal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als halb so groß). Stärker bevorzugt ist der Verteilungskoeffizient der zweiten Verbindung nicht größer als fünfmal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als 1/5 davon). Am stärksten bevorzugt ist der Verteilungskoeffizient der zweiten Verbindung nicht größer als zehnmal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als 1/10 davon).

[0018] Die erste Verbindung kann beispielsweise eine Fluorgruppe enthalten. Eine solche erste Verbindung kann beispielsweise mit der dritten Verbindung umgesetzt werden, so dass die zweite Verbindung erhalten wird, die weniger Fluor als die erste Verbindung enthält. Die Umsetzung der ersten Verbindung und der dritten Verbindung kann auch eine Fluorverbindung produzieren (beispielsweise ein Fluor-Nebenprodukt), die sich vorzugsweise von der zweiten Nichtfluorphase in die Fluorphase verteilt, wodurch sie von der zweiten Verbindung getrennt werden, die sich vorzugsweise in die zweite Nichtfluorphase verteilen. Im Allgemeinen hat die Fluorverbindung vorzugsweise einen Verteilungskoeffizient, der wesentlich größer als 1 ist (wie gemessen zwischen der ersten Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase). Stärker bevorzugt hat die Fluorverbindung oder das Nebenprodukt einen Verteilungskoeffizient größer 3. Die Fluorverbindung oder das Nebenprodukt hat am stärksten bevorzugt einen Verteilungskoeffizient größer 10. Wird das Fluor-Nebenprodukt nicht von der zweiten Verbindung in hinreichendem Maße getrennt, können andere Fluortrenntechniken (beispielsweise Flüssigkeits-Flüssigkeits-Trennung(en) und/oder Feststoff-Flüssigkeits-Trennung(en) zur Durchführung der Trennung verwendet werden. Das Verfahren kann auch den Schritt "Markieren" der Fluorgruppe an eine Vorstufenverbindung zur Synthese einer fluormarkierten ersten Verbindung beinhalten.

[0019] Wie hier verwendet betreffen die Begriffe "Fluormarkierung" oder "fluormarkiert" im allgemeinen die Bindung einer Fluoreinheit oder -gruppe (die als "Fluormarkierungseinheit", "Fluormarkierungsgruppe" oder einfach als "Fluormarkierung" bezeichnet wird) eine Verbindung zur Erzeugung einer "fluormarkierten Verbindung". Die Fluormarkierungseinheit ist vorzugsweise an eine kovalente Bindung gebunden. Es können jedoch andere wirksame Bindungen, wie Ionenbindung, Chelatbildung oder Komplexbildung verwendet werden. Die Fluormarkierungseinheiten erleichtern die Trennung fluormarkierter Verbindungen von anderen Verbindungen als Ergebnis von Unterschieden in der Fluorbeschaffenheit der Verbindungen.

[0020] Wie hier verwendet betrifft der Begriff "Fluor", bei Verwendung im Zusammenhang mit einem organischen (kohlenstoffhaltigen) Molekül, einer Einheit oder Gruppe im Allgemeinen ein organisches Molekül eine Einheit oder Gruppe mit einer Domäne oder einen Abschnitt davon, der reich ist an Kohlenstoff-Fluor-Bindungen (beispielsweise Fluorkohlenstoffe, Fluorkohlenwasserstoffe, fluorierte Ether, und fluorierte Amine). Die Begriffe "fluormarkiertes Reagenz" oder "Fluor-Reagenz", betreffen somit im Allgemeinen ein Reagenz, umfassend einen Abschnitt, der reich an Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist. Der Begriff "Perfluorkohlenstoffe", wie er hier verwendet wird, betrifft im Allgemeinen organische Verbindungen, in denen sämtliche Wasserstoffatome, die an Kohlenstoffatome gebunden sind, durch Fluoratome ersetzt worden sind. Der Begriffe "Fluorkohlenwasserstoffe" umfasst organische Verbindungen, in denen mindestens ein Wasserstoffatom, das an einem Kohlenstoffatom gebunden ist, durch ein Fluoratom ersetzt wurde. Fluoreinheiten und die Bindung der Fluoreinheiten an organische Verbindungen, sind beispielsweise erörtert in den US-Patenten 5,859,247 und 5,777,121 und in den US-Patenten 6,749,759, 6,825,043, 6,861,544, 6,727,390 und 6,734,318.

[0021] Nichtfluorverbindungen, Reaktanten oder Reagenzien haben keine Domäne oder Abschnitt davon, der reich an Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist. Nichtfluor-Verbindungen, Reaktanten oder Reagenzien haben fünf Fluoratome oder weniger, stärker bevorzugt haben Nichtfluor-Verbindungen drei Fluoratome oder weniger und am stärksten bevorzugt haben Nichtfluor-Verbindungen ein oder kein Fluoratom.

[0022] Bei einer weiteren Ausführungsform, umfasst das Verfahren zudem den Schritt Zusammenbringen der zweiten Nichtfluorphase mit einer zweiten Fluorphase bei einer dritten Phasengrenzfläche. Bei dieser Ausführungsform kann das Verfahren auch den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten Nichtfluorphase an einer vierten Phasengrenzfläche beinhalten. Das Verfahren kann somit eine Reihe von Reaktionen und/oder Trennungen wie vorstehend und nachstehend beschrieben umfassen.

[0023] Bei einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung auch ein Verfahren zur Umsetzung einer ersten Verbindung mit mindestens einer zweiten Verbindung bereit, zur Produktion einer dritten Verbindung, umfassend die Schritte Zusammenbringen einer ersten Nichtfluorphase, die die erste und die zweite Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche; Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und Aufnehmen von mindestens einem Reagenz (beispielsweise einen Katalysator) zur Förderung der Reaktion zwischen der ersten Verbindung und der zweiten Verbindung in der zweiten Nichtfluorphase, wobei sich das Reagenz oder der Katalysator zwischen der ersten Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase verteilt. Gewöhnlich hat mindestens eine der ersten, zweiten und dritten Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als das Reagenz oder der Katalysator. Vorzugsweise haben die erste, zweite und dritte Verbindung jeweils einen kleineren Verteilungskoeffizient als das Reagenz oder der Katalysator.

[0024] Die Erfindung stellt in einem weiteren Aspekt ein Verfahren zum Umsetzen einer ersten Verbindung zur Herstellung einer zweiten Verbindung bereit, umfassend die Schritte: Zusammenbringen einer ersten Nichtfluorphase, die eine erste Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei die Fluorphase mindestens ein Fluorphasenreagenz enthält, das mit der ersten Verbindung so interagiert, dass man ein oder mehrere Fluorzwischenprodukte erhält;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und

Aufnehmen von mindestens einer dritten Verbindung in der zweiten Nicht-Fluorphase, die mit dem Fluorzwischenprodukt oder der ersten Verbindung reagiert, so dass man eine Produkt-Verbindung erhält, die sich vorzugsweise in der zweiten Nichtfluorphase verteilt. Das Fluorphasenreagenz hat vorzugsweise einen Verteilungskoeffizient (wie beispielsweise gemessen zwischen der Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase) von mehr als etwa 1. Stärker bevorzugt hat das Fluorphasenreagenz einen Verteilungskoeffizient größer als etwa 3. Das Fluorphasenreagenz hat am stärksten bevorzugt einen Verteilungskoeffizient größer als etwa 10. Das Fluorzwischenprodukt hat gewöhnlich einen größeren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung.

[0025] Das oder die Fluorzwischenprodukte können beispielsweise mit der dritten Verbindung in der Fluor-

phase interagieren (gewöhnlich in der Nähe der zweiten Phasengrenzfläche), an der zweiten Phasengrenzfläche und/oder in der zweiten Nichtfluorphase. Die erste Verbindung kann ebenfalls durch die Fluor-Zwischenprodukte in der Fluorphase freigesetzt werden (gewöhnlich in der Nähe der zweiten Phasengrenzfläche), an der zweiten Phasengrenzfläche und/oder in der zweiten Nichtfluorphase, wobei die erste Verbindung mit der dritten Verbindung reagiert.

[0026] Der Begriff "interagieren", wie er hier verwendet wird, betrifft beispielsweise eine chemische Reaktion zur Bildung oder zum Aufbrechen einer chemischen Bindung zwischen der ersten Verbindung und dem Fluorreagenz, zur Bildung oder zum Aufbrechen eines anderen Bindungstyps oder einer anziehenden Wechselwirkung zwischen der ersten Verbindung und dem Fluorphasenreagenz, oder zur Mizellenbildung zwischen der ersten Verbindung und dem Fluorreagenz. Eine kovalente oder Ionenbindung kann beispielsweise zwischen dem Reagenz und der ersten Verbindung gebildet werden. Andere Bindungstypen oder anziehende Wechselwirkungen umfassen nichtkovalente Bindungen, wie Wasserstoffbrückenbindung, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Kräfte. Im Allgemeinen kann jeder Typ Wechselwirkung, Bindung oder Anziehungs- kraft, die hinreichend stark oder dauerhaft ist, dass das Fluorzwischenprodukt als Einheit zum Transport dient oder zur Erleichterung des Transports durch die Fluorphase, verwendet werden. Gewöhnlich zieht die Wechselwirkung zwischen der ersten Verbindung und dem Fluorphasenreagenz die erste Verbindung von der ersten Nichtfluorphase in die Fluorphase und erleichtert den Transport des Fluorzwischenprodukts (beispielsweise ein Aggregat aus der ersten Verbindung und dem Fluorreagenz) zur zweiten organischen Phase.

[0027] Der Begriff "Fluorphasenreagenz", wie er hier verwendet wird, betrifft gewöhnlich eine chemische Einheit oder eine physikalisch-chemische Struktur (beispielsweise eine Mizellenstruktur oder eine Teilchenstruktur), die sich zur Wechselwirkung mit der ersten Verbindung eignet, so dass man eine Zwischenprodukteinheit oder eine Struktur mit einem höheren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung erhält, wie oben beschrieben. Bei einer Ausführungsform kann das Fluorphasenreagenz ein Katalysator sein. Ein Fluorkatalysator, der beispielsweise eine Reaktion zwischen der zweiten Verbindung und der dritten Verbindung katalysiert, kann zuerst einen Fluorkomplex mit der ersten Verbindung bilden. Der Fluorkomplex erleichtert den Transport der ersten Verbindung durch die Fluorphase zur zweiten organischen Phase. Bei anderen Ausführungsformen kann das Fluorphasenreagenz beispielsweise ein Fluorrezeptor, Wirt oder Transportmittel sein.

[0028] Die erste Nichtfluorphase kann mindestens eine andere Verbindung als die erste Verbindung beinhalten. Die andere(n) Verbindung(en) können sich vorzugsweise in die erste Nichtfluorphase verteilen. Die andere(n) Verbindung(en) sind vorzugsweise im Wesentlichen nichtreaktiv und interagieren nicht mit dem Fluorreagenz. Die Wechselwirkung der ersten Verbindung mit dem Reagenz transportiert somit vorzugsweise die erste Verbindung oder andere Verbindungen, die von der Umsetzung davon hergeleitet sind, zu der zweiten Nichtfluorphase über die erste Fluorphase.

[0029] Zur Durchführung einer Reihe von Reaktionen und/oder Trennungen, wie hier beschrieben, kann das Verfahren zudem den Schritt umfassen: Zusammenbringen der zweiten Nichtfluorphase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche. Die zweite Fluorphase kann mit einer dritten Nichtfluorphase an einer vierten Phasengrenzfläche usw. zusammengebracht werden.

[0030] Fluorphasenreagenzien, können ebenfalls zur Herbeiführung einer Trennung mit oder ohne Reaktion in der zweiten Nicht-Fluorphase verwendet werden. Diesbezüglich stellt die Erfindung in einem weiteren Aspekt ein Trennverfahren für ein Gemisch aus mindestens einer ersten Verbindung und einer zweiten Verbindung bereit, umfassend die Schritte: Zusammenbringen einer ersten Nichtfluorphase, die die erste und die zweite Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei die Fluorphase ein Fluorreagenz enthält, das selektiv mit der ersten Verbindung interagiert, so dass ein Fluorzwischenprodukt erhalten wird; und Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche.

[0031] Die Verteilungskoeffizienten der zweiten oder anderen Verbindungen in der ersten Nichtfluorphase (wie gemessen zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase) sind vorzugsweise nicht größer als zweimal so klein wie der Verteilungskoeffizient des Fluorzwischenprodukts (oder nicht größer als halb so groß). Die Verteilungskoeffizienten der zweiten oder anderen Verbindungen sind stärker bevorzugt nicht größer als fünfmal so klein wie der Verteilungskoeffizient des Fluorzwischenprodukts (oder nicht größer als 1/5 davon). Stärker bevorzugt sind die Verteilungskoeffizienten der zweiten oder anderen Verbindungen nicht größer als zehnmal so klein wie der Verteilungskoeffizient des Fluorzwischenprodukts (oder nicht größer als 1/10 davon).

[0032] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Trennung eines Gemischs von mindestens einer ersten Verbindung und einer zweiten Verbindung bereit, einschließlich der Schritte: Zusammenbringen eines Gemischs der ersten und der zweiten Verbindung in einer ersten Nichtfluorphase mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Verbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase verteilt, wobei die zweite Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung hat (und sich vorzugsweise in der ersten Nichtfluorphase verteilt); und Zusammenbringen der Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche.

[0033] Das Verfahren kann zudem den Schritt selektives Umsetzen einer Vorstufen-Verbindung mit einer Fluormarkierungsverbindung zur Herstellung der ersten Verbindung, d.h. einer fluormarkierten Verbindung, umfasst.

[0034] Die Verteilungskoeffizienten der zweiten oder anderen Verbindungen in der ersten Nichtfluorphase (wie gemessen zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase) sind vorzugsweise nicht größer als zweimal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als halb so groß). Stärker bevorzugt sind die Verteilungskoeffizienten der zweiten oder anderen Verbindungen nicht größer als fünfmal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als 1/5 davon). Stärker bevorzugt sind die Verteilungskoeffizienten der zweiten oder anderen Verbindungen nicht größer als zehnmal so klein wie der Verteilungskoeffizient der ersten Verbindung (oder nicht größer als 1/10 davon).

[0035] Das Verfahren kann ebenfalls den Schritt umfassen Aufnehmen von mindestens einer dritten Verbindung in der zweiten Nichtfluorphase, die mit einer fluormarkierten ersten Verbindung reagiert, so dass man eine vierte Verbindung mit reduziertem Fluorgehalt verglichen mit der ersten fluormarkierten Verbindung erhält, wobei sich die vierte Verbindung vorzugsweise in der zweiten Nichtfluorphase verteilt. Die vierte Verbindung kann chemisch die gleiche sein, wie die Vorstufenverbindung (d.h. die Regeneration der Vorstufenverbindung) oder sich chemisch von der Vorstufenverbindung unterscheiden.

[0036] Das Verfahren kann ebenfalls den Schritt umfassen Zusammenbringen der zweiten Nichtfluorphase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche. Die zweite Fluorphase kann wiederum mit einer dritten Nichtfluorphase an einer vierten Phasengrenzfläche usw. zusammengebracht werden.

[0037] Die erfindungsgemäßen Verfahren können beispielsweise zur Trennung eines Enantiomerengemischs angewendet werden. Viele stereoselektive Reaktionen, Reagenzien und Katalysatoren sind dem Fachmann bekannt. Siehe beispielsweise Eliel, E.L.; Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, 1994. Bekannte und neue Reaktionen und Reagenzien können fluorhaltig gemacht oder fluormarkiert werden, wie hier beschrieben und in den US-Patenten 5,859,247, 5,777,121, US-Patent 6,749,759 und US-Patent 6,727,390. In den erfindungsgemäßen Verfahren kann mindestens ein Enantiomer beispielsweise von einem racemischen Enantiomerengemisch vorzugsweise in ein Fluor- oder fluormarkiertes Produkt umgewandelt werden. Die erfindungsgemäßen Reaktions- und/oder Trennverfahren können dann zur Trennung des Gemischs verwendet werden.

[0038] Die erfindungsgemäße Anmeldung beschreibt zudem eine Vorrichtung (zum Beispiel zur Trennung und/oder Umsetzung von Verbindungen), einschließlich einer ersten Nichtfluorphase in Kontakt mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche und einer zweiten Nichtfluorphase in Kontakt mit der ersten Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche. Die erste Fluorphase ist vorzugsweise eine flüssige Phase.

[0039] Die erste Nichtfluorphase kann beispielsweise in einem oberen Abschnitt eines ersten Schenkels eines U-Rohrs sein, die zweite Nichtfluorphase kann in dem oberen Abschnitt eines zweiten Schenkels des U-Rohrs sein, und die ersten Fluorphase kann sich in dem U-Rohr zwischen der ersten Nichtfluorphase und der zweiten Nichtfluorphase befinden. In einer Ausführungsform enthält die erste Nichtfluorphase ein erstes Rührbauteil, die erste Fluorphase enthält ein zweites Rührbauteil, und die zweite Nichtfluorphase enthält ein drittes Rührbauteil. Das Rührbauteil lässt sich zur Störung der Phasengrenzflächen zur Steigerung des Austauschs bestimmter Komponenten zwischen den Phasen verwenden.

[0040] Zur Durchführung einer Reihe von Reaktionen und/oder Trennungen wie hier beschrieben kann die zweite Nichtfluorphase in Kontakt mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche untergebracht werden, und die zweite Fluorphase kann in Kontakt mit einer dritten Nichtfluorphase an einer vierten Phasengrenzfläche usw. untergebracht werden.

[0041] Die erfindungsgemäßen Reaktions- und/oder Trennverfahren eignen sich zwar gut zur Verwendung in

Systemen, die mindestens eine Fluorkomponente enthalten, jedoch können die erfindungsgemäßen Verfahren ebenfalls in Systemen verwendet werden, die keine Fluorkomponente enthalten, außer der Fluorphase selbst. Diesbezüglich stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Umsetzen einer ersten Nichtfluorverbindung zur Herstellung einer zweiten Nichtfluorverbindung bereit, umfassend die Schritte: Zusammenbringen einer ersten Nichtfluorphase, die die erste Nichtfluorverbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Nichtfluorverbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase verteilt; Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und Aufnehmen von mindestens einer dritten Nichtfluorverbindung in der zweiten Nichtfluorphase, die mit der ersten Nichtfluorverbindung reagiert, zur Herstellung der zweiten Nichtfluorverbindung, wobei die zweite Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Nichtfluorverbindung hat. Die zweite Nichtfluorverbindung befindet sich in der zweiten Nichtfluorphase oder verteilt sich vorzugsweise in dieser. Die erste Nichtfluorverbindung kann Dibrom (Br_2) sein, und die zweite Nichtfluorverbindung kann ein Alken oder Alkin sein.

[0042] Die zweite Nichtfluorphase der vorstehenden Verfahren kann ebenfalls andere Nichtfluorkomponenten, beispielsweise Reagenzien oder Katalysatoren, enthalten, die die Reaktion zwischen der ersten Nichtfluorverbindung und der dritten Nichtfluorverbindung fördern oder an dieser teilnehmen. In diesen Verfahren befindet sich die ersten Nichtfluorverbindung und jede andere Nichtfluorverbindung aufgrund ihres niedrigen Verteilungskoeffizienten in die Fluorphase vorzugsweise in der zweiten Nichtfluorphase. Dieser Verteilungskoeffizient ist vorzugsweise größer als 10, stärker bevorzugt größer als 50 und noch stärker bevorzugt größer als 100. Viele übliche organische und anorganische Verbindungen erfüllen diese Anforderungen.

[0043] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zum Umsetzen einer ersten Nichtfluorverbindung mit mindestens einer zweiten Nichtfluorverbindung zur Herstellung einer dritten Nichtfluorverbindung bereit, umfassend die Schritte: Zusammenbringen einer ersten Nichtfluorphase, die die erste Nichtfluorverbindung und die zweite Nichtfluorverbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche; Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und Aufnehmen von mindestens einem Nichtfluorreagenz oder Katalysator zur Förderung der Reaktion zwischen der ersten Nichtfluorverbindung und der zweiten Nichtfluorverbindung in der zweiten Nichtfluorphase, wobei sich das Nichtfluorreagenz oder der Katalysator zwischen der ersten Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase verteilt. Im Allgemeinen hat mindestens eine der ersten, zweiten und dritten Nichtfluorverbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als das Nichtfluorreagenz oder der Katalysator. Die erste, zweite und dritte Nichtfluorverbindung haben vorzugsweise kleinere Verteilungskoeffizienten als das Nichtfluorreagenz oder der Katalysator in dem beispielsweise oben beschriebenen Maße.

[0044] Der Nichtfluorkatalysator kann beispielsweise ein Metallhalogenid sein. Solche Katalysatoren eignen sich beispielsweise zur Katalyse einer Friedel-Crafts-Reaktion (beispielsweise einer Acylierung) zwischen der ersten Nichtfluorverbindung und der zweiten Nichtfluorverbindung). Ein Beispiel für einen geeigneten Metallhalogenid-Katalysator ist Zinntetrachlorid.

[0045] Die vorliegende Erfindung stellt zudem ein Verfahren zum Trennen eines Gemisches von mindestens einer ersten Fluorverbindung und einer zweiten Nichtfluorverbindung bereit, umfassend die Schritte: Zusammenbringen eines Gemisches der ersten Nichtfluorverbindung und der zweiten Nichtfluorverbindung in einer ersten Nichtfluorphase mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Nichtfluorverbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase verteilt, die zweite Nichtfluorverbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Nichtfluorverbindung hat; und Zusammenbringen der Fluorphase mit einer zweiten Nichtfluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche.

