

MELLÉKLET

"A FLUOROS KÉMIA SZÜLETÉSE ÉS FEJLŐDÉSE"

CÍMŰ,

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA DOKTORA
CÍMRE TÖRTÉNŐ PÁLYÁZATOMHOZ BEADOTT,

**ÉRTEKEZÉSEM OPPONENSI BÍRÁLATAIRA ADOTT
VÁLASZAIMHOZ**

RÁBAI JÓZSEF

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM



BUDAPEST, 2011. FEBRUÁR

TARTALOMJEGYZÉK	2
Köszönetnyilvánítás	4
Rövidítések	7
1. A FLUOROS KÉTFÁZISÚ KATALÍZIS FELFEDEZÉSE	8
1.1. A fluoros kétfázisú koncepció	8
1.1.1. Katalizátor-elválasztás víz nélkül: olefinek fluoros kétfázisú hidroformilezése	9
1.1.2. Egyfázisú katalízis és kétfázisú katalizátor-elválasztás: fluoros hidroformilezés	10
1.1.3. EP 0633062 B1 (1995)	11
1.1.4. US 5,981,422 (1997)	12
1.2. Folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek	13
1.3. Fluoros oldószerek	14
1.4. Fluoros–szerves fázis-homogenizálás CO ₂ nyomás alkalmazásával	16
2. FLUOROS KÉMIAI KÉZIKÖNYV 2004	18
2.1. Bevezetés	18
2.2. Könyvszemle	19
3. A FLUOROS KÉMIA EVOLÚCIÓJA	20
3.1. Fluoros kétfázisú katalízis	21
3.2. Zöld katalízis és szintézis - fluoros módszerek	22
3.3. Fluoros szintézis	22
3.3.1. Takarítógyanták	25
3.3.2. Fluoros reagensek	25
3.3.3. Fluoros védőcsoportok és fluoros fázisjelzők	25
3.3.4. Fluoros kötőelemmel elősegített kémiai szintézisek	26
3.4. Fluoros áramló oldatos mikroreaktor technológia	26
3.5. [¹⁸ F]-Radioizotóp-jelzett diagnosztikumok és vegyületek szintézise	26
4. FLUOROS KATALÓGUS KÉMIA	27
5. FLUOROFILITÁS, SPECIFIKUS FLUOROFILITÁS ÉS FLUOROSSÁG TERVEZÉSE: FLUOROFILIZÁCIÓ	29
6. FLUOROS ÉS INVERZ FLUOROS AMFIFIL-VEGYÜLETEK SZINTÉZISE	36
6.1. Perfluoralkil-metil- és perfluoralkil-propil-foszfordimorfolidátok szintézise	37
7. FLUOROFIL VEGYÜLETEK SZINTÉZISE	38
7.1. Perfluoralkilezett aromás vegyületek	38
7.2. Perfluoralkilmetil-aminok	38
7.3. Perfluoralkil-etének	38
7.4. Perfluoralkil-propének	38
7.5. 3-Perfluoralkil-propanolok	39
7.6. 3-Perfluoralkil-propil-aminok	40
7.7. Új, Mitsunobu módszer fluorofil és lipofil szekunder aminok előállítására	41
7.8. 2-(Nonafluor- <i>terc</i> -butiloxi)etil-aminok	41
7.9. Fluoros (S)- és (R)-1-feniletilamin származékok szintézise és alkalmazása nem tradicionális optikai rezolválási eljárásban	42
7.10. Fluoros-éterek	43
7.10.1. Újgenerációs fluorofil éterek	43
7.10.2. Példák ideális termék-elkülönítésre: éterek és ketálok Mitsunobu szintézise	44
7.10.3. Fluorous ketálok keverék szintézise és fluorofilitásuk kollektív meghatározása	45

8.	A FLUOROS AMINOK ELEKTROKÉMIAI ALKALMAZÁSAI	46
8.1	Perfluoréterek és perfluortrialkilaminok koordinatív tulajdonságai	46
8.2.	Fluorofil ionofor vegyületek potenciometriás pH meghatározásokhoz	46
8.3.	Fluoros polimer membránok ionofor-alapú ionszelektív potenciometriához: Mennyire inert a Teflon AF?	47
9.	MOLEKULASZERKEZET ÉS FIZIKAI TULAJDONSÁGOK KAPCSOLATA	48
9.1.	Olvadáspont	48
9.2.	Oldhatóság	48
9.3.	Fluoros arany nanoklaszterek szintézise	49
10.	HATÉKONY ELVÁLASZTÁSI MŰVELETEK	50
10.1.	Fluoros folyadék-folyadék extrakció	50
10.2.	Vízgőzdesztilláció	51
10.3.	Fluoros desztilláció	51
10.4.	Fluoros kristályosítás	51
11.	A PERFLUORALKIL-LÁNCOK KÖRNYEZETI HATÁSA	52
12.	A FLUOROS KÉMIA JÖVŐJE?	53
13.	ÖSSZEFOGLALÁS	56
14.	AZ ÉRTEKEZÉSHEZ CSATOLT CD-LEMEZ TARTALOMJEGYZÉKE	57
14.0	DSC_THESIS_REVISED_2011_FEBRUÁR_10_.doc	57
14.1	Digital_Suppl_1_RJ_Papers_1_40 ^{14.1}	57
14.2	Digital_Suppl_2_Movies_for_Fun_mpg ^{14.2}	57
14.3	Digital_Suppl_3_Other_Papers_pdf ^{14.3}	58
14.4	Fluorous_Theses_&_FTIprimer ^{14.4}	59
14.5	Wei_Zhang's_Reviews ^{14.5}	59
14.6	Aldrichimica_Actas ^{14.6}	59
14.7	FTI_&_Other_Chem_Files ^{14.7}	59
14.8	2009_ISoFT'09_Jackson_Hole_Selected_Lectures ^{14.8}	60
14.9	2007_ISoFT'07_Lectures_at_Yokohama_Kamakura ^{14.9}	60
14.10	2005_ISoFT'05_Lectures_at_Bordeaux_Talence ^{14.10}	60
14.11	Curran_Award_Issue_JFC_References ^{14.11}	60
15.	IRODALMI HIVATKOZÁSOK	61

Köszönetnyilvánítás

Hálával gondolok *Bruckner Győző* egyetemi tanárra, akinek szerves kémiai előadásai már egyetemista koromban (1970) meghatározták tudományos érdeklődésem és elkötelezettségem.