[0046] Im Allgemeinen trennen in den erfindungsgemäßen Fluormehrphasensystemen eine oder mehrere Fluorphasen andere Nichtfluorphasen. Als Folge unterschiedlicher Verteilungskoeffizienten zwischen den Systemkomponenten ermöglicht eine gesteuerte Verteilung oder der Transport von einem oder mehreren Systemkomponenten (beispielsweise Verbindungen, Reaktanten, Reagenzien, Katalysatoren, usw.) durch die Fluorphase beispielsweise die Trennung oder konkurrierende Umsetzung und Trennung der Systemkomponenten. Darüber hinaus kann die Verteilung oder der Transport einer Systemkomponente durch eine Fluorphase zur Steuerung der Abgaberate dieser Komponente an eine Nichtfluorphase verwendet werden, damit beispielsweise die Rate einer Reaktion in dieser Nichtfluorphase gesteuert wird. Die Erfindung stellt somit im Allgemeinen ein Verfahren zum Steuern der Verteilung von einer oder mehreren Komponenten aus einer Nichtfluorphase zu einer weiteren Nichtfluorphase durch Unterbringen einer Zwischenfluorphase dazwischen bereit. Die neuen Fluormehrphasensysteme, Verfahren und Geräte der vorliegenden Erfindung erleichtern und/oder steigern somit viele existierende oder neue Reaktionen und/oder Trennungen.

[0047] Es zeigt:

[0048] [Fig. 1](#) eine Dreiphasen-U-Rohr-Reaktions- bzw. Trennvorrichtung, die sich zur Verwendung bei den erfindungsgemäßen Verfahren eignet, und welche enthält eine obere erste organische Phase (S-Phase) in einem ersten Schenkel des U-Rohrs, eine obere zweite organische Phase (P-Phase) in einem zweiten Schenkel des U-Rohrs und eine Fluorphase (F-Phase), die sich zwischen der ersten organischen Phase und der zweiten organischen Phase befindet.

[0049] [Fig. 2](#) eine weitere Dreiphasen-U-Rohr-Reaktions- bzw. Trennvorrichtung, die sich zur Verwendung bei den erfindungsgemäßen Verfahren eignet, wobei Röhrelemente oder Bauteile jeweils in der ersten organischen Phase, der zweiten organischen Phase und der Zwischenfluorphase untergebracht sind.

[0050] [Fig. 3](#) eine erfindungsgemäße Ausführungsform, bei der eine oder mehrere Verbindungen außer der Substratverbindung (beispielsweise Verunreinigungen) in der S-Phase des Dreiphasensystems von [Fig. 2](#) zu-gegen sind.

[0051] [Fig. 4](#) Untersuchungen einer erfindungsgemäßen Ausführungsform, bei der ein Fluorrezeptor den Transport einer Verbindung durch eine Fluorphase aus einer ersten wässrigen Phase in eine zweite wässrige Phase erleichtert.

[0052] [Fig. 5](#) eine erfindungsgemäße Ausführungsform, bei der eine Anzahl von erfindungsgemäßen Dreiphasensystemen in Reihe miteinander verbunden sind.

[0053] [Fig. 6](#) eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform, bei der eine Anzahl von erfindungsgemäßen Dreiphasensystemen aneinander angeschlossen sind.

[0054] [Fig. 7A](#) einen Seitenquerschnitt eines erfindungsgemäßen Mehrphasensystems.

[0055] [Fig. 7B](#) eine Draufsicht auf das System von [Fig. 6A](#).

[0056] [Fig. 8A](#) einen Seitenquerschnitt eines weiteren erfindungsgemäßen Mehrphasensystems.

[0057] [Fig. 8B](#) eine Draufsicht auf das System von [Fig. 7A](#).

[0058] [Fig. 9](#) eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Dreiphasenreaktion, bei der sich eine Nichtfluorreaktionskomponente durch die Fluorphase bewegt.

[0059] [Fig. 10a](#) eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Dreiphasenreaktion in einem U-Rohr, wobei sich eine Nichtfluorreaktionskomponente durch die Fluorphase bewegt.

[0060] [Fig. 10b](#) eine Ausführungsform einer Dreiphasenreaktion der vorliegenden Erfindung, wobei eine Nichtfluor-Reaktionskomponente durch eine Fluormembran transportiert wird.

[0061] [Fig. 11](#) die Trennung von Verunreinigungen aus einer transportierten Nichtfluorreaktionskomponente in der Ausführungsform von [Fig. 9](#).

[0062] [Fig. 12](#) eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Dreiphasen-Bromierungsreaktion mit "Phase Vanishing".

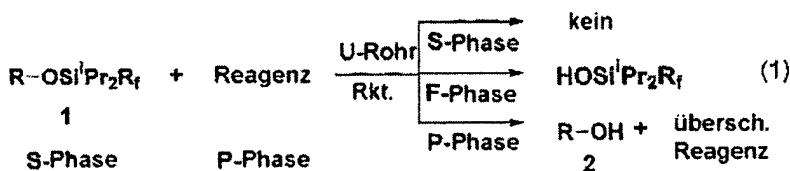
[0063] [Fig. 13](#) eine erfindungsgemäße Dreiphasen-Bromierungsreaktion in einem U-Rohr.

[0064] [Fig. 14](#) eine Ausführungsform einer Bromierungsreaktion von zwei Alkenen in aufeinander folgenden U-Rohren.

Eingehende Beschreibung der Erfindung

[0065] In mehreren repräsentativen Beispielen der vorliegenden Erfindung wurde eine Reaktion zur Entfernung der Markierung und zur Entfernung der Schutzgruppe der fluorierten Silylether wie in Gleichung (1) ge-

zeigt mit verschiedenen Dreiphasen- oder "triphasischen" Systemen der vorliegenden Erfindung untersucht.



1a: R = 2-(2-Naphthyl)ethyl, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 b: R = 2-(2-Naphthyl)ethyl, R_f = C₁₀F₂₁CH₂CH₂
 c: R = 2-(2-Naphthyl)ethyl, R_f = C₆F₁₃CH₂CH₂
 d: R = 2-(2-Naphthyl)ethyl, R_f = C₄F₉CH₂CH₂
 e: R = 2-(2-Naphthyl)ethyl, R_f = 'Pr
 f: R = (S)-(-)-1-(2-Naphthyl)ethyl, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 g: R = PhCH=CHCH₂, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 h: R = Ph(CH₂)₆, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 i: R = CH₃(CH₂)₁₁, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 j: R = Cholestanyl, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 k: R = 2-Adamantanethyl, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂
 l: R = 2-Adamantanethyl, R_f = C₈F₁₃CH₂CH₂
 m: R = (R)-(+)-2-Phenylpropyl, R_f = C₈F₁₇CH₂CH₂

[0066] In diesen Untersuchungen wurde der fluorierte Silylether 1 auf eine Seite des U-Rohrs 10 von [Fig. 1](#) in einem organischen Lösungsmittel (Substratphase oder S-Phase; gelegentlich hier auch als die erste Nichtfluorphase bezeichnet) geladen, und das Reagenz für die Spaltung wurde auf die andere Seite des U-Rohrs 10 in einem organischen Lösungsmittel geladen (Produktphase oder P-Phase; gelegentlich auch als zweite Nichtfluorphase bezeichnet). Die beiden Phasen wurden durch eine Fluorflüssigkeit bzw. ein Lösungsmittel (Fluorphase oder F-Phase), wie in [Fig. 1](#) veranschaulicht, getrennt. Der fluorierte Silylether wanderte mit der Zeit von der S-Phase zur P-Phase. Als der fluorierte Silylether die P-Phase erreichte, durchlief er eine Reaktion (in diesem Beispiel eine Reaktion zur Entfernung der Markierung oder der Entfernung der Schutzgruppe), durch ein Spaltungsreagenz in der P-Phase, so dass ein organischer Alkohol 2 und ein Fluorsilyl-Nebenprodukt (HOSiⁱPr₂R_f) erhalten wurde. Das Fluor-Nebenprodukt verteilte sich zurück bzw. trennte sich in die F-Phase, und der organische Alkohol wurde in der "P-Phase" eingefangen, da der Partitionskoeffizient (K_P; in diesem Fall äquivalent zum Verteilungskoeffizient K_D) des organischen Alkohols (ROH) relativ niedrig ist, und die Transportrate des Alkohols klein war. Der Begriff Partitionskoeffizient, wie er hier verwendet wird, ist im Allgemeinen definiert als $[M]_{\text{Fluor}}/[M]_{\text{Nichtfluor}}$ oder $[M]_F/[M]_{\text{Nicht-F}}$. Die chemische Energie der Desilylierungsreaktion treibt im Wesentlichen den Transport eines Moleküls von der linken zur rechten Seite auf Nichtgleichgewicht-Weise. Da der Transport Trennung ist, bewirkt das erfindungsgemäße Dreiphasen-System eine Reaktion, dem eine Trennung vorausgeht oder das diese begleitet.

[0067] Die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen der Dreiphasenreaktion der Gleichung (1) sind in der Tabelle I gezeigt. Der Silylether 1a wurde als Modellsubstrat für mehrere Experimente (Einträge 1 bis 9) gewählt, und FC-72 wurde in der F-Phase in sämtlichen Experimenten von Tabelle I verwendet. FC-72TM, eine übliche Fluorkohlenstoff-Flüssigkeit, ist ein Gemisch aus C₆F₁₄-Isomeren mit einem Siedepunkt von 56°C. FC-72 ist kommerziell erhältlich von 3M Specialty Materials von St. Paul, Minnesota.

[0068] Entsprechend der Partitionskoeffizienten (K_PS) von 1a zu verschiedenen organischen Lösungsmitteln und der Übertragungsgeschwindigkeiten des entsprechenden Alkohols 2a in den dreiphasischen Medien wurde Acetonitril (MeCN) als Lösungsmittel für die S-Phase in den Untersuchungen von Tabelle I verwendet.

Tabelle I. Entfernung der Schutzgruppe der fluorierten Silylether 1 mit einem Dreiphasenaktionssystem.

Eintrag 2	Substrat	K_p^a	Reagenz ^b	Lösungsmittel	Zeit	Produkt, 2	Ausbeute (%)	Verhältnis von (P-/S- Phase)	
								(R-Phase)	
1	1a	0.92	HCl	MeOH-H ₂ O ^c	4 d	2a	92	54 / 46	
2	1a		AcOH	MeOH-H ₂ O ^c	6 d	2a	54 ^d	96 / 4	
3	1a		CsF	MeOH-H ₂ O ^c	4 d	2a	80 ^e	>99 / 1	
4	1a		H ₂ SO ₄	MeOH-H ₂ O ^c	4 d	2a	92	>99 / 1	
5	1a		H ₂ SiF ₆	MeOH	2 d	2a	96	>99 / 1	
6	1a		H ₂ SiF ₆	DMF	1 d	2a	89	>99 / 1	
7	1a		H ₂ SiF ₆	MeCN	1 d	2a	99	91 / 9	
8	1a		H ₂ SO ₄	MeOH-H ₂ O ^c	18 h	2a	97	>99 / 1	
9	1a		H ₂ SiF ₆	MeOH	20 h	2a	92	>99 / 1	
10	1b	2.7	H ₂ SiF ₆	MeOH	6 d	2a	>99	84 / 16	
11	1c	0.39	H ₂ SiF ₆	MeOH	1.5 d	2a	90	86 / 14	
12	1d	0.12	H ₂ SiF ₆	MeOH	3 d	2a	96	67 / 33	
13	1e	0.015	H ₂ SiF ₆	MeOH	7 d	2a	97	59 / 41	
14	1f	1.5	H ₂ SiF ₆	MeOH	2 d	2f	87	98 / 2	
15	1g	1.3	H ₂ SiF ₆	MeOH	1.5 d	2g	90	>99 / 1	
16	1h	0.72	H ₂ SiF ₆	MeOH	3 d	2h	95	95 / 5	
17	1i	8.2	H ₂ SiF ₆	MeOH	7 d	2i	91	84 / 16	
18	1j	5.0	H ₂ SiF ₆	MeOH	7 d	2j	38 ^f	74 / 26	
19	1k	5.7	H ₂ SiF ₆	MeOH	7 d	2k	>99	91 / 9	
20	1l	1.9	H ₂ SiF ₆	MeOH	1.5 d	2k	93	96 / 4	

^a K_p der Substrate 1 wurde zwischen FC-72 und MeOH gemessen. ^bDie Menge der verwendeten Reagenzien ist wie folgt: HCl (2 Äquiv.) in Eintrag 1; AcOH (35 Äquiv.) im Eintrag 2; CsF (3 Äquiv.) in Eintrag 3; H₂SO₄ (1 Äquiv.) in den Einträgen 4 und 8; H₂SiF₆ (2 Äquiv.) in den Einträgen 5–7 und 9–20. ^cDas Verhältnis von MeOH/H₂O ist 20/1. ^d1a wurde in 36% und 8% Ausbeuten aus den S- bzw. F-Phasen gewonnen. ^e1a wurde in ~10% Ausbeute aus der F-Phase gewonnen. ^fDie Reaktion wurde sogar nach 7 Tagen nicht beendet und 1j wurde in 55% Ausbeute aus der F-Phase gewonnen.

[0069] In mehreren Experimenten wurde das Substrat 1a in Acetonitril gelöst und in der S-Phase untergebracht. Das Reagenz wurde in einem organischen Lösungsmittel gelöst und in der P-Phase untergebracht. Mit HCl als Spaltungsmedium wurde 2a in 92% Gesamtausbeute nach 4 Tagen erhalten. Das Produkt wurde in fast gleichen Mengen in der S- und in der P-Phase beobachtet. Darüber hinaus erwies sich die S-Phase am Ende der Reaktion als sauer, was zeigt, dass HCl aus der P-Phase durch die FC-72-F-Phase zur S-Phase übertragen wurde.

[0070] Im Allgemeinen bewegt sich das Spaltungsreagenz HCl durch die F-Phase rascher als erfundungsgemäß bevorzugt. Mit anderen Worten hat HCl einen höheren K_D (oder K_p) als zur Verwendung als P-Phasen- (oder als zweites Nichtfluorphasen-) Reagenz in der vorliegenden Erfindung gewünscht. Das P-Phasenreagenz bewegt sich sehr langsam durch die F-Phase oder hat einen niedrigen K_D (oder K_p). Somit wird das Substrat vorzugsweise durch die F-Phase zur P-Phase im Wesentlichen rascher als das P-Phasen-Reagenz durch die F-Phase von der P-Phase zur S-Phase transportiert.

[0071] Es wurden somit verschiedene Reagenzien untersucht, um die Dreiphasen-Schutzentfernungsreaktionen zu studieren (siehe Einträge 1–5 in der Tabelle 1). In den Untersuchungen der Tabelle I wurde mittels H₂SO₄ oder H₂SiF₆ und wässrigem MeOH als organisches P-Phasen-Lösungsmittel die Substanz 2a im Wesentlichen nur in der P-Phase mit hohen Ausbeuten beobachtet (siehe beispielsweise die Einträge 4 und 5).

Verschiedene Lösungsmittel wurden ebenfalls mittels H_2SiF_6 als Reagenz in der P-Phase untersucht. MeOH und DMF erwiesen sich für die Reaktion als effizient (siehe die Einträge 5–7).

[0072] Die Reaktionen der Tabelle I wurden beschleunigt, wenn jede Phase während des Reaktionsverfahrens gerührt wurde, wobei ein Reaktor mit modifiziertem U-Rohr **110** wie in [Fig. 1](#) veranschaulicht verwendet wurde. Der [Fig. 2](#) zufolge wurde die S-Phase auf der linken Seite des U-Rohrs **110** untergebracht, und sie kontaktierte die F-Phase an der Phasengrenzfläche **112**. Ein Rührelement **120** (beispielsweise ein Magnetrührelement) wurde in der S-Phase untergebracht. Bei einer Ausführungsform wurde das Rührelement **120** in der S-Phase von einem Träger (beispielsweise einer porösen Glasfritte **124**) gehalten, die einen Flüssigkontakt zwischen der S-Phase und der F-Phase ermöglichte, während das Rührelement **120** gehalten wurde. Ein Rührelement **130** (beispielsweise ein Magnetrührelement) wurde ebenfalls in der F-Phase untergebracht. Die F-Phase war in Kontakt mit einer oben beschriebenen P-Phase an der Phasengrenzfläche **114**. Ein Rührelement **140** (beispielsweise ein Magnetrührelement) wurde in der P-Phase auf einem Träger (beispielsweise einer porösen Glasfritte **144**) untergebracht, die einen Flüssigkontakt zwischen der P-Phase und der F-Phase ermöglichte. Mit der Vorrichtung von [Fig. 2](#) wurden die Schutzgruppen-Entfernungsreaktionen in 18 bis 20 Std. mit H_2SO_4 oder H_2SiF_6 beendet (gegenüber 2–4 Tagen in der Vorrichtung von [Fig. 1](#), d.h. ohne die Rührelemente **120**, **130** und **140**) und 2a wurde nur in der P-Phase erhalten (siehe Einträge 4 und 5 vs. 8 und 9 in der Tabelle I).

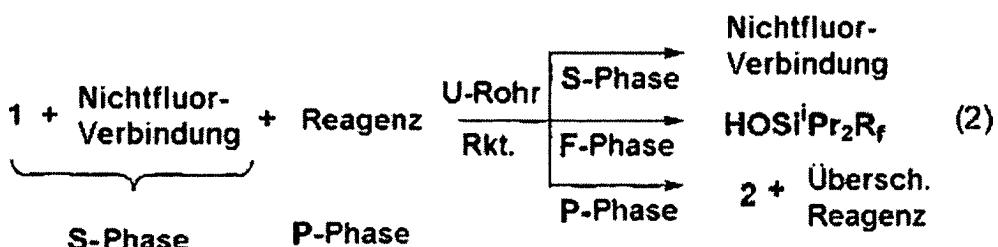
[0073] Die Wirkung von K_p (gewöhnlich äquivalent zu K_p in diesen Untersuchungen) der Substrate auf die Umsetzung wurde ebenfalls untersucht (siehe beispielsweise die Einträge 10–13 der Tabelle 1). Im Allgemeinen wird der Fluorgehalt der Fluormarkierung (R_f) vorzugsweise derart ausgewählt, dass der Silylether nicht sehr fluorhaltig ist, sich aber stattdessen zwischen der Fluor und organischen Phasen verteilt. Die Reaktion von Verbindung 1b, die 21 Fluoratome enthält und einen gemessenen K_p von etwa 2,7 hat (verglichen mit den 17 Fluoratomen und gemessenem K_p von 0,92 von 1a), benötigte 6 Tage, so dass 2a in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Ohne Einschränkung auf einen bestimmten Mechanismus nimmt man an, dass die längeren Reaktionszeiten von Verbindung 1b gegenüber Verbindung 1a entstehen, weil der erhöhte K_p gegenüber Verbindung 1a zu Abnahmen bzw. eingeschränkter Diffusion des markierten Silylethers in die P-Phase führte. Eine solche verlängerte Reaktionszeit kann zu einem erhöhten Rücktransport des Produktalkohols zur S-Phase führen. Tatsächlich war die Endproduktverteilung im Verhältnis von 84/16 in der P- bzw. S-Phase. Es wurde auch beobachtet, dass die Reaktionen von 1c–e, die weniger Fluoratome als 1a (13, 9 bzw. 0) enthalten und niedrigere K_pS als 1a aufweisen (0,39, 0,12 bzw. 0,015), längere Reaktionszeiten zur Beendigung der Reaktionen benötigten, was dazu führte, dass der Rücktransport von Produkt 2a anstieg. Die Ergebnisse zeigen, dass die $K_{D,S}$ oder $K_{p,S}$ in diesen Beispielen ($[M]_{F\text{-Phase}}/[M]_{S\text{-Phase}}$) für das zu verwendende Substrat in der Dreiphasen-Schutzgruppen-Entfernungsreaktion vorzugsweise im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 10 sind. Der K_p für die Substrate ist im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 5, am stärksten bevorzugt im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 2,0.

[0074] Die Allgemeinheit der vorliegenden Erfindung wurde anhand von Untersuchungen an fluorierten Silylethern bewiesen, die von verschiedenen anderen Alkoholen hergeleitet wurden. Die Silylether 1f–h, die eine aromatische funktionelle Gruppe in den Molekülen aufwiesen, durchliefen eine erfindungsgemäße Schutzgruppenentfernung, so dass 2f–h in 87–95% Ausbeute mit hohen P-Phasen-Selektivitäten erhalten wurden. Die gemessenen $K_{p,S}$ (äquivalent zu $K_{D,S}$ in diesen Untersuchungen) der Silylether 1f–h waren im Bereich von etwa 0,72–1,5. Die Reaktionen der aliphatischen Silylether 1i–k mit gemessenen $K_{p,S}$ im Bereich von etwa 5,0 bis 8,2 erforderten längere Reaktionszeiten (7 Tage oder mehr), was wiederum zu gesenkten P-Phase/S-Phase-Selektivitäten führte (Einträge 17–19). Im Falle von 1j, wurde 2j nur in 38%iger Ausbeute nach 7 Tagen erhalten. Dieses war möglicherweise ein Ergebnis des hohen K_p von 1j, sowie ihrer niedrigen Reaktivität zur Schutzgruppenentfernungsreaktion. Stattdessen wurde die Reaktion von 1j selbst nach 2 Tagen nicht beendet, und zwar nicht einmal unter "gewöhnlichen" monophasischen Bedingungen, wohingegen die Umsetzung von 1a in 30 min unter der gleichen monophasischen Bedingung beendet war.

[0075] Die Ergebnisse der erfindungsgemäßen Untersuchungen zeigen, dass der $K_{D,S}$ oder $K_{p,S}$ eines Substrates für die Verwendung in den Dreiphasensystemen der [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) durch Verändern der Anzahl Fluoratome in dem Molekül "abgestimmt" oder optimiert werden kann. Der Fluorether 1k mit einem K_p von 5,7 durchlief beispielsweise eine vollständige Reaktion in 7 Tagen mit einem Endprodukt-Verteilungsverhältnis von 91/9 in den P-/S-Phasen, wohingegen die Reaktion von 1l mit einem K_p von 1,9 in 1,5 Tagen beendet war, so dass ein Produktverteilungsverhältnis von 96/4 in den P-/S-Phasen erhalten wurde (Einträge 19 und 20).

[0076] Die Reinigung eines Produkts aus dem Reaktionsgemisch ist ein sehr wichtiges Verfahren, insbesondere bei der organischen Synthese im großen Maßstab. Zur Veranschaulichung dieses Aspekts bieten die

Dreiphasen-Reaktionssysteme der vorliegenden Erfindung einen effizienten Weg zur Trennung bzw. Reinigung. Die reinigende Schutzgruppenentfernung mit dem Dreiphasen-Reaktionssystem der Gleichung (2) wurde untersucht.



[0077] In diesen Untersuchungen wurde die fluormarkierte Verbindung 1a mit verschiedenen Mengen der nicht fluorierten Verbindung 1-(2-Naphthyl)ethanol gemischt. Das Gemisch wurde in der S-Phase gebildet und den erfindungsgemäßen Dreiphasen-Reaktions- bzw. Trennbedingungen unterworfen, worin die S-Phase, F-Phase und P-Phase jeweils wie in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) veranschaulicht gerührt wurden. Der entsprechende Alkohol 2a wurde in der P-Phase ohne 1-(2-Naphthyl)ethanol erhalten (siehe beispielsweise die Einträge 1–4 in der Tabelle II). Im Allgemeinen wurde der Anteil von 2a in den P- und S-Phasen mit steigender Menge 1-(2-Naphthyl)ethanol niedriger.

Tabelle II. Reinigende Schutzgruppenentfernung aus dem Gemisch der fluorierten und nicht fluorierten Verbindungen mit dem Dreiphasen-Reaktionssystem

Eintrag	fluoriertes Substrat, 1	nicht fluorierte Verbindung (Äquiv.) ^a	Zeit	Ausbeute von 2, (%)	Verhältnis von 2 in P-/S-
Phasen					
1	1a	1-(2-Naphthyl)ethanol (0.2)	1 d	87	99 / 1
2	1a	1-(2-Naphthyl)ethanol (0.4)	1.5 d	96	96 / 4
3	1a	1-(2-Naphthyl)ethanol (0.6)	3 d	97	95 / 5
4	1a	1-(2-Naphthyl)ethanol (1.0)	2.5 d	96	94 / 6
5	1f	(R)-(+)-1-(2-Naphthyl)ethanol (1.0)	2 d	83 ^b 41 / 59 (>97%ee / 90%ee) ^c	
6	1m	(S)-(-)-2-Phenylpropanol (1.0)	2 d	76 ^b 39 / 61 (89%ee / 87%ee) ^c	

^aDie Äquivalente beziehen sich auf 1. ^bDie Ausbeuten beziehen sich auf die Gesamtmenge beider Enantiomere in der Reaktion. ^cDie Enantiomerenreinheit der entsprechenden Alkohole, die in jeder Phase erhalten wurden, ist in Klammern gezeigt. Die ee-Werte wurden durch optische Drehung erhalten.

[0078] Die reinigenden Schutzgruppenentfernung der chiralen Silylether (1f und 1m) wurden in der Anwesenheit der entsprechenden enantiomeren reinen Alkohole mit dem Dreiphasensystem der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) untersucht. Die Schutzgruppenentfernungsreaktion von 1f (1,0 Äquiv.) schritt in der Anwesenheit von (R)-(+)-1-(2-Naphthyl)ethanol (1,0 Äquiv.) fort, und 1-(2-Naphthyl)ethanol wurde in 83% Gesamtausbeute in einem Verhältnis mit 41/59 in P/S-Phasen erhalten (Eintrag 5). Die erhaltenen Werte für den Enantiomeren-Überschuss (ee) von 1-(2-Naphthyl)ethanol waren >97% bzw. 90% in den P- bzw. S-Phasen. Der chirale Silylether 1m (1,0 Äquiv.) durchlief auch die reinigende Schutzgruppenentfernung in der Anwesenheit von (S)-(-)-2-Phenylpropanol (1,0 Äquiv.), und 2-Phenylpropanol wurde in einer 76% Gesamtausbeute in einem Verhältnis von 39/61 in P-/S-Phasen erhalten. Die ee-Werte von 2-Phenylpropanol waren 89% bzw. 87% in P- bzw. S-Phasen.

[0079] Bei einem weiteren Aspekt kann die vorliegende Erfindung bei der Katalyse oder bei der Förderung der Umsetzung zwischen den beiden Nichtfluor- (beispielsweise organischen) Reaktionskomponenten mit einem Fluorkatalysator oder Reagenz verwendet werden. Das Verfahren stellt beispielsweise die Trennung eines organischen Produktes von anderen ungewünschten Verbindungen bereit (beispielsweise nicht umgesetzte Ausgangsmaterialien oder Verunreinigungen in der ersten organischen Phase), sowie von dem verbleibenden Katalysator oder Reagenz oder jeglichen Fluornebenprodukten, die davon hergeleitet werden. Dieses Ver-

fahren hat gegenüber vorherigen Fluor-Zweiphasenverfahren Vorteile, die die Trennung der Fluor- und Nichtfluorkomponenten herbeiführen, die aber keine Trennung einer Nichtfluor-(beispielsweise organischen)-Komponente von jeglicher anderen Nichtfluor-(beispielsweise organischen)-Komponente herbeiführen.

[0080] Bei einem veranschaulichenden Beispiel wurde eine Kopplungsreaktion zwischen (E)-2-Bromstyrol ($\text{PhCH}=\text{CHBr}$) und Phenylzinkiodid (PhZnI) durchgeführt, die durch einen Fluorpalladium-Katalysator gefördert wurde. Der Katalysator wurde hergestellt aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und dem bekannten Fluorphosphin ($\text{p-C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{P}$. Ein Gemisch aus dem Katalysator in FC-72 wurde in einem U-Rohr mit einer ersten organischen Phase zusammengebracht, die (E)-2-Bromstyrol in Acetonitril enthielt, und einer zweiten organischen Phase, die Phenylzinkiodid in THF enthielt. Nach einem Tag bei Umgebungstemperatur wurde jede organische Phase entfernt und einer wässrigen Standardaufarbeitung unterworfen. Nicht umgesetztes (E)-2-Bromstyrol wurde aus der ersten organischen Phase gewonnen, wohingegen das gekoppelte Reaktionsprodukt (E)-Stilben ($\text{PhCH}=\text{CHPh}$) aus der zweiten organischen Phase isoliert wurde.

[0081] Ein ähnliches Kontrollexperiment wurde durchgeführt, jedoch wurde der Fluorkatalysator weggelassen, und ein organischer Standard-Katalysator ($(\text{Ph}_3\text{P}_4)\text{Pd}$) wurde zu der zweiten organischen Phase zugegeben, die das PhZnI enthielt. In diesem Experiment wurde kein Kopplungsprodukt in einer organischen Phase isoliert, und das Bromstyrol wurde aus der ersten, nicht aber aus der zweiten organischen Phase gewonnen.

[0082] Dieses Verfahren hat Vorteile gegenüber Standard- und Fluor-Zweiphasen-Kopplungsreaktionen. In dem Standard-(Nichtfluor)-Verfahren, wobei kein (E)-2-Bromstyrol verbraucht wird, muss man das Stilben-Produkt vom Katalysator und von jeglichen vom Katalysator abstammenden Produkten, sowie von dem nicht umgesetzten Bromid trennen. Ein Fluor-Zweiphasenverfahren kann die Katalysatortrennung herbeiführen, führt jedoch zu einem Gemisch aus dem Stilbenprodukt und dem nicht umgesetzten Bromid. Wie oben gezeigt stellt die vorliegende Erfindung auch die Trennung jeder anderen Verbindung bereit, beispielsweise von Verunreinigungen, von dem Bromid, vorausgesetzt, dass diese anderen Verbindungen nicht durch die Fluorphase im Verlauf der Reaktion transportiert werden (in diesem Fall etwa 1 Tag).

[0083] Ohne Einschränkung auf irgendeinen Mechanismus mutmaßen die Erfinder, dass das Bromid über einen oder mehrere Schritte mit dem Fluor-Palladiumkatalysator in der ersten organischen Phase an der Grenzfläche zwischen der ersten organischen Phase und der Fluorphase oder in der Fluorphase reagiert. Dies stellt ein Organometall-Zwischenprodukt oder Zwischenprodukte bereit, die ein oder mehrere Fluorphosphine enthalten. Diese Phosphine erleichtern den Transport von dem oder den Zwischenprodukten durch die Fluorphase. Das transportierte Zwischenprodukt oder die Zwischenprodukte reagieren dann über ein oder mehrere Schritte mit dem Phenylzinkiodid in der zweiten organischen Phase an der Grenzfläche zwischen der zweiten organischen Phase und der Fluorphase oder in der Fluorphase, jedoch nahe der Grenzfläche zwischen dieser Phase und der zweiten Phase. Das resultierende Produkt verteilt sich günstigerweise in die zweite organische Phase und seine Transportrate durch die Fluorphase zur ersten organischen Phase ist gegenüber der Reaktionsgeschwindigkeit langsam.

[0084] Wie durch die Kopplungsreaktion veranschaulicht eignet sich dieser Aspekt der Erfindung besonders für organische Reaktionen, die durch komplexierte Metallreagenzien oder Katalysatoren gefördert werden, weil die Komplexe fluorhaltig gemacht werden können, und zwar durch Verwendung bekannter Fluorliganden oder durch Umwandeln bekannter oder neuer organischer Liganden in Fluorliganden durch Zugabe geeigneter Fluormarkierungen, Domänen oder Pferdeschwänze. Andere geeignete Reaktionen umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Heck-Reaktionen, Stille-Reaktionen, Sonagashira-Reaktionen und Suzuki-Reaktionen.

[0085] Das Verfahren ist jedoch keinesfalls auf eine dieser Arten oder Klassen von Reaktionen eingeschränkt, und kann im Wesentlichen bei jeder Nichtfluor- (beispielsweise organischen, metallorganischen oder anorganischen) Reaktion verwendet werden, wobei eine Reaktionskomponente aus der ersten Nichtfluorphase oder einem Zwischenprodukt, das aus der Reaktion oder Wechselwirkung dieser Komponente mit der Fluorkomponente transportiert und umgesetzt wird, so dass ein Produkt in der zweiten Nichtfluorphase bereitgestellt wird, das schneller als dieses Produkt ist, oder es werden andere Komponenten in der zweiten Nichtfluorphase zu der ersten Nichtfluorphase transportiert. Idealerweise sollte keine der ursprünglichen Komponenten oder neu gebildeten Produkte der zweiten Nichtfluorphase während der Reaktion und Trennung zur ersten Nichtfluorphase transportiert werden. In der Praxis sind jedoch Transportgeschwindigkeiten von Null oder fast Null selten. Der Großteil der ursprünglichen Komponenten und/oder neu gebildeten Produkte der zweiten Nichtfluorphase bleibt in dieser Phase am Ende der Reaktion. Stärker bevorzugt verbleiben mehr als 75% in der zweiten Phase. Am stärksten bevorzugt bleiben mehr als etwa 90% der ursprünglichen Komponenten und/oder neu gebildeten Produkte der zweiten Nichtfluorphase in dieser Phase am Ende der Reaktionen.

[0086] Es ist oft zweckmäßig, dass die Reaktionskomponente in der Fluorphase ein Reagenz oder Katalysator ist, jedoch ist dies nicht nötig, wenn die Komponente oder Komponenten in der ersten Nichtfluorphase und die Komponente oder Komponenten in der zweiten Nichtfluorphase eine Reaktion durchlaufen, wenn sie unter den Reaktions- und Trennbedingungen miteinander zusammengebracht werden in der zweiten Nichtfluorphase oder bei oder nahe der Grenzfläche zwischen der Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase. In solchen Fällen dienen die Fluorkomponenten zum Transport, und zwar entweder durch Bildung einer reversiblen chemischen Bindung oder einer anderen reversiblen Wechselwirkung, von einer oder mehreren Komponenten der ersten Nichtfluorphase zur zweiten Nichtfluorphase oder in die Nähe der Grenzfläche zwischen der Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase. Der Fachmann bezeichnet transportierte Moleküle oft als "Gäste" und transportierende Moleküle als "Wirt" oder "Transportmittel". Im Stand der Technik gibt es viele Nichtfluor-Gäste und Wirte, und bekannte oder neue Gäste oder Wirte können für die erfindungsgemäße Verwendung fluorhaltig gemacht werden, indem man geeignete Fluormarkierungen, Domänen oder Pferdeschwänze anhängt.

[0087] Ein Beispiel für ein solches Transportmittel, das für die erfindungsgemäße Verwendung fluorhaltig gemacht wurde, ist ein Barbiturat-Rezeptor, der ursprünglich hergestellt wurde von Chang und Hamilton. Chang, S.K.; Hamilton, A.D., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1318. Der aktive Anteil des Nichtfluor-Transportmittels oder -Wirts 3a (siehe [Fig. 4](#)) hat 6 Wasserstoffbrückenbindungsstellen, die in das Innere eines planaren Hohlraums ragen. Diese 6 Wasserstoffbrückenbindungsstellen sind geometrisch komplementär zu der Barbiturat-(Malonylharnstoff)-Struktur. Medikamente, wie Phenobarbital binden in einer Reihe von Lösungsmitteln reversibel an Transportmittel, wie 3a. Siehe beispielsweise Valenta, J.N.; Sun, L.; Ren, Y.; Weber, S.G., Anal. Chem. 1997, 69, 3490. Durch kovalente Modifikation des Rezeptors mit einer Fluorkette (Perfluorpropylenoxid mit Carboxyende, Krytox, erhältlich von DuPont, mittleres Molekulargewicht 1200) wurde 3a in der Form des Fluortransportmittels 3b fluorlöslich gemacht. Das Transportmittel 3b hatte Befunden zufolge die Fähigkeit zum Transport von Barbiturat en durch eine Fluorphase. Die Richtung des Transportes kann definiert werden durch Steuerung in der S-Phase und der P-Phase. Barbiturate sind schwache Säuren, weshalb der Transport zur P-Phase begünstigt ist, wenn die P-Phase basisch ist. Das saure Barbiturat an der Grenze zwischen F- und P-Phase kann mit dem Hydroxidion in der P-Phase umgesetzt werden, so dass das stärker P-Phasen-lösliche Barbiturat-Anion erhalten wird.

[0088] In einem veranschaulichenden Beispiel wurden mehrere Transportexperimente mit einer Vielzahl von Gastmolekülen und mit Fluortransportmittel 3b durchgeführt. Die F-Phase umfasste etwa 1 mM Transportmittel 3b in dem Fluor-Lösungsmittel FC-72. Diese F-Phase wurde in einem U-Rohr zusammengebracht mit einer ersten Phase, die verschiedene organische Verbindungen in Wasser enthielt, und einer zweiten wässrigen Phase, die das Hydroxidion enthielt (pH-Wert 11,5, Phosphatpuffer). Nach verschiedenen Zeitspannen bei Umgebungstemperatur wurde ein Anteil der basischeren P-Phase entfernt und der quantitativen Analyse durch UV-Absorptionsspektralphotometrie unterworfen. Die gemessenen Extinktionen wurden durch die Verwendung einer Kalibrierungskurve in die Konzentration der jeweiligen organischen Verbindung umgewandelt. Die untersuchten organischen gelösten Stoffe waren Phenobarbital, Secobarbital, Mephobarbital, Thiopental, 2-Ethyl-2-phenylmalonamid und p-Toluolsulfonat. Die [Fig. 4](#) zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen. Die Menge jeder transportierten Verbindung (als Anteil der Menge in der S-Phase) ist gegen die Zeit aufgetragen. Die Datenpunkte veranschaulichen das Verhalten von Mephobarbital (dargestellt durch ausgefüllte Quadrate), Secobarbital (dargestellt durch nicht ausgefüllte Quadrate), Thiopental (dargestellt durch Dreiecke), Phenobarbital (dargestellt durch Kreise), Malonamid und p-Toluolsulfonat (beide dargestellt durch nicht ausgefüllte Kreise). Die Barbiturate wurden jeweils durch die Fluorphase in der Anwesenheit von Transportmittel 3b transportiert. Erwartungsgemäß wurden weder p-Toluolsulfonat noch 2-Ethyl-2-phenylmalonamid (die nicht an das Transportmittel 3b binden) mit dem Transportmittel 3b in der Fluorphase transportiert.

[0089] Ein Kontrollexperiment wurde mit Phenobarbital durchgeführt, wobei das Fluortransportmittel 3b aus der Fluorphase weggelassen wurde. In diesem Experiment wurde kein Phenobarbital (der einzige untersuchte gelöste Stoff) zur P-Phase transportiert.

[0090] Bei sämtlichen vorstehenden Aspekten treibt eine chemische Reaktion in der zweiten Nichtfluorphase und/oder bei oder nahe der Grenzfläche zwischen der Fluorphase und der zweiten Nichtfluorphase den Transport des Reaktions- bzw. Trennsystems auf Nicht-Gleichgewichtsweise. Die chemische Energie der Reaktion wird zum Antreiben der Trennung durch Festsetzen von einem oder mehreren Produkten in der zweiten Nichtfluorphase verwendet. Dieser Nicht-gleichgewichtstransport ist vorteilhaft, da er die Menge der gereinigten Nichtfluorkomponente steigert, die sich aus der zweiten Nichtfluorphase am Ende der Reaktion erhalten lässt.

[0091] Bei einem anderen Aspekt stellt diese Erfindung Gleichgewichtstrennverfahren entweder mit fluormarkierten Komponenten oder Fluorreagenzien oder Katalysatoren bereit. Da die Trennung vor der Reaktion oder

zumindest zeitgleich mit dieser erfolgt, zeigen die oben veranschaulichten kombinierten Reaktions- und Trennverfahren eindeutig, dass die erfundungsgemäßen "Nur-Trennverfahren" auch funktionsfähig und geeignet sind. Als Beispiel für ein Gradienten-getriebenes Nur-Trennverfahren wurde ein 1/1-Gemisch von Silylether 1g von Zimtalkohol und dem freien Alkohol 2-(2-Naphthyl)ethanol 1a in einer ersten organischen Phase von Acetonitril mit FC-72 in einem U-Rohr zusammengebracht. Ebenfalls zugegen war eine zweite organische Acetonitril-Phase, die kein anderes Reagenz oder Additiv enthielt. Den vorstehenden Experimenten zufolge wurde mit der Zeit der Fluorsilylether vorzugsweise zu der zweiten organischen Phase transportiert (siehe Daten im Beispiel-Abschnitt). Aufgrund des rascheren Transportes der fluormarkierten Komponente nähert sich das System dem Gleichgewicht in dieser Komponente schneller als die nichtmarkierte Komponente. Somit ist die zweite organische Phase in der fluormarkierten Verbindung relativ zur ersten organischen Phase angereichert. Bei Bedarf kann die zweite organische Phase, die zum Großteil das fluormarkierte Produkt enthält, entfernt werden, und frisches Lösungsmittel kann zugegeben werden, um den Gradient zu steigern. Das Verfahren läuft bis zu einem solchen Punkt weiter, da die Konzentration der fluormarkierten Komponente in der ersten organischen Phase bis zu einem Punkt sinkt, wo der Transport des organischen Produktes kompetitiv wird.

[0092] Die erfundungsgemäßen Verfahren und Geräte können zwar vorteilhaft auf unabhängige Weise in vielen Reaktions- und/oder Trennverfahren verwendet werden, jedoch ist ein weiterer geeigneter Aspekt der vorliegenden Erfindung, dass diese Verfahren und Geräte auf modulare Weise kombiniert werden können, damit aufeinander folgende oder gleichzeitige Mehrschrittreaktions- und/oder Trennverfahren erzeugt werden.

[0093] Die Entmarkierungs- und die metallkatalysierten Kopplungsreaktions- und Trennverfahren können beispielsweise zusammen in einem "Doppel-U-Rohr"-Gerät, wie in der [Fig. 5](#) gezeigt, durchgeführt werden. Ein Substrat, das eine Fluormarkierung und eine funktionelle Gruppe enthält, beispielsweise ein Halogenid, für die Metallkopplung, wird in einer ersten organischen Phase untergebracht, die mit einer ersten Fluorphase zusammengebracht wird, die nur FC-72 enthält. Dieses Substrat kann Verunreinigungen enthalten, die beispielsweise entweder die Fluormarkierung oder die funktionelle Gruppe, die zum Kuppeln benötigt werden, nicht aufweisen oder keine der beiden aufweisen. Die erste Fluorphase kommt mit einer zweiten organischen Phase zusammen, die das Entmarkierungsreagenz enthält. Die zweite organische Phase kommt ebenfalls mit einer zweiten Fluorphase zusammen, die einen Fluormetallkatalysator enthält, wie beispielsweise den vorstehend beschriebenen Palladiumkatalysator. In dieser Ausführungsform ist das Gerät derart ausgelegt, dass die zweite organische Phase die erste und zweite Fluorphase jeweils berührt, jedoch kommen die erste und zweite Fluorphase nicht miteinander in Kontakt. Die zweite Fluorphase kommt auch mit einer dritten organischen Phase zusammen, die ein organisches Reagenz oder einen Reaktanten enthält, beispielsweise ein Zinkreagenz, wie oben gezeigt, der an der Kopplung beteiligt ist, der aber aus der dritten organischen Phase nicht rasch transportiert wird.