Megkülönböztetett köszönet illeti tanítómestereimet, néhai *Dr. Kapovits István* egyetemi tanárt, akitől a preparatív kémia fortélyait elsajátítottam; *Dr. Ruff Ferenc* és *Dr. Kucsman Árpád* professzorokat, akik a *tények és az igazság iránti alázatos megközelítés* híveként példát mutattak egész pályám során; és külön köszönöm *Dr. Császár János* tudományos főmunkatársnak, hogy páratlan elméleti és gyakorlati tudását mindig megosztotta velem.

Köszönettel tartozom sógórómnek, *dr. Fülep Annamáriának*, akinek biztatása nélkül nem utaztam volna 1991-ben családotól az Amerikai Egyesült Államokba, hogy az Exxon cégnél két éves vendégkutatói feladatot ellássak. Ez az utazás végül is *Dr. Horváth István Tamással* végzett közös munkánk eredményeként a *fluoros kétfázisú koncepció* megszületéséhez vezetett.

Több mint 20 éves kénorganikus kutatásaimat *Dr. Horváth István Tamás* révén az Exxon Research and Engineering Company laboratóriumában végzett közös munkánk eredményeinek hatására hazatérésemet (1993) követően fluoros témákkal bővítettem, illetve azokra cseréltem. Köszönettel tartozom *Dr. Horváth István Tamás*nak fluorkémiai kutatásaimhoz az ELTE-Exxon projekt keretében nyújtott anyagi segítségéért, szüntelen biztatásáért és érdeklődéséért. Nélküle nem született volna meg egy *fluoros laboratórium* az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén.

Fluorkémiai ismereteimet folyamatosan bővítettem, elsősorban *Milos Hudlicky* (Chemistry of Organic Compounds – A Laboratory Manual, 1973) és *Leo M. Yagupolskii* (Ароматические и Гетероциклические Соединения с Фторсодержащими Заместителями, 1988) idézett műveiből.

Köszönet jár a kutatások anyagi feltételeit biztosító szervezeteknek és programoknak, melyek között az OTKA többször (T022169, T034871, T043738, T 62191), míg a többiek egyszer szerepelnek: COST ACTION D12 ('Fluorous medium: a tool for environmentally compatible oxidation processes' co-ordinator: *Prof. Jean-Pierre Bégué*, Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry, France), MAGYAR-UKRÁN TÉT 2000-2002 (vezető: Rábai József), és EU-5 (European Contract of RTN 'Fluorous Phase' HPRN-CT-2000-00002, co-ordinator: *Prof. David O'Hagen*, School of Chemistry, University of St. Andrews, St. Andrews, Fife, Scotland).

Köszönetet mondok az elmúlt másfél évtizedben kialakult magyar-francia (*Prof. Jean G. Riess* Université de Nice-Sophia Antipolis, és *Prof. Marie Pierre Krafft*, Institut Charles Sadron, Strasbourg, France), magyar-ukrán (*Dr. Yuriy G. Shermolovich*, *Dr. Valeriy E. Pashinnik*, Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences, Kiev, Ukraine), magyar-orosz (*Dr. Valentin N. Mitkin*, Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia) és magyar-amerikai (*Prof. Philippe Bühlmann*, Department of Chemistry, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota) együttműködések külföldi vezetőinek.

Köszönettel tartozom mindazon szerzőknek, akik közleményeik elektronikus változatát rendelkezésemre bocsátották, hogy az értekezésemet kiegészítő 180 forrást tartalmazó CD-adatbázist összeállítsam.

Megköszönöm Dr. Horváth István Tamás egyetemi tanárnak, hogy rendelkezésemre bocsátotta a fluoros kétfázisú rendszerek szételegyedését bemutató videó felvételeit ([fluor 100.mpgl^{\[6\]}](#) és [fbs 5.mpgl^{\[6\]}](#)), továbbá Dr. Mika László Tamás egyetemi adjunktusnak, hogy digitális kamerával rögzítette a HANDBOOK OF FLUOROUS CHEMISTRY (Wiley-VCH, 2004) kézikönyv „[Fun and Games with Fluorous Chemistry](#)”^[7] fejezetében leírt⁵ „[Purple Empire](#)”^[8] és „[Where to winter](#)”^[9] elnevezésű demonstrációs kísérleteimet.^{1*}

Köszönettel tartozom az ELTE TTK Kémiai Tanszékcsoport vezetőjének (1993) Dr. Medzihradszky Kálmán akadémikus egyetemi tanárnak és Dr. Hollósi Miklós akadémikus szerves kémiai tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy biztosították számomra egy hosszú távú 1993-ban induló Exxon-ELTE kutatási szerződés megkötését és mindazon kollégáimnak, akik segítettek munkámat. Köszönet illeti Dr. Medzihradszky Dr. Schweiger Hedvig egyetemi docenst és Dr. Bősze Szilvia tudományos munkatársat a gondosan elvégzett mikroanalitikai elemzésekért; Dr. Csámpai Antal, Dr. Bodor Andrea, Dr. Vass Elemér és Dr. Tarczai György egyetemi docenseket ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR, valamint IR vizsgálataikért; Dr. Farkas Viktor tanársegédet CD méréseikért, melyeket részben Dr. Hollósi Miklós akadémikus egyetemi tanár értelmezett.

Dr. Jalsovszky István és Dr. Szabó Dénes egyetemi docenseknek köszönetet mondok a szintetikus munkámhoz nyújtott gyakorlati ötleteikért, nélkülözhetetlen együttműködésükért és több évtizedes baráti támogatásukért.

A vegyszerek és eszközök beszerzésével járó pénzügyi adminisztráció Molnár Margit érdeme; a speciális üvegeszközök elkészítését Borbély László mesternek, míg a mechanikai- és elektromos készülékek és eszközök jó kondícióban tartását Fazekas Mihály és Régnér László műhelyvezetőknek köszönhetem.