[0094] Im Verlauf der Reaktion bzw. Trennung wandert das fluormarkierte Substrat durch die erste Fluorphase und es erfolgt eine Entmarkierung, so dass ein Produkt bereitgestellt wird, das die Kopplungsfunktionalität in der zweiten organischen Phase enthält. Der niedrige Partitionskoeffizient dieser Nichtfluorverbindung verzögert den Rücktransport zur ersten Phase, und stattdessen transportiert der Fluorkatalysator in der zweiten Fluorphase das Produkt zur dritten organischen Phase, woraufhin eine metallkatalysierte Kopplung mit dem Reagenz darin erfolgt. Das schließlich entmarkierte gekoppelte Produkt wird dann aus der dritten organischen Phase isoliert, die zum Großteil frei ist von der restlichen Fluormarkierung (die sich zwischen den beiden Fluorphasen verteilt), dem Katalysator in der zweiten Fluorphase und den ursprünglichen Verunreinigungen (sofern überhaupt). Auf diese Weise können Mehrschritt-Reaktions- und Trennverfahren gleichzeitig durchgeführt werden.

[0095] Das Reaktions- und/oder Trennverfahren kann ebenfalls ausgehend von der Mitte der Vorrichtung, wie in der [Fig. 6](#) gezeigt, durchgeführt werden. Von vielen möglichen Systemen zur Trennung von zwei oder mehreren Verbindungen mit oder ohne dazu gehörige Reaktionen veranschaulicht die [Fig. 6](#) den Transport der beiden Enantiomere mit chiralen Wirten, die von einem Gradienten getrieben werden. In diesem Experiment wird die erste organische Phase, die ein Gemisch aus Enantiomeren enthält, mit der ersten Fluorphase zusammengebracht, die ein chirales Transportmittel enthält, das selektiv eines der Enantiomere transportiert, und eine zweite Fluorphase, die ein zweites Transportmittel enthält (oft, aber nicht unbedingt das Enantiomer der ersten), das selektiv das andere Enantiomer transportiert. Die Enantiomere werden dann in einem parallelen Verfahren aufgelöst, das eines davon zur zweiten organischen Phase und das andere zur dritten organischen Phase transportiert. Wie oben erwähnt können die zweiten und dritten organischen Phasen periodisch entfernt und durch frisches Lösungsmittel ersetzt werden, so dass ein Gradient erhalten wird. Alternativ kann ein Reagenz zu der zweiten organischen Phase und/oder zu der dritten organischen Phase zugegeben werden, so dass eine Reaktion gefördert wird, die den Rücktransport des resultierenden Produktes verzögert.

[0096] Bei Verfahren, die mehr als eine flüssige Fluorphase enthalten, müssen die Verteilungskoeffizienten einer beliebigen Fluorkomponente höher sein als bei Verfahren, die nur eine Fluorphase aufweisen. Die Effizienz der parallelen Auflösung in der [Fig. 6](#) sinkt, wenn das Fluortransportmittel in der ersten Fluorphase durch die erste organische Phase zur zweiten Fluorphase transportiert wird, und/oder wenn das Mittel in der zweiten Fluorphase zur ersten Fluorphase transportiert wird. Zur Verhinderung dieser Kreuzverunreinigung haben Fluorkatalysatoren, Reagenzien oder Transportmittel in Verfahren mit mehr als einer flüssigen Fluorphase Verteilungskoeffizienten (wie gemessen zwischen der jeweiligen Fluorphase und der organischen Phase 1) von mehr als etwa 10. Diese Verteilungskoeffizienten sind stärker bevorzugt größer als etwa 50, und am stärksten bevorzugt größer als etwa 100.

[0097] Wie in den vorstehenden Beispielen veranschaulicht ist ein einfaches "U-Rohr" eine geeignete Vorrichtung für viele der erfindungsgemäßen Reaktionen und/oder Trennungen. Die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Art der physikalischen Vorrichtung eingeschränkt, und viele andere Designs sind möglich. Wie beispielsweise in der [Fig. 7A](#) und [Fig. 7B](#) veranschaulicht, stellt die Unterteilung des oberen Teils eines beispielsweise zylindrischen Reaktionsgefäßes **300** in 2 Teile mit einer geeigneten Trennwand **310** eine Fluorphase auf dem Boden der Vorrichtung bereit, wobei sich eine erste Fluorphase auf einer Seite und eine zweite Nichtfluorphase auf der anderen Seite befindet. Die Trennwand **310** verhindert den Kontakt zwischen der ersten und zweiten Nichtfluorphase sowie den Kontakt der ersten und zweiten Fluor- bzw. Nichtfluorphasen-Grenzflächen.

[0098] Entsprechend, wie in der [Fig. 8A](#) und [Fig. 8B](#) veranschaulicht, stellt das Eintauchen eines offenendigen Behälters **450** einer im Wesentlichen beliebigen Form (zylindrisch, quadratisch, rechteckig, unregelmäßig) in den oberen Teil eines Reaktionsgefäßes **400** eine Fluorphase auf dem Boden mit einer ersten Nichtfluorphase auf der Innen- oder Außenseite eines offenendigen Behälters **450** und einer zweiten Nichtfluorphase auf der gegenüberliegenden Seite des offenendigen Behälters **450** aus der ersten Nichtfluorphase bereit. Die erste Nichtfluorphase kann auf der Innenseite eines offenendigen Behälters **450** sein, und die zweite Phase auf der Außenseite des offenendigen Behälters **450** sein. Im Allgemeinen kann im Wesentlichen jede Vorrichtung oder jedes Gefäß verwendet werden, mit der Maßgabe, dass es einen direkten Kontakt zwischen den beiden Nichtfluorphasen verhindert, und es verhindert auch den Kontakt der Grenzfläche der ersten Nichtfluorphase und der Fluorphase mit der Grenzfläche der zweiten Nichtfluorphase und der Fluorphase.

[0099] In seltenen Fällen kann die Dichte von einer oder beiden Nichtfluorphasen höher sein als die der Fluorphase. Sind beide Nichtfluorphasen dichter als die Fluorphase, können umgekehrte Varianten der beispielsweise in den [Fig. 5](#) bis [Fig. 8B](#) gezeigten Geräte verwendet werden. Ist nur eine der Schichten dichter, können die drei Phasen einfach in der Reihenfolge ihrer Dichte ohne besondere Trennwände aufeinander geschichtet werden.

[0100] In den oben beschriebenen Beispielen trägt mindestens eine der Komponenten, die zu einer Nichtfluorphase (beispielsweise ein Substrat, ein Produkt, eine Verunreinigung, ein Reagenz, ein Reaktant, ein Katalysator oder ein Fänger) gegeben oder darin erzeugt wurde, eine Fluorgruppe oder eine -Markierung, und diese Fluorkomponente, davon hergeleitete Fluorzwischenprodukte oder das Fluorprodukt gelangen durch die Fluorphase von einer Nichtfluorphase zu einer weiteren Nicht-Fluorphase. Die erfindungsgemäßen Verfahren und Vorrichtungen können somit zur Trennung organischer Moleküle und Fluormoleküle verwendet werden oder für eine Kombination aus Trennung und Reaktion wie vorstehend beschrieben.

[0101] Die erfindungsgemäßen Fluormehrphasen-Trennungen und -Reaktionen können ebenfalls durchgeführt werden, ohne dass man irgendeine Fluor-Reaktionskomponente verwendet. Eine Fluorphase wird immer noch zum Trennen von zwei anderen Nichtfluor-(oft organischen oder anorganischen) Phasen verwendet, die gewöhnlich mischbar oder zumindest in direktem Kontakt bei den gängigen Verfahren sind. Die Fluorphase reguliert oder steuert den Austausch von Komponenten in den Nichtfluorphasen. Die Fluorphase ermöglicht im Allgemeinen, dass eine Nichtfluorkomponente (oder -komponenten), die einer der Nichtfluorphasen entspringt, selektiv in und/oder durch die Fluorphase gelangt, und zwar aufgrund ihres Verteilungskoeffizienten, wie oben beschrieben. Die Komponenten in der anderen Nichtfluorphase gelangen nicht in und/oder durch die Fluorphase (oder gelangen in und/oder durch die Fluorphase sehr langsam), und zwar aufgrund ihres langsameren Verteilungskoeffizienten (Unlöslichkeit oder niedrige Löslichkeit in der Fluorphase) unter den Bedingungen des ebenfalls oben beschriebenen Experiments.

[0102] Bei einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erfolgt eine Dreiphasenreaktion, in der die Fluorphase eine flüssige Fluorphase ist, eine der Nichtfluorphasen eine Flüssigphase ist, die weniger dicht ist als die flüssige Fluorphase und die andere Nichtfluorphase eine flüssige oder feste Phase ist, die dichter ist als die Fluorphase. Die [Fig. 9](#) veranschaulicht beispielsweise eine Additionsreaktion von zwei Reaktionskom-

ponenten, A und B, zur Synthese eines neuen Produktes A–B. In dieser Ausführungsform wird die Reaktionskomponente B viel schneller durch die Fluorphase als die Reaktionskomponente A transportiert.

[0103] Die Dichten vieler Fluorflüssigkeiten sind im Bereich von etwa 1,5 bis etwa 2,0 g/ml (beispielsweise Perfluorhexan, 1,669; Perfluorheptan, 1,745, Perfluordecalin, 1,908). Die erste (weniger dichte) Nichtfluorphase kann beispielsweise ein organisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch oder ein wässriges Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umfassen, das die Reaktionskomponente A enthält, die in der Fluorphase geringfügig oder gar nicht löslich ist. Fast alle üblichen organischen und wässrigen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische sind weniger dicht als die Fluorlösungsmittel. In einigen Fällen ist kein zugegebenes Lösungsmittel vonnöten, und A (entweder allein oder mit einer anderen Reaktionskomponente (oder Komponenten)) kann als weniger dichte Nichtfluorphase dienen. Die zweite (dichtere) Nichtfluorphase kann beispielsweise umfassen eine organische flüssige oder feste Phase oder/und eine anorganische flüssige oder feste Phase, die mit der Fluorphase unmischbar ist und dichter als diese ist. Beispiele für organische Verbindungen umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf, Iodmethan, Iodethan, Diiodethan, Triiodmethan, Tetraiodmethan, Dibrommethan, Tribrommethan und Tetrabrommethan, Iodbenzol, Iodanisole, 3-Iodbenzylalkohol, 2-Iodphenol usw. Beispiele für eine anorganische Verbindung umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf, Dibrom, Diiod, Zinntetrachlorid, Zinntetrabromid, Zinntetraiodid, Titan-tetrachlorid, Bortribromid, Phosphortribromid, Phosphoroxybromid, Thionylbromid, usw. Die Dichten vieler organischer und anorganischer Verbindungen sind bekannt und Dichten können leicht durch Standard-Experimente gemessen werden. Die dichtere Nichtfluorphase enthält auch die Reaktionskomponente B. Die dichtere Phase umfasst allerdings in vielen Fällen ausschließlich oder in erster Linie die Reaktionskomponente B.

[0104] Wie oben beschrieben ist eine wichtige Eigenschaft dieser und sämtlicher erfindungsgemäßer Reaktions- und Trenndesigns die relative Transportrate der Komponenten (beispielsweise der Komponenten A und B in der [Fig. 9](#)) von einer Nichtfluorphase durch die Fluorphase zur anderen Nichtfluorphase. Mindestens eine der Komponenten (beispielsweise Komponente B in der [Fig. 9](#)) wird durch die Nichtfluorphase unter Experimental- oder Verfahrensbedingungen viel schneller transportiert als mindestens eine andere Komponente (beispielsweise A in der [Fig. 9](#)). Die schneller transportierte(n) Komponente(n) bewegen sich bei einer Rate, die mindestens doppelt so groß ist wie die der langsameren Komponente(n). Die Rate ist stärker bevorzugt mindestens fünfmal so groß. Noch stärker bevorzugt ist die Rate mindestens zehnmal so groß, und am stärksten bevorzugt ist sie mindestens 25 Mal so groß. Das Produkt aus der Reaktion (A–B in der [Fig. 9](#)) wird vorzugsweise auch nicht schnell durch die Fluorphase im Verlauf der Reaktion transportiert. Vorzugsweise werden weniger als 25% eines oder mehrerer Produkte im Verlauf der Reaktion durch die Fluorphase transportiert. Stärker bevorzugt wird weniger als 10% des Produktes durch die Fluorphase transportiert und sogar noch stärker bevorzugt wird weniger als 5% des Produktes durch die Fluorphase transportiert.

[0105] Die Transportraten der Nichtfluorkomponenten können leicht durch Standard-Experimente gemessen werden. Im Allgemeinen wird die interessierende Komponente zu einer Nichtfluorphase eines Dreiphasen-Reaktionsgerätes unter ähnlichen Bedingungen wie die Reaktionsbedingungen gegeben, aber ohne einige oder sämtlicher anderen Reagenzien oder Reaktanten, und ihr Aussehen in der anderen Nichtfluorphase wird als Funktion der Zeit gemessen. In vielen Fällen ist jedoch die Messung der Transportraten aufgrund der weithin unterschiedlichen Löslichkeiten der Reaktionskomponenten nicht nötig. Viele erfindungsgemäße Ausführungsformen beinhalten beispielsweise eine Reaktion von einem oder mehreren relativ großen (beispielsweise mit einem Molekulargewicht MW von vorzugsweise mehr als 100, stärker bevorzugt mehr als 150 und am stärksten bevorzugt mehr als 200) und/oder polaren organischen Molekülen. Bekanntlich haben die meisten dieser Moleküle wenig oder keine Löslichkeit in Fluor-Lösungsmitteln, so dass die Transportrate solcher Reaktionskomponenten im Verlauf der Experimente sehr langsam (oder sogar fast Null) ist. Solche Komponenten werden in ihrer Nichtfluorphase effizient "immobilisiert". Arten von Nichtfluormolekülen, die sich rasch durch die Fluorphase bewegen, sind oft kleine und/oder stark chlorierte, bromierte und/oder iodierte organische oder anorganische Moleküle. Sowohl die absoluten als auch relativen Löslichkeiten (Partitions- oder Verteilungskoeffizienten) werden leicht durch Standardexperimente gemessen, und viele sind bereits bekannt.

[0106] Zur Durchführung der in der [Fig. 9](#) veranschaulichten Dreiphasenreaktion und Trennung werden die drei Phasen vorsichtig miteinander vereinigt, so dass sich die beiden Nichtfluorphasen nicht direkt mischen konnten. Die Phasen können beispielsweise in der Reihenfolge absteigender Dichte zu einem Reaktionsgefäß gegeben werden. Alternativ wird die dichtere Nichtfluorphase zu der Fluorphase gegeben, und sie kann sich vor der Zugabe der weniger dichten Nichtfluorphase absetzen. Die Phasen können stehen gelassen werden oder sie können behutsam bewegt oder gerührt werden, vorausgesetzt, dass sich die beiden Nichtfluorphasen vorzugsweise nicht mischen oder in direkten Kontakt gelangen. Bei dem Beispiel in der [Fig. 9](#), bewegt sich das rascher transportierte Reagenz B durch die Fluorphase und reagiert mit der Reaktionskomponente A unter Bil-

dung von Produkt A–B. Wie vorstehend genannt wird das Produkt nicht rasch durch die Fluorphase transportiert, so dass es sich vorwiegend oder ausschließlich in der gleichen Nichtfluorphase wie A befindet (in diesem Fall die weniger dichte Nichtfluorphase). Die Reaktion zwischen A und B kann in der weniger dichten Nichtfluorphase oder an der Grenzfläche zwischen dieser und der Fluorphase oder sogar in der Fluorphase nahe der Grenzfläche stattfinden, vorausgesetzt, dass das Produkt A–B schließlich und überwiegend in der weniger dichten Nichtfluorphase verweilt.

[0107] In Fällen, bei denen die rascher transportierte Komponente in der weniger dichten Phase ist und die weniger rasch transportierte Komponente in der dichten Phase ist, reichert sich das Produkt in der unteren (dichten) Phase an.

[0108] Andere erfindungsgemäße Ausführungsformen sind in den [Fig. 10a](#) und [Fig. 10b](#) gezeigt. Die [Fig. 10a](#) veranschaulicht eine erfindungsgemäße Ausführungsform, bei der die Fluorphase eine Fluorflüssigkeit ist und beide Nichtfluorphasen Flüssigphasen sind, die weniger dicht als die Fluorflüssigphase ist. Die Eigenschaften der Phasen und Reaktionskomponenten sind im Wesentlichen wie oben beschrieben. Die Reaktionskomponenten A und B werden jeweils wieder langsamer bzw. rascher transportiert, und das Produkt A–B bildet sich auf der Nichtfluor-Seite von A. Die [Fig. 10b](#) veranschaulicht eine erfindungsgemäße Ausführungsform, wobei beide Nichtfluorphasen Flüssigphasen wie oben beschrieben sind, und die Fluorphase ist eine nichtflüssige Phase, wie ein Fluorpolymer oder eine Fluormembran. Ein Vorteil dieser Ausführungsform ist, dass die Dichten der beiden Nichtfluorphasen nicht wichtig sind.

[0109] Enthält eine der Nichtfluorphasen meist oder ausschließlich die rasch transportierte Reaktionskomponente (beispielsweise Komponente B in den [Fig. 9](#) bis [Fig. 11](#)), und wird diese Reaktionskomponente nicht in großem Überschuss verwendet, kann diese Nichtfluorphase im Verlauf der Reaktion verschwinden (als Folge des Verbrauchs von B), so dass ein endgültiges Reaktionsgemisch zurückbleibt, das die andere Nichtfluorphase und die Fluorphase aufweist. Eine solche Ausführungsform (die gelegentlich als Ausführungsform der "vanishing Phase" bezeichnet wird) ist beispielsweise auf der rechten Seite der [Fig. 9](#) und in [Fig. 12](#) veranschaulicht.

[0110] Die Ausführungsformen in den [Fig. 9](#) bis [Fig. 11](#) sind lediglich der Einfachheit und Bequemlichkeit halber mit einer generischen Additionsreaktion ($A + B \rightarrow A-B$) veranschaulicht. Im Wesentlichen kann jeder Typ von organischer, organometallischer oder anorganischer Reaktion bereitgestellt werden, vorausgesetzt, dass mindestens zwei Reaktionskomponenten benötigt werden, und dass die Komponenten und Phasen der Reaktion die hier aufgeführten Angaben erfüllen. Andere breite Klassen von Reaktionen, die sich zur erfindungsgemäßen Verwendung eignen, umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Substitutionen, Cycloadditionen, Umlagerungen und Fragmentierungen.

[0111] Die neuen Fluor-Dreiphasenreaktionen der vorliegenden Erfindung haben eine Anzahl von Vorteilen gegenüber herkömmlichen Reaktionen, die keine Fluorphase aufweisen. Bei herkömmlichen Reaktionen gibt es oft nur eine Phase mit allen Reaktionskomponenten darin. Selbst, wenn mehr als eine Phase verwendet wird, stehen diese Phasen gewöhnlich in direktem Kontakt und der Austausch der Komponenten hängt vom Mischen, den Reaktionsgeschwindigkeiten und den relativen Löslichkeiten (Partitions- oder Verteilungskoeffizienten) in den beiden Nichtfluorphasen ab.

[0112] Die neuen Dreiphasenreaktionen der vorliegenden Erfindung eignen sich beispielsweise als Alternativen für herkömmliche Reaktionen, wobei eine der Reaktionskomponenten langsam zu einer anderen gegeben werden muss. Bei Reaktionen im kleinen Maßstab muss man oft die relativen Geschwindigkeiten der Konkurrenzreaktionen verschiedener Reaktionsordnungen (beispielsweise konkurrierende uni- oder bimolekulare Reaktionen) regulieren. Im großen Maßstab sind langsame Zugaben üblicher, da viele Reaktionen exotherm sind, und die Entstehung von Wärme durch Regeln der Reaktionsgeschwindigkeit gesteuert werden muss. Solche Reaktionen können teure Ausrüstung erfordern, damit die benötigte langsame Zugabe erfolgt. Alternativen zur langsamen Zugabe sind hohe Verdünnung und/oder Kühlung. Die hier beschriebenen Dreiphasenreaktionen bewerkstelligen die gleiche Wirkung ohne komplizierte Vorrichtung. Die Reaktionsrate ist eingeschränkt durch die Transportrate von einer der Reaktionskomponenten durch die Fluorphase. Die erfindungsgemäßen Reaktionen sind ebenfalls effizient, weil sie keine große Menge an Lösungsmitteln oder teures Kühlen erfordern.

[0113] Ein weiterer Vorteil ist, dass die erfindungsgemäßen Reaktionen zur simultanen Reinigung verwendet werden können. Enthält beispielsweise die rascher transportierte Nichtfluorreaktionskomponente B die Verunreinigungen I (beispielsweise organische oder anorganische Verunreinigungen), die nicht schnell durch die Fluorphase transportiert werden, dann bleiben die Verunreinigungen im Verlauf der Reaktion in der Phase des

Ursprungs wie in der [Fig. 11](#) veranschaulicht. Ein solches Reaktionsschema spart Zeit und Kosten, die mit der Reinigung des Reagenzes vor der Reaktion oder des Produktes nach der Reaktion einhergehen.

[0114] Veranschaulichende Beispiele für die erfindungsgemäßen Ausführungsformen umfassen Reaktionen geeigneter organischer Verbindungen in einer Nichtfluorphase mit Dibrom (nachstehend einfach als Brom bezeichnet), Diiodmethan, und Zinntetrachlorid in der anderen Nichtfluorphase.

[0115] Die Bromierung von Alkenen ist beispielsweise eine übliche exotherme Reaktion, bei der die Additionsrate und Temperatur gesteuert werden muss (siehe beispielsweise Org. Coll. Bd. 1, 521 (1941) und Org. Coll. Bd. 2, 171 (1943)). Diese Reaktionen treten wahrscheinlich durch die Vermittlung von Bromoniumionen auf, und die Anti-Addition der beiden Bromatome ist gewöhnlich begünstigt. Die Bromierung verläuft glatt unter Dreiphasenbedingungen, einschließlich einer oberen organischen Schicht, die ein Alken, eine Mittelfluor-Flüssigphase und eine untere Bromschicht enthält (da das Brom eine höhere Dichte als die üblichen Fluor-Lösungsmittel enthält (Brom: $d = 3,12$, Perfluorhexan: $d = 1,67$)). In der veranschaulichenden Reaktion der [Fig. 12](#), wandert beispielsweise Brom zur oberen organischen Phase und reagiert mit dem Alken ($R^1\text{CH}=\text{CHR}^2$), so dass das entsprechende Dibromprodukt in der organischen Phase erhalten wird (beispielsweise eine Benzolphase). Die Beendigung der Reaktion wird durch das Verschwinden der Bromphase bewiesen. Wie oben beschrieben wird dieses Dreiphasenreaktionssystem gelegentlich als Vanishing-Phase-Verfahren bezeichnet, und die Eigenschaften davon ähneln den in [Fig. 9](#) beschriebenen Eigenschaften.

[0116] Bei einer üblichen "Phase-Vanishing"-Reaktion wurde Brom (4,3 mmol) langsam zu FC-72 (1,5 ml) in einem Teströhrchen gegeben, und dann wurde ein Alken (4,6 mmol) in Hexan (1,5 ml) oben auf das FC-72 gegeben. Das Teströhrchen wurde mit Aluminiumfolie bedeckt und bei Raumtemperatur gehalten. Nach 3 Tagen verschwand die untere Bromschicht, und die (ursprüngliche) mittlere Fluor- und die oberen organischen Schichten blieben. Die organische Schicht wurde dekantiert, mit wässrigem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und eingeengt. Die Reinigung durch eine Kurzsäulen-Chromatographie auf Silicagel mit Hexan er gab das entsprechende Bromierungsprodukt.

[0117] Mitglieder einer Reihe von beispielhaften Alkenen wurden durch dieses Verfahren in Dibromide umgewandelt, und die Ergebnisse sind in der Tabelle III gezeigt. Das Cyclohexan durchlief eine Bromierung, bei der trans-1,2-Dibromcyclohexan in 83%iger Ausbeute (Eintrag 1) erhalten wurde. Die Verwendung von Wasser und Acetonitril anstelle von FC-72 für die Mittelpfase anstelle von FC-72 ergab trans-1,2-Dibromcyclohexan in schlechten Ausbeuten (3% bzw. 32%). Langsames Rühren einer Bromschicht ohne Mischen der drei Phasen in dem Teströhrchen beschleunigte die Reaktionsgeschwindigkeit, so dass trans-1,2-Dibromcyclohexan in 88%iger Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 2). Ohne Abschirmung der Reaktion vor Licht wurde Cyclohexylbromid in 36%iger Ausbeute zusammen mit trans-1,2-Dibromcyclohexan in 60%iger Ausbeute (Eintrag 3) erhalten. Cyclische Alkene (Einträge 4 und 5) und normale aliphatische Alkene (Einträge 6–8) durchliefen die Bromierung, so dass die entsprechenden Dibromide in hohen Ausbeuten erhalten wurden. Die Reaktionen der konjugierten Olefine, wie Styrol und Ethylacrylat liefen ebenfalls fort, und (1,2-Dibromethyl)benzol und Ethyl-2,3-dibrompropionat wurden in 97% bzw. 68% Ausbeuten erhalten (Einträge 9 und 10).

Tabelle III. Dreiphasen-Bromierung von Alkenen mit dem Phase-Vanishing-Verfahren.

Eintrag	Alken	Dibromid-Ausbeute (%) ^a
1	Cyclohexen	83
2 ^b	Cyclohexen	88
3 ^c	Cyclohexen	60
4	Cyclopenten	79
5	Cyclohepten	97
6	1-Octen	97
7	trans-2-Octen	88 (1,8/1) ^d
8	cis-2-Octen	89 (1/24) ^d
9	Styrol	97
10	Ethylacrylat	68

^aDie Ausbeuten beziehen sich auf Brom. ^bLangsames Rühren einer Bromschicht ohne Mischen der drei Phasen in dem Teströhrchen. ^cDie Reaktion erfolgte ohne Lichtabschirmung. ^dDie Zahl in Klammern ist das Verhältnis von 2R*,3R*- zu 2R*,3S*-Isomeren.

[0118] Wird Bromid mit organischen Lösungsmitteln verdünnt, wird die resultierende Lösung weniger dicht als die üblichen Fluor-Lösungsmittel, und die Experimental- oder Reaktions-Anordnung kann beispielsweise derjenigen von [Fig. 10a](#) ähneln. In mehreren Untersuchungen wurden Brom und ein Alken getrennt in Benzol gelöst, und die resultierenden Lösungen wurden an gegenüberliegenden Seiten eines U-Rohrs untergebracht, das durch FC-72 überbrückt wurde ([Fig. 13](#)). In der [Fig. 13](#) wird die Phase, die das Alken enthält (d.h. eine Verbindung, die mindestens eine Doppelbindung enthält und beispielsweise die allgemeine Formel $R^1CH=CHR^2$ hat) als "S-Phase" (für Substrat) bezeichnet, und die Phase, die das Brom enthält, wird als "R-Phase" (für Reaktant) bezeichnet. Das Produkt bildet sich vorzugsweise in der S-Phase.

[0119] Mitglieder einer Reihe von Alkenen wurden erneut bromiert, wobei die in der Tabelle IV gezeigten Ergebnisse erhalten wurden. Die Bromierung von Styrol schritt sehr glatt in Benzol als Lösungsmittel der organischen Phase ab, und (1,2-Dibromethyl)benzol wurde aus der S-Phase in 95%iger Ausbeute erhalten (Eintrag 1). Die Reaktion mittels CH_2Cl_2 als Lösungsmittel der organischen Phase ergab (1,2-Dibromethyl)benzol in 82%iger Ausbeute in der S-Phase, und das Dibromid wurde ebenfalls aus der R-Phase in 12%iger Ausbeute erhalten (Eintrag 2). Die aromatischen Alkene (Einträge 3–5) und die aliphatischen Alkene, wie 5-Hexennitril und trans-3-Pentennitril (Einträge 6 und 7) durchliefen eine Bromierung in Benzol, so dass die entsprechenden Dibromide in hohen Ausbeuten erhalten wurden. Im Falle von Cyclohexan wurde trans-1,2-Dibromhexen in 88%iger Ausbeute zusammen mit einer Spurenmenge Polybromierungsprodukte erhalten. Die Polybromierung von Cyclohexen verläuft bekanntlich über ein Radikalverfahren unter Verdünnungsbedingungen. Siehe beispielsweise McMillen, D.W.; Grutzner, J.B. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4516.

Tabelle IV. Bromierung von Alkenen mit dem U-Rohr-Dreiphasen-Reaktionssystem

Eintrag	Alken	Dibromid-Ausbeute (%) ^b
1	Styrol	95
2 ^c	Styrol	82 ^d
3	2-Vinylnaphthalen	90
4	4-Vinylbiphenyl	96
5	4-Phenyl-1-buten	95
6	5-Hexennitril	93
7	trans-3-Pentennitril	98
8	Cyclohexen	88 ^e

^aDas beispielhafte Verfahren für Styrol mit dem U-Rohr-Reaktor ist wie folgt. Eine Lösung von Styrol (52 mg, 0,5 mmol) in Benzol (2 ml) wurde in eine Seite (S-Phase) des U-Rohrs gegeben, worin FC-72 (10 ml; F-Phase) untergebracht wurde, und eine Lösung von Br₂ (50 µl, 1,0 mmol) in Benzol (1 ml) wurde in die andere Seite (R-Phase des U-Rohrs gegeben. Der U-Rohr-Reaktor wurde durch Abdecken mit Aluminiumfolie vor Licht abgeschirmt. Die F-Phase wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Farbe der S-Phase rot wurde. Nach 19 Std. wurde die S-Phase dekantiert und in eine wässrige Na₂S₂O₈-Lösung gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt, so dass reines 1,2-Dibromethylbenzol erhalten wurde. ^bDie Ausbeuten beziehen sich auf ein Alken. ^cCH₂Cl₂ wurde in der S- und R-Phase in 12% Ausbeute erhalten. ^dEs wurde ein Überschuss an Br₂ (8 Äquiv.) verwendet.

[0120] Parallelе Bromierungen sind auch möglich, wie es von einem Experiment mit aufeinander folgenden U-Rohren aufgezeigt wurde. Gesonderte Benzollösungen von Brom, Styrol und 5-Hexennitril wurden in den R-, S¹- bzw. S²-Phasen untergebracht, und diese drei Phasen wurden wie in der [Fig. 14](#) veranschaulicht durch FC-72-Fluorphasen verbunden. Die Bromierungsreaktionen waren nach 2 Tagen beendet, und (1,2-Dibromethyl)benzol und 5,6-Dibromhexannitril wurden erhalten aus den S¹- und S²-Phasen in 92% bzw. 99% Ausbeuten. In diesem Beispiel wurde keine Kreuzkontaminierung der Produkte beobachtet. Dieses Ergebnis zeigt, dass die parallele Bromierung mehrerer Alkene kann durch Verwendung von Mehrstufenreaktoren mit beispielsweise einer Octopus-Form durchgeführt werden. Die Einfachheit und die Effizienz der Bromaddition an nur eine Stelle zur Durchführung mehrerer Reaktionen sind offensichtlich.

[0121] Die Tabellen V und VI veranschaulichen Beispiele von Friedel-Crafts-Additionen an heteroaromatischen und aromatischen Ringen über Fluor-Dreiphasen-Reaktionen. Die Reaktionsverfahren ähneln denen in der [Fig. 9](#) und [Fig. 12](#). Eine Benzol-Lösung der aromatischen Verbindung und des Säurechlorids oder Anhydrids (obere Phase) wurde zu FC-72 (Mittelphase) und reinem Zinntrichlorid (untere Phase) gegeben. Das Zinntrichlorid wurde vorsichtig gerührt. Die Tabelle V zeigt, dass Acylierungen von Thiophen mit einer Anzahl von Acylierungsmitteln glatt und in guter Ausbeute erfolgen. Entsprechend wurde eine Reihe von verschiedenen aromatischen Ringen mit Propionylchlorid acyliert, und beispielhafte Ergebnisse sind in der Tabelle VI gezeigt. Die langsame Abgabe des Zinnchlorids durch die Fluorphase schwächt die schnellen Exothermen ab, die beim Mischen in vielen Friedel-Crafts-Reaktionen auftreten. Siehe beispielsweise Heaney, H. "The Bimolekular Aromatic Friedel-Crafts Reaction" In *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost und I. Fleming, Hrsg. Pergamon Press: Oxford, 1991; Bd. 2; S. 733. Heane, H. "The Intramolecular Aromatic Friedel Crafts Reaction." In *Comprehensive Organic Synthesis*; B.M. Trost und I. Fleming, Hrsg.; Pergamon Press; Oxford, 1991; Bd. 2, S. 753. Eyley, S.C. "The Aliphatic Friedel-Crafts Reaction" In *Comprehensive Organic Synthesis*; B.M. Trost und I. Fleming, Hrsg.; Pergamon Press: Oxford 1991; Bd. 2; S. 707.

[0122] Zusätzliche Beispiele für Cyclopropanierungsreaktionen sind im Experimentalabschnitt enthalten, und Dreiphasen- oder andere Mehrphasen-Varianten vieler anderer Typen von gängigen und neuen organischen, organometallischen und anorganischen Reaktionen sind klar vorteilhaft.

Tabelle V. Friedel-Crafts-Acylierung an Thiophen^a

Eintrag	Acylierchlorid	Produkt	Isolierte ^b Ausbeute, %
1			71
2			84
3			88
4			71
5			34
6			70
7			48

^aReaktionsbedingungen: 3 Std., Raumtemperatur, langsames Rühren^bDie Ausbeuten beziehen sich auf Thiophen.

Tabelle VI. Friedel-Crafts Acylierung an aromatischen Verbindungen^a

Eintrag	Acylchlorid	Aromatische Verbindung	Zeit, Std.	Produkte
				Isolierte Ausbeute ^b , %
1			3	59 ^c
2			24	7 ^d 11 ^d
3			24	41
4			3	57 ^d 41 ^d
5			3	59

^aReaktionsbedingungen: Raumtemperatur, langsames Rühren

^bDie Ausbeuten beziehen sich auf aromatische Verbindungen.

^cDie Ausbeuten beziehen sich auf SnCl_4 .

^dDas Verhältnis der Isomere wird bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$.

EXPERIMENTELLE BEISPIELE

[0123] Allgemeine Angaben. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei 300 bzw. 75 MHz in CDCl_3 aufgezeichnet. Die chemischen Verschiebungen sind angegeben als δ -Einheiten, bezogen auf das Lösungsmittel. Die IR-Spektren wurden mit einem FT-Spektralphotometer erhalten. Sämtliche kommerziell gelieferten Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Die Säulenchromatographie erfolgte mit Silicagel 60 (32–63 mesh). Die in den Experimenten erhaltenen Dibromide wurden durch Vergleich mit wahren Proben identifiziert.

[0124] Beispiel 1. Verteilungskoeffizienten von 1a. Die Verteilungskoeffizienten von 1a wurden zwischen FC-72 und verschiedenen organischen Lösungsmitteln gemessen. Wie hier verwendet ist der Partitionskoeffizient allgemein definiert als $[\text{M}]_{\text{Fluor}}/[\text{M}]_{\text{Nichtfluor}}$ oder $[\text{M}]_{\text{F}}/[\text{M}]_{\text{Nicht-F}}$, wobei M ein Molekül, eine Verbindung oder ein Komplex ist und $[\text{M}]_{\text{F}}$ die Konzentration der Einheit in der Fluorphase und $[\text{M}]_{\text{Nicht-F}}$ die Konzentration der Einheit in der Nichtfluorphase (beispielsweise in der organischen Phase) im Gleichgewicht ist. In den Experimenten von Beispiel 1 und Beispiel 2 ist der Partitionskoeffizient gleich dem Verteilungskoeffizient.

[0125] Zu einer Lösung von 1a (36,6 mg, 0,05 mmol) in einem organischen Lösungsmittel (5 ml) wurde FC-72 (5 ml) bei 23°C zugegeben, und das Gemisch wurde 3 Std. gerührt. Dann wurden die Konzentrationen in den Fluor- und den organischen Lösungsmitteln durch HPLC-Analyse bestimmt. Die Partitionskoeffizienten wurden

berechnet als [FC-72]/[organisches Lösungsmittel]. Die Ergebnisse sind in der Tabelle VII zusammengefasst.

Tabelle VII. Partitionskoeffizienten von 1a bei 23°C zwischen FC-72 und einem organischen Lösungsmittel.

organisches Lösungsmittel	Partitionskoeffizient
MeOH	0,92
EtOH	0,91
MeCN	0,74
DMF	0,38
CH ₂ Cl ₂	0,14
THF	0,04

[0126] Beispiel 2. Partitionskoeffizienten verschiedener fluorierter Silylether. Die Partitionskoeffizienten der fluorierten Silylether wurden zwischen FC-72 und MeOH gemessen. Die Partitionskoeffizienten von Silylether, die UV-aktive (aromatische) funktionelle Gruppen haben, wurden durch das HPLC-Analyse-Verfahren bestimmt, das wie oben beschrieben ist. Die Partitionskoeffizienten von Silylether, die keine UV-aktiven funktionellen Gruppen haben, wurden bestimmt durch Messen der Gewichte jeder Phase nach dem Verdampfen. Die Ergebnisse sind in der vorstehenden Tabelle I gezeigt.

[0127] Beispiel 3. Übertragungsraten von 2a zwischen zwei organischen Phasen durch eine FC-72-Phase. 2-(2-Naphthylethanol) 2a (10 mg) wurde in einem organischen Lösungsmittel (1 ml) gelöst, und das Gemisch wurde in eine Seite (Seite A) des U-Rohrs 10 von [Fig. 1](#) gegeben, in dem FC-72 (10 ml) vorgelegt wurde. Das andere organische Lösungsmittel wurde auf die andere Seite (Seite B) des U-Rohrs 10 gegeben, und die Mittelpause (FC-72) wurde bei 23°C für 3 Tage ohne Mischen der Grenzflächen zwischen der organischen und FC-72-Schichten gerührt (beispielsweise über das Magnetrührhelement 130). Die Gewichte der organischen Phasen wurden jeweils nach dem Verdampfen gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle VIII zusammengefasst.

Tabelle VIII. Übertragungsraten von 2a zwischen zwei organischen Phasen durch eine FC-72-Phase

organisches Lösungsmittel (A) ^a	organisches Lösungsmittel (B)	Verhältnis von 2a (A/B)
MeCN	MeCN	99/1
MeCN	THF	>99/1
MeCN	MeOH	>99/1
MeOH	MeCN	99/1
MeOH	THF	96/4
MeOH	MeOH	99/1
THF	THF	90/10
THF	MeOH	97/3

^aDas organische Lösungsmittel auf der Seite A in dem U-Rohr enthielt zu Beginn des Experiments 2a.

[0128] Beispiel 4. Übertragungsraten von organischen Verbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen in den Molekülen zwischen zwei MeCN-Phasen durch eine FC-72-Phase. Verschiedene organische Verbindungen (0,1 mmol) wurden in MeCN (1 ml) gelöst, und das Gemisch wurde in eine Seite (Seite A) von U-Rohr 10 gegeben, worin FC-72 (10 ml) vorgelegt wurde. MeCN wurde auf die andere Seite (Seite B) des U-Rohrs 10 gegeben, und die Mittelpause (FC-72) wurde für 3 Tage bei 23°C ohne Mischen der Grenzflächen zwischen den organischen und FC-72-Schichten gerührt. Die Gewichte der organischen Phasen wurden je-

weils nach dem Verdampfen gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle IX zusammengefasst.

Tabelle IX. Übertragungsraten verschiedener organischer Verbindungen zwischen zwei MeCN-Phasen durch eine FC-72-Phase

organische Verbindung	Verhältnis (A/B)
2-Naphthylethanol	99/1
1-(2-Naphthyl)ethanol	96/4
Zimtalkohol	99/1
Dodecanol	96/4
1-(1-Naphthyl)ethylamin	82/18
2-Naphthylacetat	94/6
2-Naphthylaceton	91/9
2-Naphthylacetonitril	99/1
Malononitril	>99/1
2-Naphthylessigsäure	>99/1
2-Ethynaphthalen	66/33 ^a

^aEine leichte Menge 2-Ethynaphthalen (~1%) wurde in FC-72 beobachtet.

[0129] Beispiel 5a. Synthese fluorierter Sylether. Ein beispielhaftes Verfahren für die Synthese von Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilyl-2-naphthylether 1a ist nachstehend beschrieben. Zu einer Lösung von 1H,1H,2H,2H-Perfluor-1-ioddecan (8,0 g, 14 mmol) in wasserfreiem Ether (150 ml) bei -78°C unter Ar wurde t-BuLi (1,7 M in Hexan; 35 ml, 21 mmol) tropfenweise unter Röhren zugegeben. Das Gemisch wurde für 1,5 Std. bei -78°C gerührt, und Cholodiisopropylrosilan (1,7 ml, 10 mmol) wurde tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Gemisch wurde 3 Std. gerührt, und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung gequencht und mit Ether extrahiert. Das Extrakt wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der dunkelrote flüssige Rückstand wurde durch Kurzsäulenchromatographie auf Silicagel mit Hexan aufgetragen, so dass Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilan in 95% Ausbeute (5,3 g, 9,5 mmol) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde. Zu einer Lösung von Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilan (2,94 g, 4,0 mmol) in wasserfreiem Ether (50 ml) bei 0°C unter Ar wurde Br₂ (0,24 ml, 4,8 mmol) tropfenweise unter Röhren zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min bei 0°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (16 ml) gelöst, und die Lösung wurde zu dem Gemisch aus 2-(2-Naphthylethanol) (0,46 g, 2,7 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (12 mg, 0,10 mmol), und Triethylamin (1,1 ml, 8,0 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) tropfenweise bei 0°C unter Röhren gegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Std. gerührt, und dann wurde Wasser (50 ml) zugefügt. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie mit Hexan als Elutionsmittel ergab Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilyl-2-naphthylethylether (1a) in quantitativer Ausbeute (2,0 g, 2,7 mmol) als farblose Flüssigkeit; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,80 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1 H), 3,97 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,03 (s, 14 H), 0,82 (m, 2 H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 136,5, 133,6, 132,3, 127,9, 127,7, 127,7, 127,5, 127,5, 126,0, 125,3, 122,2–107,2 (m), 64,7, 39,7, 25,4 (t, ²J_{CF} = 23,6 Hz), 17,5, 17,4, 12,4, -0,35; IR (unverdünnt) 3058, 3020, 2946, 2869, 2733, 1206, 1151 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z berechn. für C₂₈H₂₉OF₁₇Si 732,1716, gefunden 732,1748.