A kutatási munka természetéből ered, hogy bizonyos műszeres vizsgálatokat csak külső intézmények szakértő kutatóival történő kooperáció keretében valósíthattunk meg. Az együttműködő partnereim neve után mindig az akkori munkahelyüket tüntettem fel. Megköszönöm Dr. Tárkányi Gábor 2001-ben végzett NMR kísérleteit (Richter Gedeon Vegyészeti Termékek Gyára, 2001) melyek a hosszabb perfluoralkil-láncok első ¹⁹F jeleinek teljes asszignációjához vezettek; Dr. Skribanek Zsolt (Richter Gedeon Vegyészeti Termékek Gyára, 2001), Dr. Gömör Ágnes és Dr. Vékey Károly (MTA KKI) nagyfelbontású tömegspektrometriai méréseit.

^{1*} Értékezőm digitális és bővített változatában [kék színű aláhúzással és betűkkel](#) jeleztem mindazokat a helyeket, amelyek (CTRL+kattintás) parancsra megnyithatók; ez utóbbi utasítást a dolgozat későbbi lapjain gyakran csak a felső indexként megjelenő és a CD lemez elengedhetetlen megtekintésére utaló kék színű karikában elhelyezett iksz ^[6] ikonnal jeleztem. A végjegyzetként szereplő és felső indexben megjelenő számozott irodalmi hivatkozások a kurzor ráhelyezésekor szövegbuborékban megjelenve olvashatóvá válnak. Azok a felső indexként megjelenő számok, melyek esetén a kurzor ráhelyezésekor (CTRL+kattintás) üzenetet mutat, nem végjegyzetek, hanem keresztreferenciák. Az Olvasó itt egy kattintással az irodalmi hivatkozáshoz jut, mely felső indexben számjegyként jelenik meg. Innen a következő művelet sor végrehajtásával az Irodalomjegyzék (illetve a kurzorral megjelölt hivatkozás) bibliográfiája egyszerűen megtekinthető: NÉZET (kattintás) → végjegyzetek megtekintése (kiválasztás és kattintás) → [kék színnel jelölt és aláhúzott](#) elemek (CTRL+kattintás) parancsra megtekinthetőek. Innen az olvasott részhez egyszerűen visszajuthatunk, ha kiválasztjuk a NÉZET ablakban a lábjegyzetek megtekintését és kattintunk. Értékezőm fekete-fehér formában nyomtatott lapjainak olvasása során ezért az Olvasó külön figyelmet kell, hogy fordítson az [aláhúzott elemek](#)^[6] azonosítására. Köszönöm türelmét!

*Dr. Kövesdi István (EGIS) fizikus és vegyész képzettségű kutató megkülönböztetett elismerést érdemel NMR vizsgálatairól és azért, hogy Kiss E. Lászlót, első fluoros témán dolgozó doktorjelölt hallgatómat megtanította az általa kifejlesztett QSAR/NN programcsomag alkalmazására. Szakértő közreműködése és türelmes magyarázatai nélkül nem születhettek volna meg a *fluorofilítás* és a *specifikus fluorofilítás* fogalmak. Ugyancsak megkülönböztetett köszönet jár Kiss E. Lászlónak, aki az előbbi témában elért eredményeivel szerzett doktori címet 2001-ben.*

Az elmúlt másfél évtized alatt elért sikerekben jelentős részt vállaltak tanítványaim, akik közül többen TDK keretében kezdték első kísérleteiket, majd szaklaboros és doktoráns hallgatóként folytatták tevékenységüket. Közülük *Szlávik Zoltán* előbb diákkörös, majd állami doktoráns hallgatóként tevékenykedett, *Kiss E. László* az Exxon-ELTE projekt révén kezdte kísérleteit az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén formálódó fluoros kutatócsoportban, míg *Bonto Ana-Maria* az EU-5 keretprogram által fizetett doktori ösztöndíjasként, *Dr. Peter Ivanko* EU-5 posztdoktorként dolgozott velem. *Szűjjártó Csongor* szervezett képzésben állami ösztöndíjasként doktorált, *Csapó Ágnes* pedig jelenleg Sanofi-Aventis Chinion ösztöndíjas. Fáradhatatlan munkájuk eredményeiért fogadják valamennyien hálás köszönetemet.

Szaklaboros hallgatóim közül *Mérés Egmont* (1996); *Szabó András* (1996); *Halász Gábor* (1997); *Csuhony Szilárd* (1999), *Abudurexiti Abulikemu* (2000), *Borbás Eszter* (2001), *Takács Ferenc Tamás* (2005), *Jakab Gergely* (2007) és *Bosnyák András* (2010) fluorkémiai témán dolgoztak. *Dorkó Éva* (2010. MSc) és *Harsányi Antal* (2010, BSc) újabban csatlakoztak fluorkémiai kutatásaimhoz. *Nemes Anikó* és *Csapó Ágnes* doktoránsok értekezésem nyelvi ellenőrzésében és ábrái elkészítésében sokat segítettek.

Köszönet jár *Balázs András* informatikusnak és munkatársainak (MTA Kutatásszervezési Intézet), akik 2010 telén végtelen türelemmel és nagy szakértelemmel válaszoltak minden olyan telefonos kérdésemre, melyek az MTMT / MTA KPA on-line rendszer használatára vonatkoztak. Segítségük nélkül nem tudtam volna publikációs és hivatkozási adataimat időben feltölteni.

Dr. Perczel András, az MTA levelező tagja, tanszékvezető (2010) egyetemi tanár erkölcsi támogatásával és folyamatos biztatásával nagyban csökkentette a szerző által a mű megírásával szemben érzett reakció gátlását; **KÖSZÖNET ÉRTE!**

Dr. Hudecz Ferenc, az MTA levelező tagja, tanszékvezető (2011) egyetemi tanárnak megköszönöm pályázatom nyilvános védésére történő felkészülésemhez adott hasznos tanácsait.

Köszönettel tartozom SZÜLEIMNEK, hogy a szülői ház kertjében kora gyermekkoromban jelentkező kémia iránti szeretetem kibontakozását és annak megnyilvánulásait nagy türelemmel elviselték és támogattak abban, hogy az ELTE Természettudományi Karán okleveles vegyész diplomát szerezzek az 1968-1973 években végzett tanulmányaim eredményeként.

Köszönettel tartozom *Gergely* fiamnak, aki a számomra korábban olyan megoldhatatlannak tűnő feladatok, mint a *hiperhivatkozás*, *kereshivatkozás*, *lábjegyzet* és *végjegyzet* személyi számítógépen történő alkalmazását megtanította nekem; *Miklós* fiamnak pedig hálás vagyok, hogy többnyire elviselte, hogy értekezésem összeállítása során kevesebb a szabadidőm, amit vele tölthetek.