[0130] Beispiel 5b. Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluorodecanylsilyl-2-naphthylethylether (1b). Farblose Flüssigkeit; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,82 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1 H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,03 (s, 14 H), 0,83 (m, 2 H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 136,6, 133,7, 132,4, 128,0, 127,8, 127,8, 127,6 (2), 126,1, 125,4, 119–107 (m), 64,8, 39,9, 25,5 (t, ²J_{CF} = 23,4 Hz), 17,6, 17,5, 12,5, -0,23; IR (unverdünnt) 3057, 3022, 2946, 2869, 1222, 1153 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z berechn. für C₃₀H₂₉OF₂₁Si 832,1652, gefunden 832,1624.

[0131] Beispiel 5c. Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluoroctanyl-silyl-2-naphthylethylether (1c): Farblose Flüssig-

keit; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,80 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1 H), 3,96 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,02 (s, 14 H), 0,81 (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 136,5 (d), 133,7 (d), 132,4 (d), 127,9, 127,7, 127,7, 127,5, 127,5, 125,9, 125,3, 123,1–104,8 (m), 64,7, 39,7, 25,4 (t, $^2J_{\text{CF}}$ = 23,5 Hz), 17,4, 17,3, 12,4, -0,34; IR (unverdünnt) 3057, 2943, 2869, 2733, 1237, 1144 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z berechn. für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{OF}_{13}\text{Si}$ 632,1780, gefunden 632,1791.

[0132] Beispiel 6. Entfernung der Schutzgruppe von den fluorierten Silylethern 1 mit dem Dreiphasen-Reaktionssystem. In einem üblichen Verfahren für den fluorierten Silylether 1a mit dem modifizierten U-Rohr **110** der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) wurde eine Lösung von Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilyl-2-naphthylethylether 1a (35 mg, 0,048 mmol) in MeCN (2 ml) in eine Seite (S-Phase) des U-Rohrs **110** überführt, worin FC-72 (10 ml; F-Phase) vorgelegt war, und eine Lösung von H_2SiF_6 (25 Gew.-% in H_2O ; 60 mg, 0,10 mmol) in MeOH wurde in die andere Seite (P-Phase des U-Rohrs **110** überführt. Jede Phase (S-, F-, und P-Phasen) wurden bei Raumtemperatur gerührt, und die Reaktion wurde durch DC überwacht. Nach 20 Std. wurde die P-Phase dekantiert und in Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt. Es wurde reines 2-(2-Naphthylethanol) 2a in 92%iger Ausbeute erhalten (7,6 mg, 0,044 mmol).

[0133] Beispiel 7. Reinigende Entfernung der Schutzgruppe der fluorierten Silylether 1a in der Anwesenheit von 1-(2-Naphthylethanol mit dem Dreiphasen-Reaktionssystem. Ein Gemisch aus Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilyl-2-naphthylethylether 1a (72 mg, 0,10 mmol) und 1-(2-Naphthylethanol) (3,4–17,2 mg, 0,02–0,10 mmol) in MeCN (2 ml) wurde in eine Seite (S-Phase) des U-Rohrs **110** gegeben, in dem sich FC-72 (10 ml; F-Phase) befand, und eine Lösung von H_2SiF_6 (25 Gew.-% in H_2O ; 60 mg, 0,10 mmol) in MeOH wurde in die andere Seite (P-Phase) von U-Rohr **110** überführt. Jede Phase (S-, F- und P-Phasen) wurde bei Raumtemperatur gerührt, und die Reaktion wurde durch DC überwacht. Nach dem Aufbrauchen von 1a wurde die P-Phase dekantiert und in Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt, so dass reines 2-Naphthylethanol 2a in 86–92%igen Ausbeuten erhalten wurde. Die S-Phase wurde ebenfalls dekantiert und eingeengt. 1-(2-Naphthyl)ethanol wurde zusammen mit einer kleinen Menge 2a (> 1–6% Ausbeuten), wie durch $^1\text{H-NMR}$ bestimmt, gewonnen.

[0134] Beispiel 8. Reinigende Entfernung der Schutzgruppe der chiralen fluorierten Silylether 1f und 1m in der Anwesenheit der entsprechenden enantiomeren Alkohole mit einem Dreiphasen-Reaktionssystem. In einem üblichen Verfahren für die reinigende Entfernung der Schutzgruppe des chiralen fluorierten Silylethers 1f mit einem modifizierten U-Rohr **110**, wurde ein Gemisch aus Diisopropyl-1H,1H,2H,2H-perfluordecanylsilyl-(S)-(-)-1-(2-naphthyl)ethylether 1f (72 mg, 0,10 mmol) und (R)-(+)-1-(2-Naphthyl)ethanol (17 mg, 0,10 mmol) in MeCN (2 ml) auf einer Seite (S-Phase) von U-Rohr **110** vorgelegt, worin sich FC-72 (10 ml; F-Phase) befand, und eine Lösung von H_2SiF_6 (25 Gew.-% in H_2O ; 60 mg, 0,10 mmol) in MeOH wurde in die andere Seite (P-Phase) von U-Rohr **110** überführt. Jede Phase (S-, F-, und P-Phasen) wurde bei Raumtemperatur gerührt, und die Reaktion wurde durch DC überwacht. Hinter 2 wurde die P-Phase dekantiert und in Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt, so dass 2f in 68%iger Ausbeute erhalten wurde (12 mg, 0,068 mmol). Der ee-Wert wurde bestimmt durch optische Drehanalyse ($[\alpha]_D^{20}$ -39° (c = 0,34, MeOH), >97% ee). Die S-Phase wurde ebenfalls dekantiert und eingeengt, so dass 1-(2-Naphthyl)ethanol in 99%iger Ausbeute (17 mg, 0,99 mmol, $[\alpha]_D^{20}$ +35° (c = 0,65, MeOH), 90% ee) erhalten wurde. Die Gesamtausbeute von 1-(2-Naphthyl)ethanol betrug 85%, bezogen auf die Menge beider Enantiomere in der Reaktion.

[0135] Beispiel 8.1 Fluor-Palladium-katalysierte Kopplungsreaktion von (E)-Bromstyrol mit Phenylzinkiodid mit einem Dreiphasensystem. Eine Lösung des Phosphins $\text{p-C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ (100 mg, 0,08 mmol) in FC-72 (10 ml) wurde in das U-Rohr geladen, und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0,01 mmol) in Benzol (1 ml) wurde zu dem Gemisch gegeben. Dieses biphasische Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis das Palladium aus der Benzol-Lösung in die FC-72-Schicht extrahiert wurde, und dann wurde die Benzolschicht entfernt. Eine Lösung von (E)-Bromstyrol in CH_3CN (1 ml) wurde in die S-Phase des U-Rohrs geladen, und eine Lösung von Phenylzinkiodid (0,5 M in THF, 0,8 ml) wurde in die P-Phase des U-Rohrs geladen. Nach dem Rühren jeder Phase für 1 Tag, wurde H_2O zu den S- und P-Phasen gefügt. Jedes Reaktionsgemisch der S- und P-Phasen wurde mit Ether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und verdampft. trans-Stilben wurde in 15% Ausbeute aus der P-Phase erhalten, und (E)-Bromstyrol wurde aus der S-Phase gewonnen.

[0136] Beispiel 8.2. Kontrollexperiment mit einem Nichtfluorkatalysator. FC-72 (10 ml) wurde in das U-Rohr (F-Phase) geladen, eine Lösung von (E)-Bromstyrol (130 μl , 1,0 mmol) in MeCN (1 ml) wurde in die S-Phase des U-Rohrs gegeben, und eine Lösung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) in Toluol (1,5 ml) wurde in die

P-Phase des U-Rohrs geladen. Nach der Zugabe von PhZnI (0,5 M in THF, 1,0 ml) zur P-Phase wurde jede Phase für 1 Tag gerührt. Das Gemisch in der P-Phase wurde in Wasser dekantiert, mit Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, und dann verdampft. Es wurde jedoch kein trans-Stilben in der F-Phase erhalten, und (E)-Bromstyrol wurde aus der S-Phase gewonnen.

[0137] Beispiel 9. Selektiver Transport einer fluormarkierten Komponente eines Gemischs. FC-72 (10 ml) wurde zu einem U-Rohr gegeben. Ein Gemisch aus 2-(2-Naphthyl)ethanol 2a (17 mg, 0,1 mmol) und (3,3,4,4,5,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10,10-Heptadecafluorodecyl)-diisopropyl(3-phenylallyloxy)silan 1g (69 mg, 0,1 mmol) in Acetonitril (2 ml) wurde oben auf FC-72 auf eine Seite des U-Rohrs (S-Phase) gegeben. Acetonitril (2 ml) wurde oben auf das FC-72 auf der anderen Seite des U-Rohrs (P-Phase) gegeben. Sämtliche 3 Phasen wurde wie in der [Fig. 4](#) veranschaulicht gerührt gehalten. Die P-Phase wurde durch eine Spritze in verschiedenen Intervallen entfernt, und frisches Acetonitril (2 ml) wurde dann zu der P-Phasenseite gegeben. Die aus dem U-Rohr gesammelte P-Phase wurde durch DC analysiert, gewogen und die ¹H-NMR-Spektroskopie des Rückstands analysiert. DC und ¹H-NMR (CDCl₃) zeigten die Anwesenheit des reinen Fluorsilylethers 1g. 2-(2-Naphthyl)ethanol wurde sogar nach einem Tag nicht durch DC oder ¹H-NMR nachgewiesen. Das Gewicht des erhaltenen Rückstands und der Zeit nach dem Entfernen der P-Phase sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle X

Zeit (Std.)	Masse des Rückstands (mg)
3	4,5
7	6
24	7

[0138] Beispiel 10. Synthese von 3b. Der aminhaltige Rezeptor (0,3 mmol) 3a ([Fig. 4](#)) wurde in 100 ml wasserfreiem THF gelöst. Triethylamin 0,35 mmol (49 µl) wurde zugegeben. Die Lösung wurde in einen 50-ml-Zugabetrichter überführt. Die Lösung wird als Lösung "1" bezeichnet. In einem anderen Zugabetrichter wurde Krytox (DuPont) Säurechlorid 0,42 g (0,17 mmol für MW 2500) in 100 ml 1,1,2-Trichlortrifluorethan gelöst. Die resultierende Lösung wird als Lösung "2" bezeichnet. In einem 500 ml-Dreihals-Rundbodenkolben, wurden 50 ml 1:1 Vol./Vol. THF/1,1,2-Trichlortrifluorethan zugegeben und mit N₂ gespült. Dieses hat die Bezeichnung "3". Unter Stickstoff und bei Raumtemperatur wurden die Lösung "2" und zugegeben zu Lösung "1" zeitgleich und tropfenweise zu der gut gerührten "3" gegeben. Nach dem Beenden der Zugabe wurde das resultierende Gemisch für weitere 18 Std. gerührt.

[0139] Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bis zur Trockne wurden 50 ml 1,1,2-Trichlortrifluorethan zu dem Rückstand gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde geschüttelt und gut mit Ultraschall behandelt, so dass 3b extrahiert wurde. Die Suspension wurde filtriert, und die organische Phase wurde mit 0,5% NaHCO₃/H₂O gewaschen. Das resultierende Gel wurde in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet. Das feste organische Material wurde mit 1,1,2-Trichlortrifluorethan extrahiert, und das Lösungsmittel verdampft, so dass eine gelb gefärbte viskose Flüssigkeit erhalten wurde.

[0140] In den U-Rohr-Transportexperimenten machten die S- und P-Phasen jeweils 5 ml aus, wohingegen die F-Phase 10 ml ausmachte. Die F-Phase wurde stetig mit einem Magnetrührer gerührt. Die Konzentrationen der gelösten Stoffe in der S-Phase waren im Millimolar-Bereich.

[0141] Beispiel 11. Veranschaulichende Bromierung von Alkenen durch das "Phase-Vanishing"-Verfahren. Brom (0,68 g, 4,3 mmol) wurde langsam zu Perfluorhexan (FC-72, 1,5 ml) in einem Teströhrchen (13 mm 105 mm) gegeben, und dann wurde Cyclohexen (0,38 g, 4,6 mmol) in Hexan (1,5 ml) langsam in das Teströhrchen gegossen. Das Teströhrchen wurde mit Aluminiumfolie bedeckt, so dass die Reaktion vor Licht abgeschirmt wurde, und für 3 Tage bei Raumtemperatur gehalten. Die Hexanschicht wurde dekantiert, mit wässriger Na₂S₂O₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch kurze SiO₂-Säulen-chromatographie (10 mm × 40 mm) mit Hexan gereinigt, so dass trans-1,2-Dibromcyclohexan in 88%iger Ausbeute erhalten wurde. Die Daten für eine Reihe von ähnlichen Experimenten sind in der Tabelle III gezeigt.

[0142] Beispiel 12. Beispielhafte U-Rohr-Bromierung von Alkenen: Eine Lösung von Styrol (52 mg, 0,5 mmol)

in Benzol (2 ml) wurde in eine Seite (S-Phase) des U-Rohrs überführt, die FC-72 (10 ml; F-Phase) enthielt, und eine Lösung von Br_2 (50 μl , 1,0 mmol) in Benzol (1 ml) wurde in der anderen Seite (R-Phase) des U-Rohrs untergebracht. Der U-Rohrreaktor wurde zur Lichtabschirmung mit Aluminiumfolie abgedeckt. Die F-Phase wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die S-Farbe rot verfärbte. Nach 19 Std. wurde die S-Phase dekantiert und in die wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gegossen. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt. Reines 1,2-Dibrommethylbenzol wurde in 95%iger Ausbeute (125 mg, 0,48 mmol) erhalten. Die Ergebnisse einer Reihe von ähnlichen Experimenten sind in der Tabelle IV gezeigt.

[0143] Beispiel 13. Beispielhafte parallele Bromierungsreaktion durch Verwendung eines Reaktors mit aufeinander folgenden U-Rohren. FC-72 (10 ml; F-Phase) wurde in beiden Schenkeln eines Reaktors mit aufeinander folgenden U-Rohren untergebracht ([Fig. 6](#)). Eine Lösung von Styrol (60 μl , 0,52 mmol) in Benzol (2 ml) wurde in der linken Seite eines Reaktors mit aufeinander folgenden U-Rohren (S¹-Phase) untergebracht, und eine Lösung von 5-Hexennitril (60 μl , 0,53 mmol) in Benzol (2 ml) wurde in seiner rechten Seite untergebracht (S²-Phase). Br_2 (150 μl , 3,0 mmol) in Benzol (4 ml) wurde in die Mitte (R-Phase) des Reaktors gegossen. Der Reaktor wurde zur Lichtabschirmung mit Aluminiumfolie bedeckt. Die Fluorphasen wurden vorsichtig bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die S-Phasen rot verfärbten. Nach 2 Tagen wurden die S-Phasen dekantiert und in wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gegossen. Jedes Gemisch wurde mit Ether extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und eingeengt. Reines 1,2-Dibrommethylbenzol und 5,6-Dibromhexannitril wurden in 92%iger Ausbeute (127 mg, 0,48 mmol) aus der S¹-Phase und in 99%iger Ausbeute (126 mg, 0,52 mmol) aus der S²-Phase erhalten.

[0144] Beispiel 14. Beispielhafte Friedel-Crafts-Acylierung durch das Phase-Vanishing-Verfahren. Das Verfahren für die Friedel-Crafts-Acylierung von Thiophen mit Propionylchlorid in Anwesenheit von Zinntetrachlorid ist wie folgt. Zinntetrachlorid (630 mg, 2,4 mmol) wurde langsam zu Perfluorhexanen (FC-72, 3 ml) in einem Teströhrchen (14 mm \times 105 mm) gegeben, und dann wurde eine gemischte Benzol-Lösung (3 ml) von Thiophen (168 mg, 2,0 mmol) und Propionylchlorid (185 mg, 2,0 mmol) langsam in das Teströhrchen gegossen. Die Zinntetrachlorid-Schicht in dem Boden wurde vorsichtig gerührt, so dass sie sich nicht mit den drei Phasen mischte, die nach 3 Std. verschwanden. Die Benzolschicht wurde dekantiert, mit 10% HCl und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch kurze Säulenchromatographie (10 mm \times 40 mm) auf Silicagel mit Benzol gereinigt, so dass 2-Propionylthiophen in 71%iger Ausbeute (200 mg) erhalten wurde.

[0145] Beispiel 15. Beispielhafte Phase-Vanishing-Cyclopropanierung von Alkenen mit Diethylzink und Methylen-Diiodid. Diiodmethan (120 μl , 1,5 mmol) wurde langsam zu Perfluorhexanen (FC-72, 3 ml) in einem Teströhrchen (14 mm \times 105 mm) gegeben, und dann wurde Trimethylsiloxyhexan (180 mg, 1,05 mmol) in Hexan (3,5 ml) langsam in das Teströhrchen gegossen. Eine Hexanlösung von Diethylzink (1,0 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) wurde zu der Hexanschicht gegeben, und die Diiodmethanschicht auf dem Boden wurde vorsichtig gerührt, so dass sie nicht die drei Phasen vermischt. Nach 10 Std. bei Raumtemperatur wurde zusätzliches Diiodmethan (40 μl , 0,5 mmol) zur Bodenschicht des Teströhrchen durch Verwendung einer Spritze gegeben. Nach 14 Std. wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt, und es wurde gesättigtes NH_4Cl (10 ml) zugegeben. Die Hexanschicht wurde dekantiert, mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch kurze Säulenchromatographie (17 mm \times 20 mm Florisilschicht über 50 mm Silicagelschicht) mit Benzol/Hexan: 1/4 gereinigt. Es wurde 1-Trimethylsiloxybicyclo[4.1.0]heptan in 63%iger Ausbeute (123 mg) erhalten.

[0146] Die Erfindung wurde zwar eingehend anhand der vorstehenden Beispiele beschrieben, jedoch ist es selbstverständlich, dass solche Einzelheiten lediglich diesem Zweck dienen und dass der Fachmann Abwandlungen vornehmen kann, ohne dass er vom Geist der Erfindung abweicht, es sei denn, sie wird durch die folgenden Ansprüche eingeschränkt.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Umsetzen einer ersten Verbindung zur Herstellung einer zweiten Verbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen einer ersten Nicht-Fluorphase, die die erste Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Verbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nichtfluorphase verteilt;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und

Aufnehmen von mindestens einer dritten Verbindung in der zweiten Nicht-Fluorphase, die mit der ersten Verbindung reagiert, so dass man die zweite Verbindung erhält, wobei die zweite Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung hat.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine wässrige Phase ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine organische Phase ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die erste Nicht-Fluorphase eine erste organische Phase ist, und die zweite Nicht-Fluorphase eine zweite organische Phase ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die erste organische Phase auch mindestens eine andere Verbindung als die erste Verbindung umfasst, wobei die andere Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung aufweist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die andere Verbindung einen erheblich kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung aufweist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die erste Verbindung einen Verteilungskoeffizient in der ersten organischen Phase zwischen etwa 0,01 und etwa 10 aufweist.

8. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die erste Verbindung eine Fluorgruppe enthält, und mit der dritten Verbindung reagiert, so dass man die zweite Verbindung erhält, die einen niedrigeren Fluorgehalt aufweist als die erste Verbindung.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei sich eine Fluorverbindung, die aus der Reaktion der ersten Verbindung und der dritten Verbindung hervorgeht vorzugsweise von der zweiten organischen Phase in die Fluorphase verteilt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Fluorverbindung einen Verteilungskoeffizient aufweist, der wesentlich größer als 1 ist.

11. Verfahren nach Anspruch 8, zudem umfassend den Schritt Markieren einer Vorstufenverbindung mit der Fluorgruppe zur Synthese der ersten Verbindung.

12. Verfahren nach Anspruch 4, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten organischen Phase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche.

13. Verfahren nach Anspruch 12, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten organischen Phase an einer vierten Phasengrenzfläche.

14. Verfahren nach Anspruch 1, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

15. Verfahren nach Anspruch 4, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

16. Verfahren zum Umsetzen einer ersten Verbindung zur Herstellung einer zweiten Verbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen einer ersten Nicht-Fluorphase, die eine erste Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei die erste Fluorphase mindestens ein Fluorreagenz enthält, das mit der ersten Verbindung so interagiert, dass man ein Fluor-Zwischenprodukt erhält;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und

Aufnehmen von mindestens einer dritten Verbindung in der zweiten Nicht-Fluorphase, die mit dem Fluor-Zwischenprodukt oder der ersten Verbindung reagiert, so dass man eine Produkt-Verbindung erhält, die sich vorzugsweise in der zweiten Nicht-Fluorphase verteilt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine wässrige Phase ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine organische Phase ist.

19. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die erste Nicht-Fluorphase eine erste organische Phase ist, und die zweite Nicht-Fluorphase eine zweite organische Phase ist.

20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Fluorreagenz ein Katalysator ist.

21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die erste organische Phase auch mindestens eine andere Verbindung als die erste Verbindung enthält, wobei sich die andere Verbindung vorzugsweise in der ersten organischen Phase verteilt.

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die zweite Verbindung im wesentlichen nicht mit dem Fluorreagenz interagiert.

23. Verfahren nach Anspruch 19, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten organischen Phase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche.

24. Verfahren nach Anspruch 23, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten organischen Phase an einer vierten Phasengrenzfläche.

25. Verfahren nach Anspruch 16, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

26. Verfahren nach Anspruch 19, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

27. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Fluorreagenz ein Transportreagenz ist.

28. Verfahren zum Trennen eines Gemisches von mindestens einer ersten Verbindung und einer zweiten Verbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen einer ersten Nicht-Fluorphase, die die erste Verbindung und die zweite Verbindung enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei die Fluorphase mindestens ein Fluorreagenz enthält, das selektiv mit der ersten Verbindung interagiert, so dass man ein Fluor-Zwischenprodukt erhält;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche.