Végül, de nem utolsó sorban, megköszönöm FELESEGEMNEK, Juditnak, hogy értekezésem megírását végtelen türelmével segítette és mindvégig nyugodt körülményeket biztosított számomra.

Rövidítések és jelölések jegyzéke

<i>AIBN</i>	1,1-Azo-bisz(izobutironitril)
<i>Ar₄PorH₂</i>	<i>mezo-tetrakis</i> -(Aril)-porfirin (szabad ligandum)
<i>BTF</i>	Benzotrifluorid (C ₆ H ₅ CF ₃)
<i>f</i>	Fluorofilítás
<i>f_{spec}</i>	Specifikus fluorofilítás
FC-72	Perfluorhexán izomerek keveréke (C ₆ F ₁₄)
<i>F</i> -amfil	Fluoros amfil
<i>F</i> -bután	Perfluorbután, vagy 1,1,1,2,2,3,3,4,4,4-dekafluorbután
GC	Gázkromatográfia
<i>HB</i>	<i>Hydrogen bonding</i> , hidrogénkötés
<i>HOMO</i>	A legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya
<i>LUMO</i>	A legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya
<i>MS</i>	<i>Tömegspektrometria</i>
<i>NMP</i>	<i>N</i> -metil-pirrolid-2-on
<i>NN</i>	<i>Neural Network</i> , neurális hálózat
Pc	Ftalocianin
<i>PFMCH</i>	Perfluor(metilciklohexán), (c-CF ₃ C ₆ F ₁₁)
PorH ₂	Porfirin (szabad ligandum)
<i>P_{FBS}</i>	<i>Fluoros megoszlási hányados</i>
QSAR	<i>Quantitative structure-activity relationship</i> Kvantitatív szerkezet-hatás összefüggés
QSPR	<i>Quantitative structure-property relationship</i> Kvantitatív szerkezet-tulajdonság összefüggés
sc-CO ₂	Szuperkritikus szén-dioxid
<i>TBAF</i>	<i>Tetrabutylammónium fluorid</i> : [(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₄ N ⁺ F ⁻]
<i>TMS</i>	Tetrametil-szilán
<i>WHIM</i>	<i>Weighted Holistic Invariant Molecular</i> (Todescini-féle paraméterek)

Ref.¹, (vagy más felső indexben lévő szám) *Ha a kurzort a hivatkozás¹, (szám) számjegyre helyezve 'CTRL + kattintás' látható, akkor az a hivatkozás egy keresztreferencia; míg a többi esetben megjelenik a kijelölt végjegyzet teljes szövege/bibliográfiája.*

[Hiperhivatkozás](#)

A csatolt anyag [CTRL + kattintás](#) művelettel megtekinthető.

[⊗]

Az előbbi [CTRL + kattintás](#) parancs rövidítése/piktogramja.

1 FLUOROS KÉTFÁZISÚ KATALÍZIS FELFEDEZÉSE

1.1. A fluoros kétfázisú koncepció

A fluoros kétfázisú rendszer koncepcióját egy titkosított kutatási-fejlesztési programban, dr. Horváth István Tamás projektvezetővel együtt dolgoztam ki az *Exxon Research & Engineering Co.*, Központi Kutató Laboratóriumában (Annandale, NJ). A projekt igazi célja egy a metán metanollá történő szelektív oxidációjára alkalmas ipari eljárás kidolgozása volt.

A program ipari jelentőségét az indokolja, hogy a metán, bár fontos energiahordozó és vegyipari nyersanyag, a folyékony energiahordozókhoz képest sokkal drágábban szállítható. Ezt a többletköltséget a gáz cseppfolyósítása és a szükséges biztonsági berendezések üzemeltetése okozza. Különösen költséges a gáz szállítása alacsony hőmérsékletű klimatikus környezetben.

Egy hatékony metán→metanol konverziót biztosító eljárás birtokában viszont lehetőség nyílna a sarkvidéki lelőhelyen termelt metán részleges oxidációjával elektromos energiát termelni és az olcsóbban szállítható metanolt, mint vegyipari nyersanyagot távoli, de kedvező klimatikus földrajzi körzetekben telepített feldolgozó üzemeknek átadni. Ezért a metán konverzió lehetősége már régóta foglalkoztatja az érdekelt ipari menedzsereket és kutatókat.¹

A feladat nem egyszerű, hiszen a metán és O₂ között végbemenő reakció első lépésének a legnagyobb az aktiválási energiája, míg az intermediereként fellépő metanol sokkal gyorsabban tovább alakul formaldehiddé, majd végül szén-dioxiddá és vízzé. Ezzel szemben bizonyos baktériumok mono-oxigenáz enzimjei enyhe körülmények között képesek a metán metanollá történő szelektív átalakításra. Az előbbi enzim az oxidációs reakció során olyan konformációs változást szenved, hogy a metanol molekulát születése pillanatában eltávolítja aktív centrumából, ilyen módon annak továbboxidálására nincs lehetőség.² Így feladatunk egy olyan molekuláris méretű „reakcióállomás” kidolgozása, felépítése és tesztelése volt, mely az előbbi enzimekhez hasonlóan a metanol molekulát képződése pillanatában eltávolítja a katalizátor aktív centrumától.

A tervezés és a fluoros kétfázisú rendszerek koncepció kialakulásának további részleteit megismerhetjük dr. Horváth István Tamás személyes visszaemlékezéséből, mely a 2004-ben megjelent [*Handbook of Fluorous Chemistry*](#)[®] című monográfia nyitó fejezetében olvasható.³

Egy intuitív és naiv elképzelés szerint a perfluoralkánok és az ahhoz hasonló fluorokarbon típusú vegyületek szételegyedését a molekuláris dimenziókra extrapolálva született az a gondolat, hogy a katalitikus fémcentrum közeléből a mérnökién megtervezett fluoros katalizátor-prekurzor ligandumok perfluoralkil-csoportjai a képződő metanol molekulát konformációs mozgásuk során eltávolítják a fémcentrum közeléből, majd amikor kellő mennyiség összegyűlik belőlük, azok fázisszeparálódás révén önálló folyékony metanol fázist alkotnak („katapult reakció”).