29. Verfahren nach Anspruch 28, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine wässrige Phase ist.

30. Verfahren nach Anspruch 28, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine organische Phase ist.

31. Verfahren nach Anspruch 28, wobei die erste Nicht-Fluorphase eine erste organische Phase ist, und die zweite Nicht-Fluorphase eine zweite organische Phase ist.

32. Verfahren nach Anspruch 31, wobei das Fluorreagenz ein Fluortransportmittel ist.

33. Verfahren nach Anspruch 31, wobei das Fluortransportmittel das Fluor-Zwischenprodukt durch die Fluorphase transportiert und die erste Verbindung in die zweite organische Phase entlässt.

34. Verfahren nach Anspruch 31, wobei die erste organische Phase auch mindestens eine andere Verbindung als die erste Verbindung enthält, wobei sich die andere Verbindung vorzugsweise in der ersten organischen Phase verteilt.

35. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die zweite Verbindung im Wesentlichen nicht mit dem Fluorrea-

genz interagiert.

36. Verfahren nach Anspruch 31, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten organischen Phase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche.

37. Verfahren nach Anspruch 36, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten organischen Phase an einer vierten Phasengrenzfläche.

38. Verfahren nach Anspruch 28, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

39. Verfahren nach Anspruch 31, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

40. Verfahren nach Anspruch 32, zudem umfassend den Schritt Abziehen eines Teils der zweiten organischen Phase, die die erste Verbindung enthält, und Zugeben des organischen Lösungsmittels, das keine erste Verbindung enthält.

41. Verfahren nach Anspruch 31, zudem umfassend den Schritt Aufnehmen einer dritten Verbindung in der zweiten organischen Phase, die mit dem Fluor-Zwischenprodukt oder der ersten Verbindung reagiert, so dass man eine vierte Verbindung erhält, die sich vorzugsweise in der zweiten organischen Phase verteilt.

42. Verfahren zum Trennen eines Gemisches von mindestens einer ersten und zweiten Verbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen eines Gemisches der ersten und zweiten Verbindung in einer ersten Nicht-Fluorphase mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Verbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nicht-Fluorphase verteilt, und die zweite Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Verbindung hat; und

Zusammenbringen der Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche.

43. Verfahren nach Anspruch 42, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine wässrige Phase ist.

44. Verfahren nach Anspruch 42, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine organische Phase ist.

45. Verfahren nach Anspruch 42, wobei die erste Nicht-Fluorphase eine erste organische Phase ist, und die zweite Nicht-Fluorphase eine zweite organische Phase ist.

46. Verfahren nach Anspruch 45, wobei die erste Verbindung eine Fluorverbindung ist.

47. Verfahren nach Anspruch 46, zudem umfassend den Schritt selektives Umsetzen einer Vorstufen-Verbindung mit einer Fluor-Markierungs-Verbindung zur Herstellung der ersten Verbindung.

48. Verfahren nach Anspruch 45, zudem umfassend den Schritt Aufnehmen von mindestens einer dritten Verbindung in der zweiten organischen Phase, die mit der fluormarkierten Verbindung reagiert, so dass eine vierte Verbindung erhalten wird, die einen niedrigeren Fluorgehalt aufweist als die fluormarkierte Verbindung, wobei sich die vierte Verbindung vorzugsweise in der zweiten organischen Phase verteilt.

49. Verfahren nach Anspruch 48, wobei die vierte Verbindung der ersten Verbindung chemisch gleicht.

50. Verfahren nach Anspruch 45, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten organischen Phase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche.

51. Verfahren nach Anspruch 50, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten organischen Phase an einer vierten Phasengrenzfläche.

52. Verfahren nach Anspruch 45, zudem umfassend den Schritt Abziehen eines Teils der zweiten organischen Phase, die die erste Verbindung enthält, und Zugeben eines organischen Lösungsmittels, das keine erste Verbindung enthält.

53. Verfahren zum Umsetzen einer ersten Fluorverbindung zur Herstellung einer Nicht-Fluorverbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen einer ersten Nicht-Fluorphase, einschließlich der ersten Nicht-Fluorverbindung mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Nicht-Fluorverbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nicht-Fluorphase verteilt;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und

Aufnehmen von mindestens einer dritten Nicht-Fluorverbindung in der zweiten Nicht-Fluorphase, die mit der ersten Nicht-Fluorverbindung reagiert, so dass man die zweite Nicht-Fluor Verbindung erhält, wobei die zweite Nicht-Fluorverbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient aufweist als die erste Nicht-Fluorverbindung.

54. Verfahren nach Anspruch 53, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine wässrige Phase ist.

55. Verfahren nach Anspruch 53, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine organische Phase ist.

56. Verfahren nach Anspruch 53, wobei die erste Nicht-Fluorphase eine erste organische Phase ist, und die zweite Nicht-Fluorphase eine zweite organische Phase ist.

57. Verfahren nach Anspruch 53, wobei die erste Nicht-Fluorphase auch mindestens eine andere Nicht-Fluorverbindung als die erste Nicht-Fluorverbindung enthält, wobei die andere Verbindung einen kleineren Verteilungskoeffizienten als die erste Nicht-Fluorverbindung aufweist.

58. Verfahren nach Anspruch 57, wobei die andere Nicht-Fluorverbindung einen Verteilungskoeffizienten aufweist, der erheblich kleiner als der der ersten Nicht-Fluorverbindung ist.

59. Verfahren nach Anspruch 58, wobei die erste Nicht-Fluorverbindung einen Verteilungskoeffizienten in der ersten organischen Phase zwischen etwa 0,01 und etwa 10 aufweist.

60. Verfahren nach Anspruch 53, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Nicht-Fluorphase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche.

61. Verfahren nach Anspruch 60, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten Nicht-Fluorphase an einer vierten Phasengrenzfläche.

62. Verfahren nach Anspruch 53, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

63. Verfahren nach Anspruch 56, zudem umfassend den Schritt Stören von mindestens einer der ersten und zweiten Phasengrenzflächen.

64. Verfahren nach Anspruch 53, wobei die erste Nicht-Fluorverbindung Dibrom ist.

65. Verfahren nach Anspruch 64, wobei die zweite Nicht-Fluorverbindung ein Alken oder Alkin ist.

66. Verfahren zum Umsetzen einer ersten Nicht-Fluorverbindung mit mindestens einer zweiten Nicht-Fluorverbindung zur Herstellung einer dritten Nicht-Fluorverbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen einer ersten Nicht-Fluorphase, die die ersten und zweiten Nicht-Fluorverbindungen enthält, mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche;

Zusammenbringen der ersten Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Phasengrenzfläche; und

Aufnehmen von mindestens einem Nicht-Fluorreagenz oder Katalysator zur Förderung der Reaktion zwischen der ersten Nicht-Fluorverbindung und der zweiten Nicht-Fluorverbindung in der zweiten Nicht-Fluorphase, wobei sich das Nicht-Fluorreagenz oder der Katalysator zwischen der ersten Fluorphase und der zweiten Nicht-Fluorphase verteilen.

67. Verfahren nach Anspruch 66, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorverbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als das Nicht-Fluorreagenz oder der Katalysator aufweist.

68. Verfahren nach Anspruch 67, wobei das Nicht-Fluorreagenz ein Metallhalogenid-Katalysator ist.

69. Verfahren nach Anspruch 68, wobei die Reaktion zwischen der ersten und zweiten Fluorverbindung eine Friedel-Crafts-Reaktion ist.

70. Verfahren nach Anspruch 68, wobei der Katalysator Zinn-Tetrachlorid ist.

71. Verfahren zum Trennen eines Gemischs von mindestens einer ersten und einer zweiten Nicht-Fluorverbindung, umfassend die Schritte:

Zusammenbringen eines Gemischs der ersten und zweiten Nicht-Fluorverbindungen in einer ersten Nicht-Fluorphase mit einer ersten Fluorphase an einer ersten Phasengrenzfläche, wobei sich die erste Nicht-Fluorverbindung zwischen der ersten Fluorphase und der ersten Nicht-Fluorphase verteilt, und die zweite Nicht-Fluorverbindung einen kleineren Verteilungskoeffizient als die erste Nicht-Fluorverbindung aufweist; und Zusammenbringen der Fluorphase mit einer zweiten Nicht-Fluorphase an einer zweiten Fluorphasengrenzfläche.

72. Verfahren nach Anspruch 71, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine wässrige Phase ist.

73. Verfahren nach Anspruch 71, wobei mindestens eine der ersten und zweiten Nicht-Fluorphasen eine organische Phase ist.

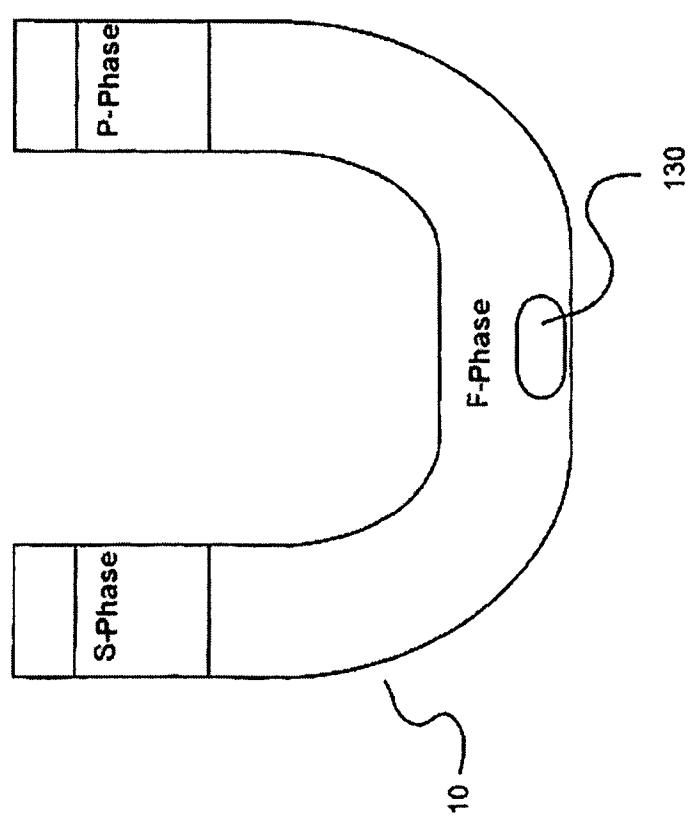
74. Verfahren nach Anspruch 71, wobei die erste Nicht-Fluorphase eine erste organische Phase ist, und die zweite Nicht-Fluorphase eine zweite organische Phase ist.

75. Verfahren nach Anspruch 71, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Nicht-Fluorphase mit einer zweiten Fluorphase an einer dritten Phasengrenzfläche.

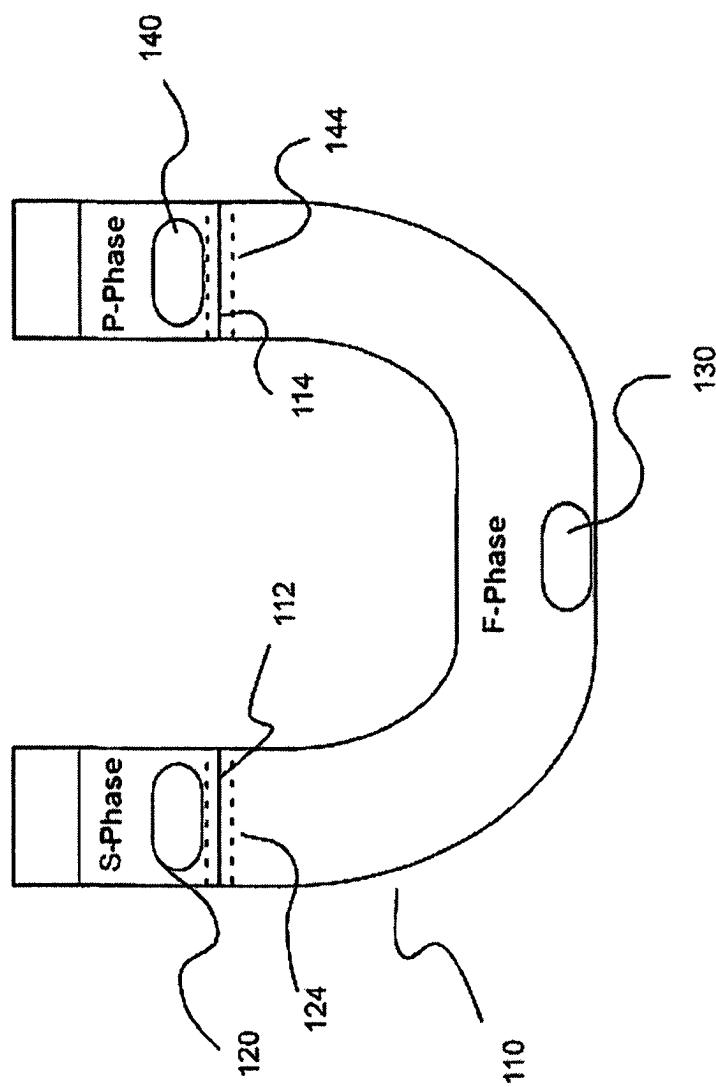
76. Verfahren nach Anspruch 75, zudem umfassend den Schritt Zusammenbringen der zweiten Fluorphase mit einer dritten Nicht-Fluorphase an einer vierten Phasengrenzfläche.

77. Verfahren nach Anspruch 75, umfassend den Schritt Abziehen eines Teils der zweiten Nicht-Fluorphase, die die erste Nicht-Fluorverbindung enthält und Zugeben eines Nicht-Fluor-Lösungsmittels, das keine erste Nicht-Fluorverbindung enthält.