A fluoros kétfázisú koncepció kidolgozása 1992 novemberében már elérte egy szabadalmi emlékeztető szintjét (Horváth, I. T., Rábai, J.: *Patent Memorandum* 11.20.92.), amit kilenc hónapon belül egy szabadalmi bejelentés követett (US 1993-88706 A 19930708). Első [*szabadalmunk*](#)[®] az Exxon Research & Engineering Co., USA számára a fluoros koncepció különféle alkalmazásaira igényel védelmet; mint amilyen például a hidroformilezés, hidrogénezés, oxidáció és extrakció.⁴

A következő évben (1994) a [*"Facile catalyst separation without water: Fluorous biphasic hydroformylation of olefins"*](#)[®] címmel megjelent *Science* közleményünk a fluoros kémia kezdetét jelenti.²

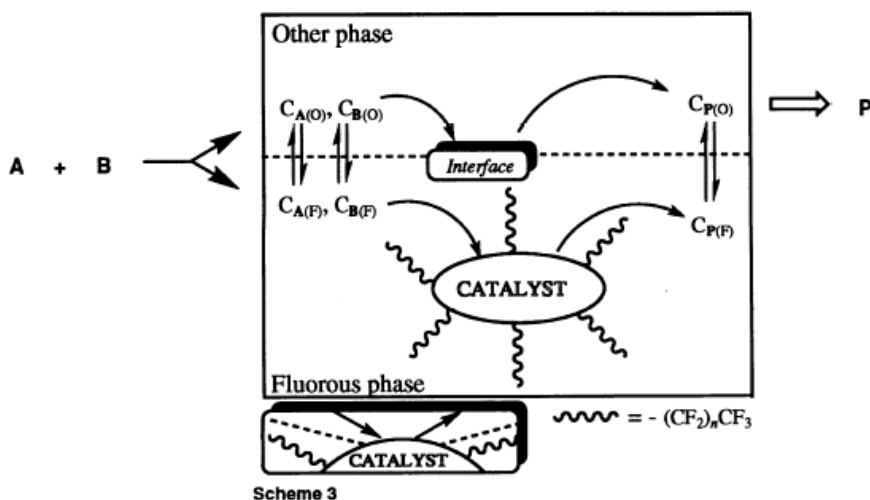
^{2*} Hazatérésem (1993) után egy Exxon-ELTE szerződés keretében tovább folytatattam az ipari titkot képező kutatásaimat. Ennek eredményeként hatékony eljárást dolgoztam ki a mezo-tetrakis-(perfluorheptil)-porfirin és más vegyületek előállítására (1994. 06), az átadott mintákat oxidációs modellreakciókban használták ligandumként.

Az első fluoros preparátumot, egy fluorokarbonban oldódó kobalt-ftalocianin komplexet George van Dyke Tiers nyomán [brutális perfluoralkilezés](#)[®] 1992 őszén egy 280°C hőmérsékletű Wood-fém fürdő alkalmazásával titokban készítettem el, ugyanis az előbbi ötvözet beszerzése és használata New Jersey államban a levegőtisztasági törvény alapján hatósági engedélyhez kötött.⁵

Első eredményeink a fluoros Co-ftalocianin és fluoros foszfán szintézise, fluoros extrakció, az 1-decén és oktén fluoros kétfázisú hidroformilezése; szénhidrogének és aromás kénvegyületek katalitikus oxidációja O₂ reagenssel, melyek a következő négy alfejezetben (1.1.1; 1.1.2; 1.1.3; 1.1.4.) kerülnek bemutatásra.

1.1.1. Katalizátor elválasztás víz nélkül: Olefinek fluoros kétfázisú hidroformilezése⁶

Egy új koncepciót fejlesztettünk ki (Horváth, I. T.; Rábai, J. 1994.) sztöchiometrikus és katalitikus kémiai átalakítások kivitelezésére, ami azon alapszik, hogy a részlegesen vagy teljesen fluorozott vegyületek korlátozottan elegyednek a (folyékony) nemfluorozott vegyületekkel. A fluoros kétfázisú rendszer (FBS) két folyékony fázisból áll: egy fluoros fázisból, mely az oldott reagenst vagy katalizátort tartalmazza, és egy másik fázisból, ami olyan hagyományos szerves vagy nem szerves oldószer, mely a fluoros fázisban korlátozott vagy elhanyagolható oldékonysággal rendelkezik. A fluoros fázist úgy definiáltuk, mint a kétfázisú rendszer fluorokarbonban (pl. perfluoralkán, perfluoréter és perfluor-(trialkil-amin)) gazdag fázisa. Egy fluoros reagensnek vagy katalizátornak megfelelő mennyiségű fluoros egységet kell tartalmaznia ahhoz, hogy kedvezményezetten vagy kizárólagosan a fluoros fázisban oldódjon. A leghatékonyabb fluoros egységek a nagyobb szénatomszámú egyenes vagy elágazó perfluoralkil-láncok, melyek akár heteroatomokat is tartalmazhatnak. A kémiai átalakulások a fluoros fázisban és a két nem elegyedő fázis határán egyaránt végbemehetnek.



1.1. ábra. Fluoros kétfázisú katalízis eredeti vázlata ([Science 1994, 266, 72-75.](#))[®]

Az első két példa fluoros kétfázisú rendszerek alkalmazására a ródium toluolból történő extrakciója és terminális olefinek hidroformilezése. Az a tény, hogy katalizátorok vagy reagensek és a reakciótermékek fluoros módszerek alkalmazásával enyhe körülmények között gyakorlatilag teljes mértékben elválaszthatóvá tehető, új megoldást kínál a homogén katalizátorok és reagensek ipari alkalmazásával és környezetkímélő eljárások kifejlesztésével foglalkozó kutatók számára.

Perfluoralkilezés. Egy argon alatt lezárt vastag falú Pyrex csőben 0.5 mmol kobalt(II)-ftalocianin és 5 mmol perfluordecil-jodid keverékét 12 h át 250 °C, majd további 2 órán át 290 °C hőmérsékleten hevítjük. Az aceton-szárazjég hűtőkeverékben lefagyasztott csövet felnyitjuk, majd a reakció termékét szobahőmérsékleten 40 ml perfluorhexánnal extraháljuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, míg az illékony melléktermékeket 100 °C hőmérsékleten motorvákuum alkalmazásával távolítjuk el.

Fluoros foszfán. Egy 100-ml térfogatú üvegbélésű autoklávba N₂ alatt 35 g (100 mmol) 1H,1H,2H-perfluor-1-oktén, 0.6 g AIBN és 0.85 g (25 mmol) PH₃ reagenseket juttatunk szobahőmérsékleten. Ezután az elegyet kevertetés közben felmelegítjük 100 °C hőmérsékletre és 2 órán át ott tarjuk. A reaktort ezután szobahőmérsékletre hűtjük, majd a reagálatlan PH₃ gázt egy 37% vizes formaldehid oldatot és 0.05 % RhCl₃ katalizátort tartalmazó csapdával elnyeletjük. A nyers termék GC és ³¹P NMR (CF₂ClCCl₂F) analízise primer H₂PCH₂CH₂(CF₂)₅CF₃ (2%, -139.3 ppm, t, J_{P-H} = 189 Hz), szekunder HP[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₂ (4%, -67.1 ppm, d, J_{P-H} = 194 Hz) és tercier P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ (20%, -24.9 ppm) foszfánok jelenlétét mutatta. További AIBN (0.25 g) hozzáadása után az elegy 8 órán át 80°C hőmérsékleten történő hevítése a mono- és dialkil-foszfánok eltűnéséhez vezet. A reakcióelegyet ezután 25 ml perfluorhexánnal (C₆F₁₄) hígítjuk, majd toluollal mossuk (4×15 ml). A nyers termék vákuumdesztillációja (155 °C/0.3 torr) 26% analitikailag tiszta trisz(1H,1H,2H,2H-perfluoroktil)foszfánt eredményez.

Extrakció. Argon alatt 12.9 mg (0.05 mmol) Rh(CO)₃(acac) halványsárga színű 35 ml toluolos oldatát 0.3 mmol P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ 35 ml C₆F₁₁CF₃-as oldatával elegyítjük. A kialakuló kétfázisú rendszer egy szintelen felső és egy halványsárga színű alsó fázisból áll, ami a ródium toluolos fázisból a fluoros fázisba történt áthelyeződését jelzi.

1.1.2. Egyfázisú katalízis és kétfázisú katalizátor elválasztás: fluoros hidroformilezés

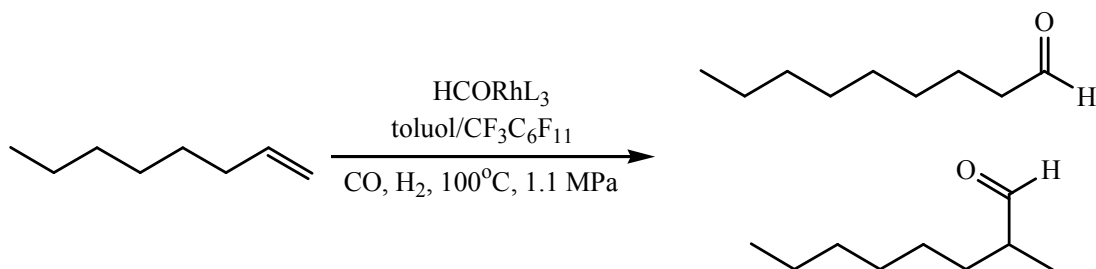
[A ródium/fluoros foszfin \[HRh\(CO\){P\[CH₂CH₂\(CF₂\)₅CF₃\]₃} hidroformilező rendszer[®] 7](#)

Az 1-decén hidroformilezését fluoros fázisban oldódó P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ módosított ródium katalizátor jelenlétében vizsgálták 100°C hőmérséklet és 1,1MPa CO/H₂ (1:1) nyomás mellett, 50/50 térfogat% toluol/C₆F₁₁CF₃ elegyben, amely 100°C felett homogén fázist alkot. Az előbbi foszfán kiválasztása különböző hosszúságú szigetelő -(CH₂)_n- láncokat tartalmazó P[(CH₂)_x(CF₂)_yCF₃]₃ (x=0, y=2,4 és x=0-5, y=2) modell foszfánok elektronikus tulajdonságainak szemiempirikus számítása alapján, míg szintézise PH₃ és CH₂=CH(CF₂)₅CF₃ reakciójával történt.

A fluoros HRh(CO){P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃} (1) katalizátor szerkezete C₆F₁₁CF₃ oldatban, a toluolban oldódó HRh(CO)(PPh₃)₃ (2) és a vízben oldódó HRh(CO){P(m-C₆H₄SO₃Na)₃} (3) komplexekéhez hasonlít. 1 toluolos oldatának nagynyomású NMR mérése (2,1-8,3 MPa CO/H₂ (1:1)) alapján megállapítható, hogy az egyensúlyban van a HRh(CO)₂{P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃}₂ (4) intermediérral. Kinetikai vizsgálatok bizonyítják, hogy a reakció elsőrendű az 1-decén szubsztátum és a Rh katalizátor tekintetében is. Míg a P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ felesleg gátolja a reakciót, addig a normál:izo (n/i) aldehid-arányt növeli. A Rh/P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ pár katalitikus aktivitása hasonló a nemfluoros Rh/P[(CH₂)₇CH₃]₃ analógéhoz, viszont egy nagyságrenddel kisebb, mint a Rh/PPh₃ rendszeré. Meglepő, hogy a Rh/P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ rendszer szelektivitása (n/i) közelebb van a Rh/PPh₃, mint a Rh/P[(CH₂)₇CH₃]₃ esetén mérhető értékhez. Az 1-decén Rh/P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ katalizátorral történő szemi-folytonos hidroformilezése során megvizsgálták a fluoros katalizátor visszanyerhetőségét. Így módon kilenc egymást követő reakció/elválasztás ciklus során a teljes katalitikus ciklusszám nagyobb volt, mint 35 000, míg a Rh veszteség 1,18 ppm/mol undekanal értéket mutatott. Az etilén folyamatos hidroformilezésére is megvizsgálták a fluoros Rh/P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ katalizátor hatékonyságát magas forráspontú FC-77 oldószert használva, mely lehetővé tette, hogy a képződő propanal folyamatosan eltávozzon a reakció hőmérsékletén (110°C). A Rh/P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃ rendszer hosszú távú hőmérséklet-stabilitása jobbnak bizonyult, mint a Rh/PPh₃ katalizátoré.