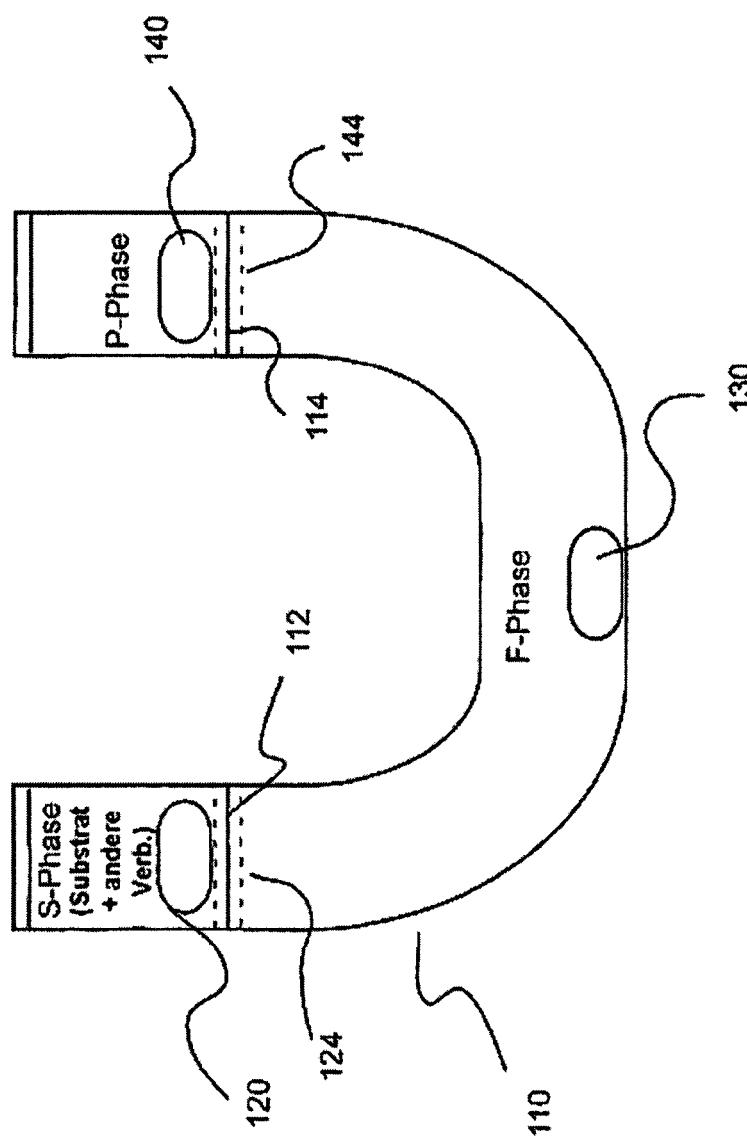
Es folgen 14 Blatt Zeichnungen



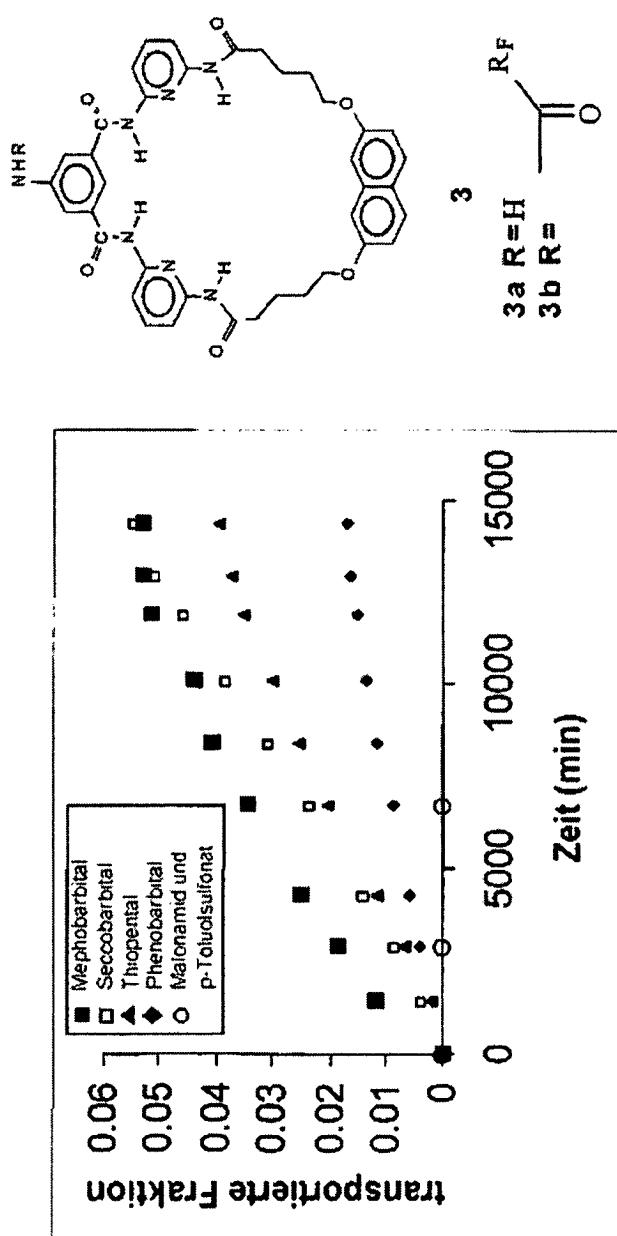
Figur 1



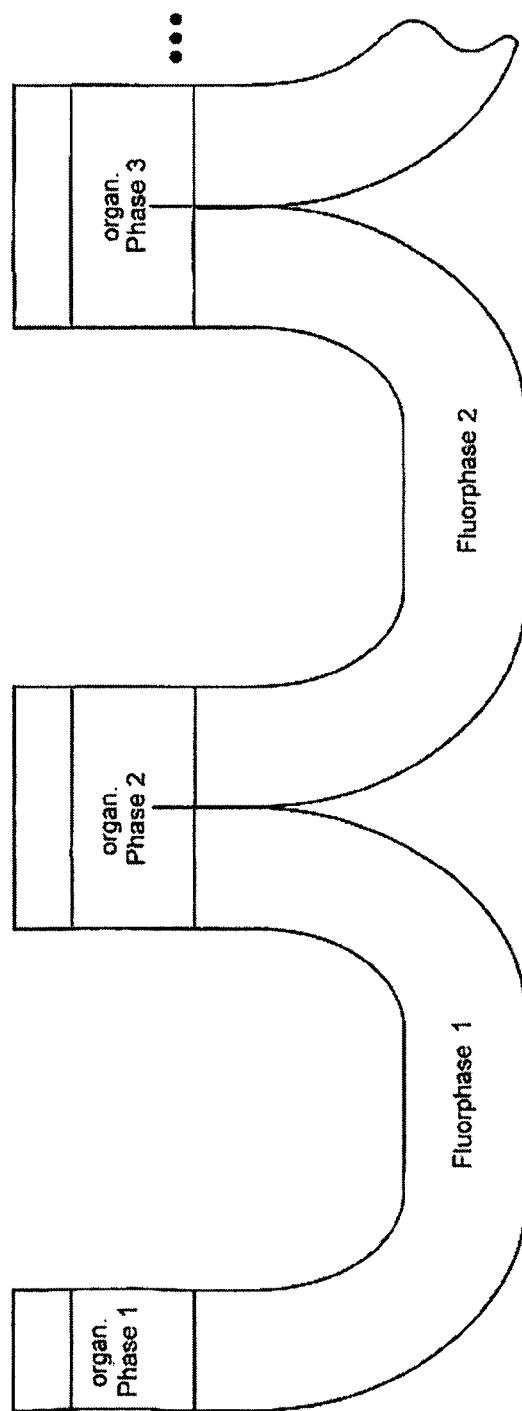
Figur 2



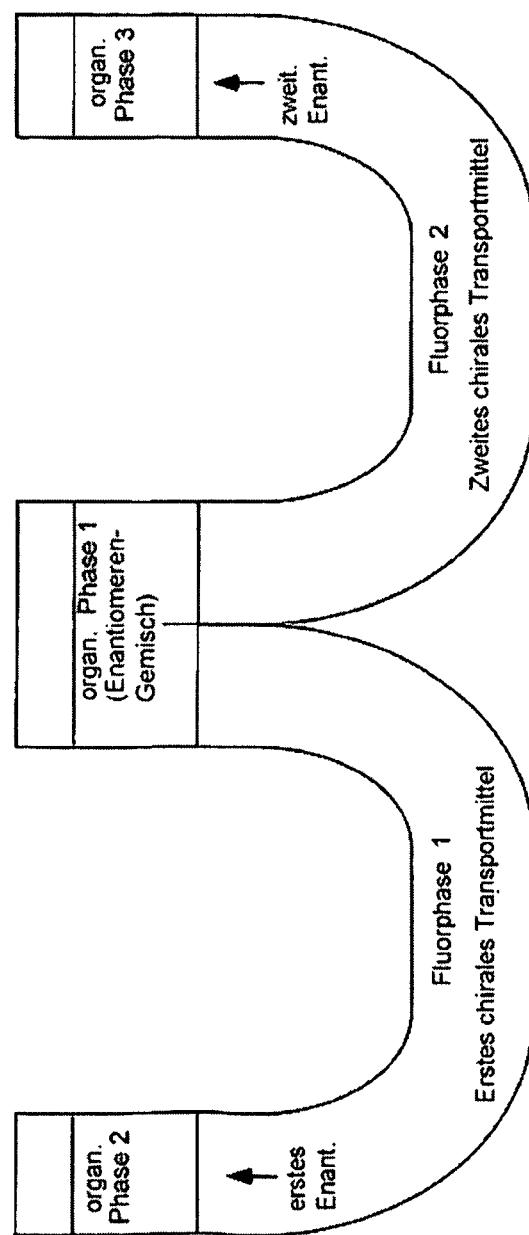
Figur 3



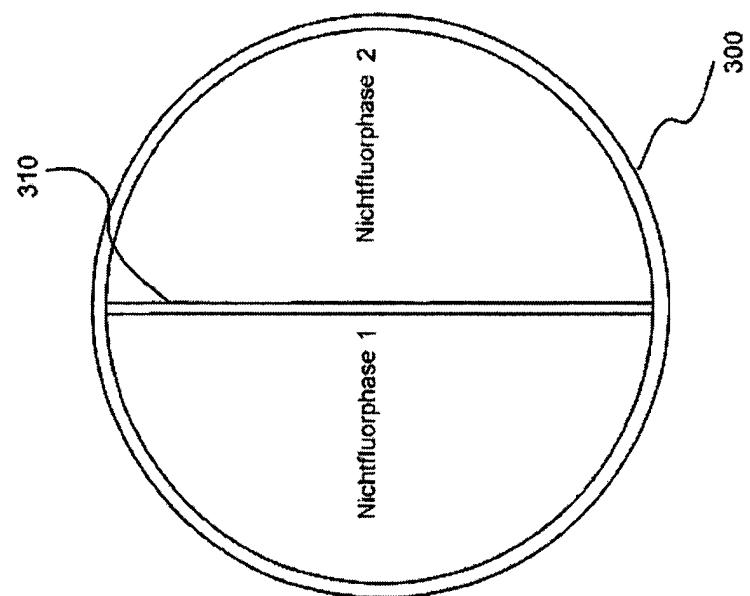
Figur 4



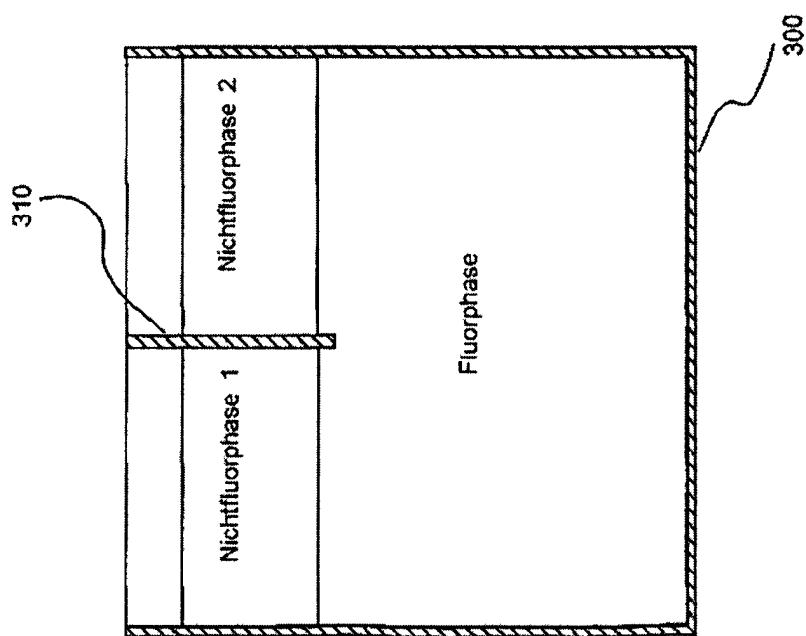
Figur 5



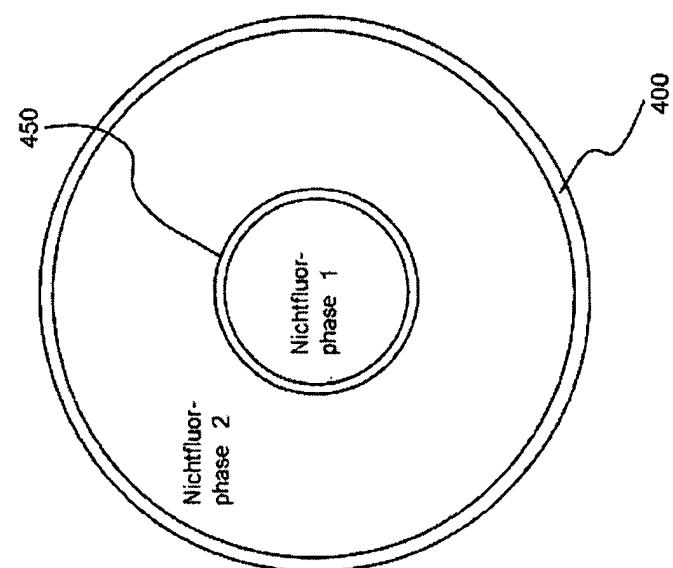
Figur 6



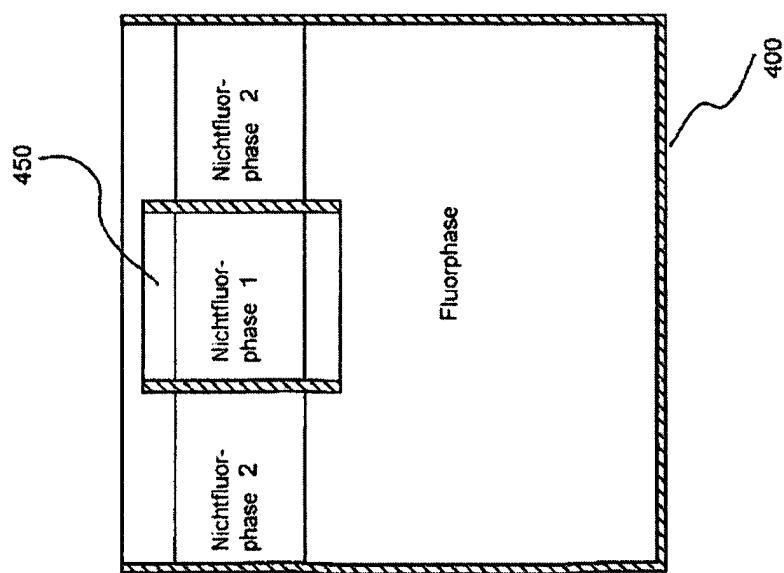
Figur 7B



Figur 7A

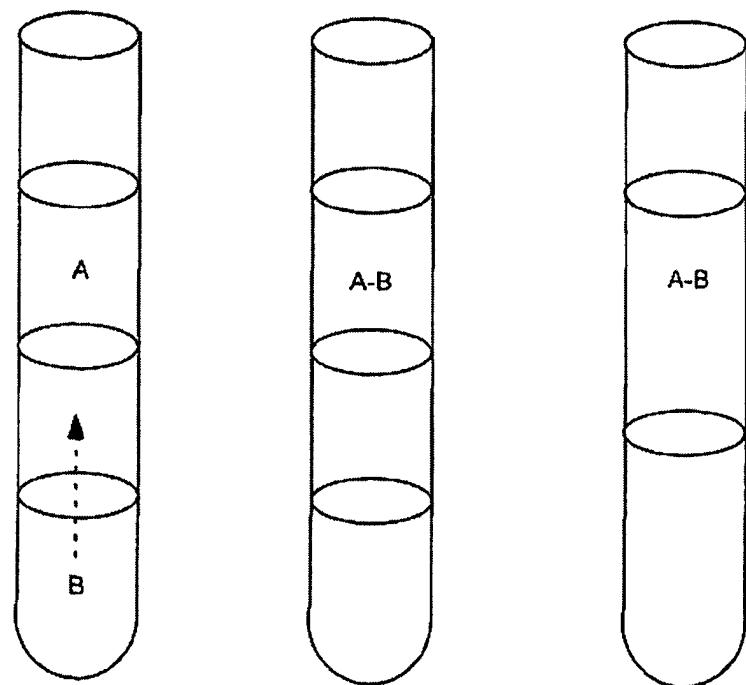


Figur 8B

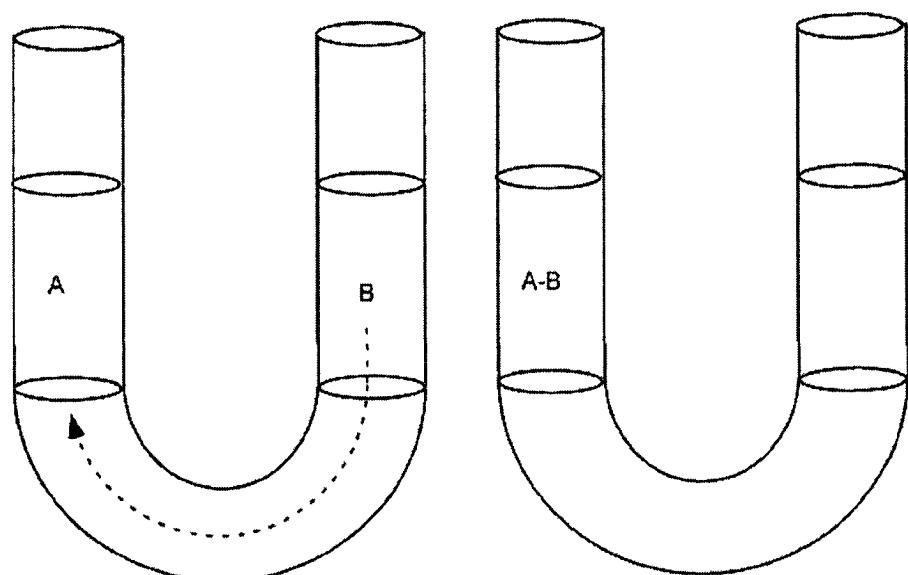


Figur 8A

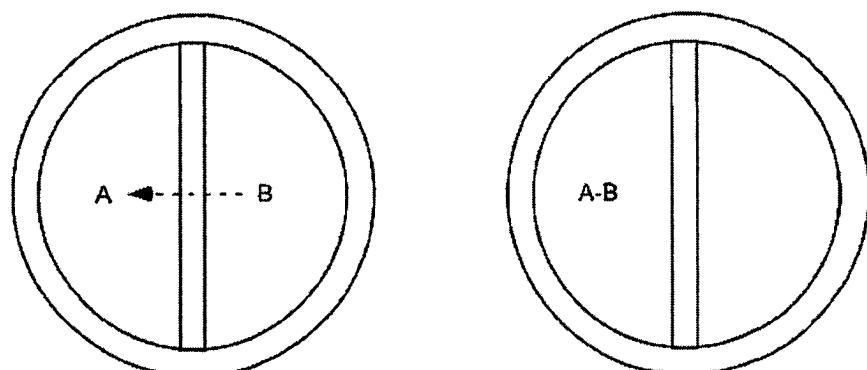
Reaktionsbeginn	Reaktionsende	Reaktionsende ("verschwindende Phase")
-----------------	---------------	---



Figur 9



Figur 10A



Figur 10B

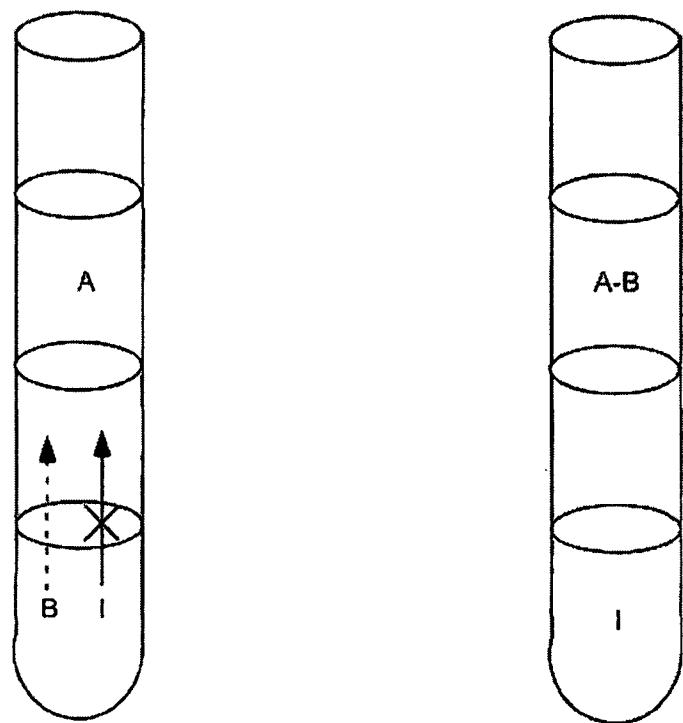
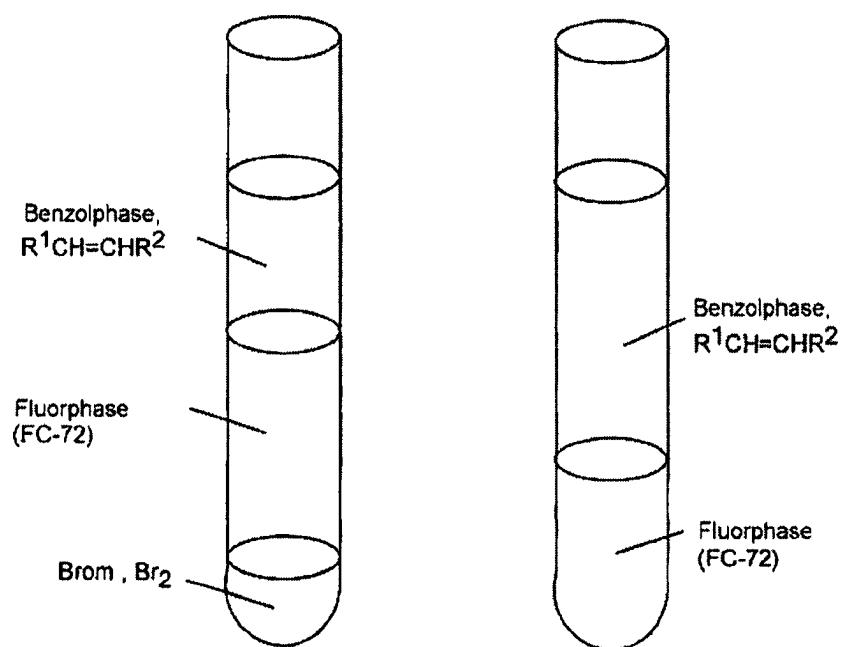
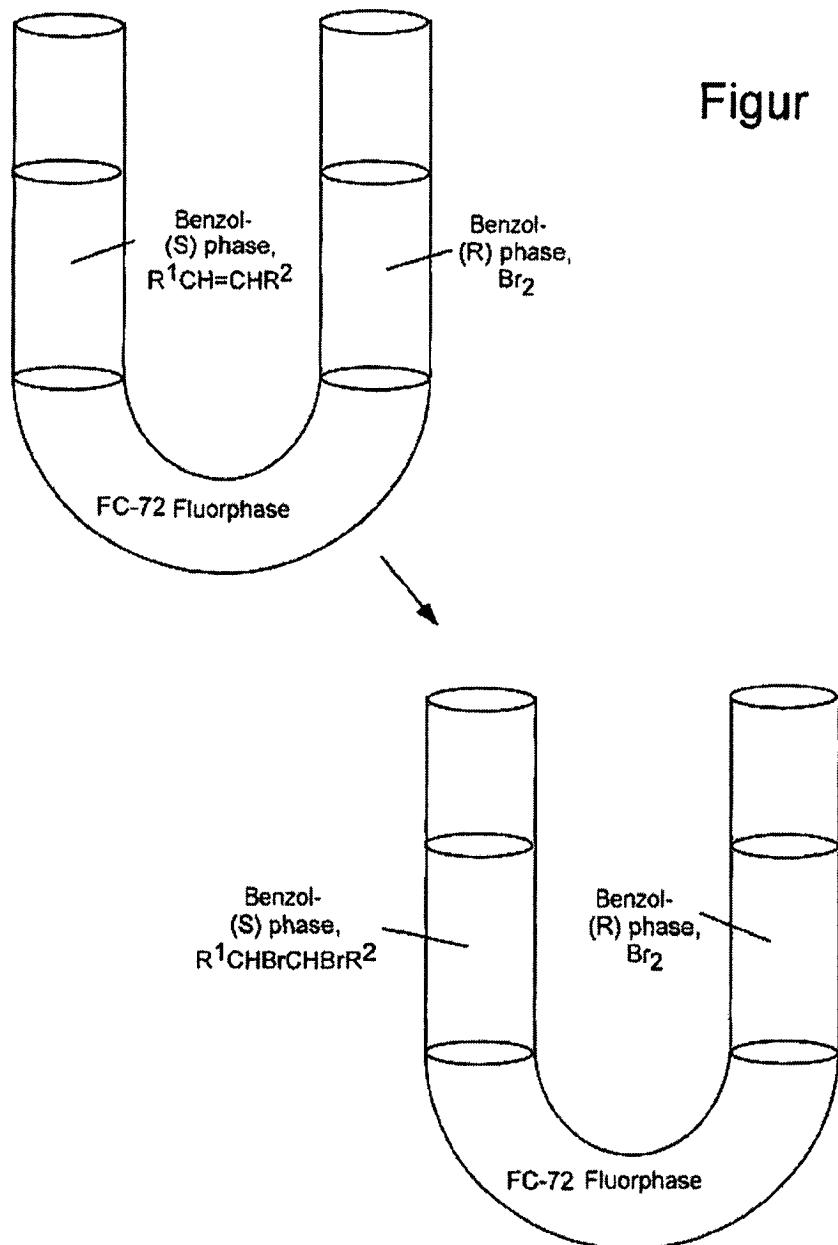


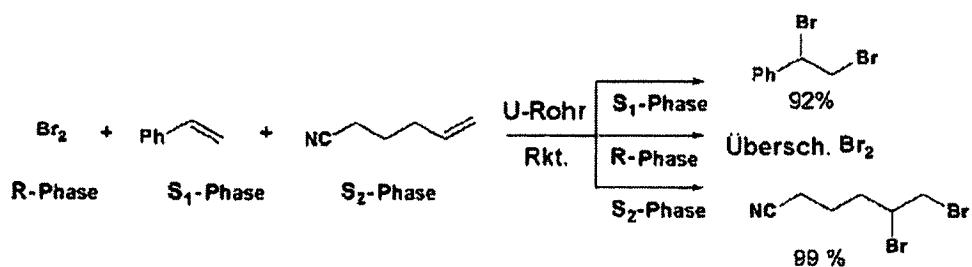
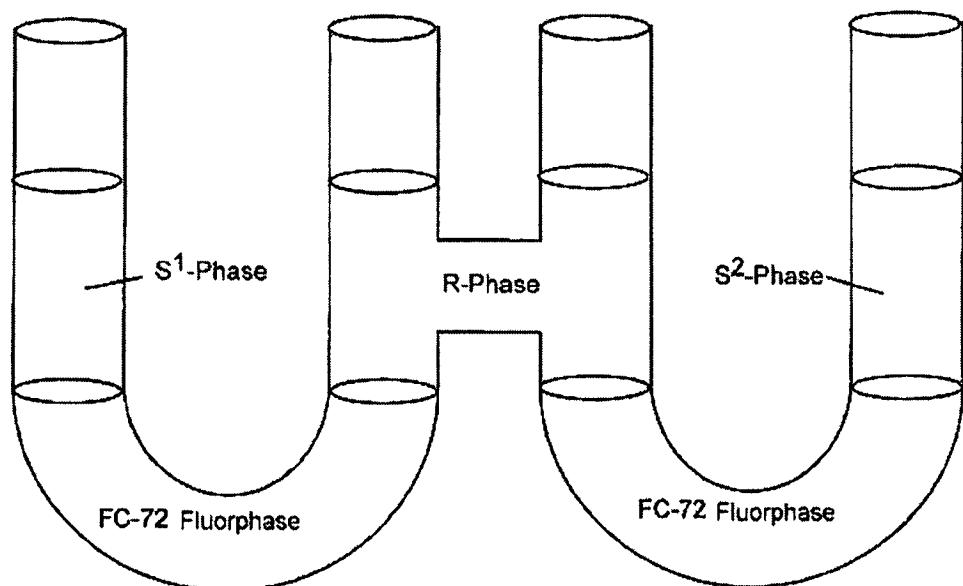
Figure 11



Figur 12

Figur 13





Figur 14