Következésképpen a $\text{Rh}/\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3$ az első olyan katalizátor rendszer, mely egyaránt alkalmas kis és nagy molekulatömegű olefinek hidroformilezésére és lehetővé teszi a képződött aldehidek és a fluoros katalizátor egyszerű elválasztását.

Az 1-decén és 1-oktén hidroformilezése. Egy 350 ml-es autoklávban elhelyezzük 0.05 mmol $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{CH}_3\text{COCHCOCH}_3)$ 35 ml toluolos és 2.00 mmol $\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3$ 35 ml $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ -os oldatát, majd azt 75 psi (5 atm) CO/H_2 (1:1) nyomáson 100°C -ra hevítjük. Egy 75 ml térfogatú nyomásbombában elhelyezünk 158 mmol 1-decént és azt az autoklávhoz kapcsoljuk. Amikor az autokláv hőmérséklete eléri a 100°C értéket, az 1-decént az autoklávba juttatjuk 150 psi (10 atm) CO/H_2 (1:1) nyomású gázelegységével, és a reakciót végig ezen a nyomáson vezetjük. A reakció végeztével a reaktort szobahőmérsékletre hűtjük, és a gázokat lefúvatjuk, majd a kétfázisú reakcióelegyet N_2 alatt egy választótölcsérben elválasztjuk. A használt fluoros fázis ^{31}P -NMR és GC elemzése bizonyítja, hogy a foszfán ligandum változatlan maradt a reakció során. A felső fázist egy tiszta és katalitikusan inaktív autoklávban helyezzük el, melyhez 30 ml 1-oktén 35 ml toluolos oldatát adjuk, majd 75 psi (5 bar) CO/H_2 (1:1) nyomás alatt 100°C -ra hevítjük. Ezután az elegyet 150 psi (10 bar) CO/H_2 (1:1) nyomást alkalmazva 24 h át 100°C hőmérsékleten hevítjük. Az elegy GC elemzése csak nyomnyi mennyiségű 1-oktén konverziót jelzett. Ezzel ellentétben, amikor az alsó fázist helyezzük az autoklávba, az 1-oktén hidroformilezése 85% nonánal izomerek képződésével jár, melyben az n/i arány 2,9 és még 8% oktén izomerek mutathatók ki.



1.2. ábra. Az 1-oktén fluoros kétfázisú hidroformilezése

Oldószervezteség. Egy 3 ml térfogatú 1-decén (20%) és 1-undekanal (80%) elegyet 3 ml $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ -mal hozzuk egyensúlyba 40°C hőmérsékleten, majd az alsó és felső fázist GC segítségével elemezzük: a felső fázis összetétele 2.7% $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$, 19.5% 1-decén, és 77.8% 1-undekanal; míg az alsó fázis 99.3% $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$, 0.7% 1-decén és nyomnyi mennyiségű 1-undekanal.

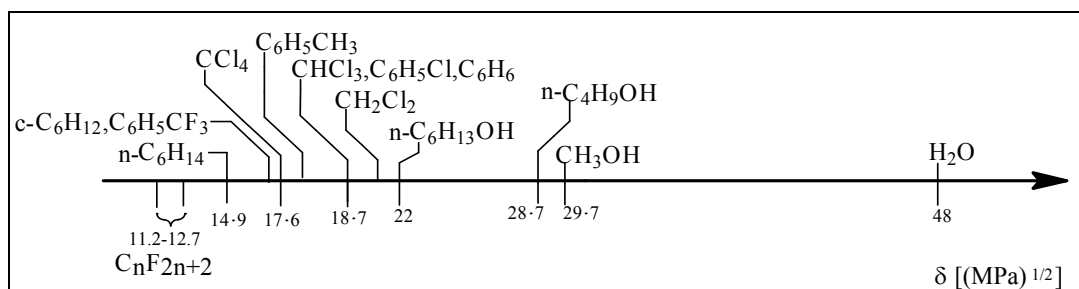
1.1.3. EP 0633062 B1 (1995)

[Fluoros többfázisú katalizátor vagy reagens-rendszerek környezetbarát oxidációs, hidroformilezési vagy extrakciós eljárásokhoz](#)^{®, 4}

Az új fluoros többfázisú módszerek alkalmasak arra, hogy sztöchiometrikus és katalitikus kémiai átalakításokat oldalfázisban vezessünk le. A fluoros jelző egy olyan C—F kötésekben gazdag szerves molekulára utal, amelynek sp^3 hibridállapotú szénatomjaihoz valamennyi hidrogénatom helyett fluoratomok kapcsolódnak. A fluoros többfázisú rendszerek egyik összetevője a fluoros fázis, ami fluoros oldószerből – tipikusan fluorokarbon vagy fluorohidrokarbon – és egy olyan reagensből vagy katalizátorból áll, mely elegendő számú fluoros egységet tartalmaz ahhoz, hogy kedvezményezetten oldódjon a fluoros fázisban, és a fluoros és nemfluor fázisátáron tartózkodjon. A nemfluor oldószer bármely hagyományos szerves vagy szervetlen oldószer lehet, melynek korlátozott vagy elhanyagolható az oldhatósága a fluoros fázisban és képes a reakciótermékek feloldására; pl. egy nemfluor oldószer Hildebrand paramétere legalább $18 \text{ MPa}^{1/2}$.

A reakció egyaránt végbemehet a fluoros fázisban és a két fázis határán. A fluoros többfázisú rendszerek megkönnyítik a fluoros katalizátor vagy az elhasznált fluoros reagens elválasztását, így szelektív reagensek és katalizátorok használatát teszik lehetővé, melyek zöldebb eljárások kialakításához vezethetnek.

A szabadalmi leírásban a lehetséges nemfluoros oldószerek felsorolása helyett azok legáltalánosabb megadása történt, nevezetesen igénybejelentés minden olyan szerves és szervetlen oldószer (i) alkalmazására, melynek Hildebrand-féle oldhatósági paramétere (δ) nagyobb, mint a széntetrakloridé (1.3. ábra).⁸



1.3. ábra. Tipikus oldószerek Hildebrand-féle oldhatósági paramétere (δ)

Ily módon a szabadalom széles védeltséget biztosított a tulajdonos Exxon Research and Engineering Company számára. A Hildebrand-féle oldhatósági paramétereket korábban sikeresen alkalmaztam az általam kidolgozott [folyadék-folyadék extrakción alapuló optikai rezolválási eljárás](#) hatékonysága oldószerfüggésének értelmezésére.⁹

1.1.4. US 5,981,422 (1997)

[Fluorozott ill. perfluorozott fém-komplexek, mint a többfázisú rendszerek katalizátorai és extraktánsai.](#)^{9,10}

Fluoros többfázisú rendszerek olyan sztöchiometrikus és katalitikus kémiai átalakításokra alkalmazhatók, ahol a szereplő reagensek, vagy katalizátor prekursor vegyületek:

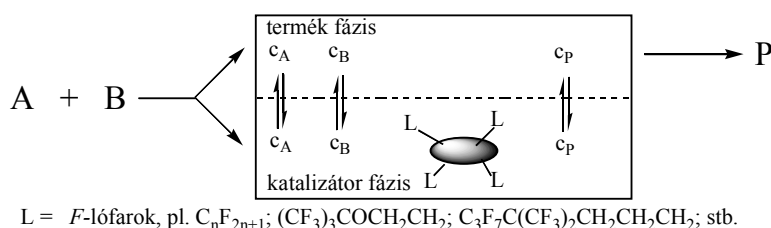
- (1) perfluoralkiltalocianin fém-komplexek, ahol a fém Ru, Fe, Co, Os, Rh és Ir;
- (2) perfluoralkil-5,10,15,20-tetrakis(z(pentafluorfenil)porfirin fém-komplexek, vagy átmeneti-fémek fluoros foszfán $\text{CIM}[\text{P}[(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{fm}}]_3]_3$, $\text{HM}(\text{CO})_x[\text{P}[(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{fm}}]_3]_{4-x}$, illetve foszfit $\{\text{HM}(\text{CO})_x[\text{P}[\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{fm}}]_3]_{4-x}, \text{CIM}[\text{P}[\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{fm}}]_3]_3$, ahol M = Co, Rh, Fe, Os, és Ir} ligandumokkal alkotott koordinációs komplexei.

A fluoros fázisban oldódó fémkomplexek oxidációs- és hidroformilezési reakciók katalizátoraiként, míg ezek prekursor foszfán- és porfirin-ligandumai komplexképző ágensként használhatók fém-ionok nemfluorozott oldószerekből történő fluoros extrakciója során.

1.2. Folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek

A termékektől könnyen és gyorsan elválasztható reagensek/katalizátorok tervezése a [zöld kémia](#)[®] egyik legaktívabban tanulmányozott területe.¹¹ Bár a szilárd halmazállapotú katalizátorok a gáz- és folyékony termékek egyszerű elkülönítését teszik lehetővé, szelektivitásuk gyakran alacsony, amit a felszínükön jelenlévő különböző aktivitású centrumok okoznak. Az oldódó (homogén) reagensek/katalizátorok szelektivitása ezzel szemben különösen magas lehet, amit tervezett aktív centrumuk molekuláris szintű meghatározottsága okoz, viszont itt a termékek elkülönítése nem egyszerű, ami komoly akadály lehet az ipari eljárások kifejlesztése során.

A homogén és heterogén katalízis előnyös tulajdonságait egyesíti a folyadék-folyadék kétfázisú kémia, ahol a folyékony termékek az egyik és az oldódó katalizátorok a másik fázisban dúsulnak.¹² Egy hatékony folyadék-folyadék kétfázisú rendszer egy első (reagens/katalizátor) fázisból és az előbbiben korlátozottan oldódó második (termék) fázisból hozható létre, ahol az első fázis a benne kedvezményezetten oldódó katalizátort vagy reagenst tartalmazza (1.4. ábra). [A szénhidrogén ágazatban a kétfázisú katalitikus eljárások igen jelentősek.](#)^{®,13}



1.4. ábra. Folyadék/folyadék kétfázisú katalitikus rendszerek vázlata

A katalizátor vagy reagens fázis fő komponensét alkotó oldószer kiválasztásához a termék és a kiindulási anyag oldhatósági tulajdonságait kell figyelembe venni. Egymással nem elegyedő oldószerpárok kiválasztásában jól használható az ún. Hildebrand-féle oldhatósági paraméter skála melyen a kicsi és nagy kohéziós energiasűrűségű folyadékok egymástól távol helyezkednek el, ami korlátozott oldódást, illetve elegyedést jelent (1.3. ábra, 12. oldal). Ha két oldószer Hildebrand-féle paramétere azonos, vagy egymáshoz közeli, akkor ezek korlátlan elegyedése várható, feltéve, hogy moltérfogatuk közel azonos értékű. Ez tulajdonképpen a régóta ismert [hasonló hasonlót old](#) szabály egyparaméteres megjelenítése.^{8, 14, 15}

A reagens és katalizátor oldhatósága elegendő számú és megfelelő méretű oldhatóságot kiváltó csoport (L, 1.4. ábra) beépítésével szabályozható. Míg a vízben¹⁶ és ionos-folyadékokban¹⁷ kiválóan oldódó reagensek és/vagy katalizátorok a velük nem elegyedő apoláris (kis kohéziós energiasűrűségű) termékek szintézisére és folyadék-folyadék fázisfelváláson alapuló elkülönítésére alkalmazhatóak hatékonyan, addig a folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek legkevesebbé poláros közegeként egy fluoros oldószer^{6, 10} vagy szuperkritikus szén-dioxid alkalmazható.¹⁸

[A fluoros kétfázisú koncepció a perfluoralkán, perfluordialkil-éter, és perfluor-\(trialkil-amin\) típusú ún. fluoros oldószerek és a szokásos szerves oldószerek, mint amilyen a toluol, tetrahidrofuran vagy aceton, korlátozott elegyedésén alapszik.](#)^{®, 4, 6, 7} [Video: [CTRL+kattintás=\(\)](#) → felső fázis toluol – alsó fázis fluoros Co-ftalocianinnal színezett perfluormetilciklohexán, 20°C.]

Egy fluoros kétfázisú reagens vagy katalizátor rendszer résztvevői a következők: egy fluoros fázis, mely kedvezményezetten oldja a fluoros reagenst vagy katalizátort és egy második ún. termékfázis, ami tetszőleges szerves vagy nem-szerves oldószer, feltéve, hogy az csak korlátozottan oldódik a fluoros fázisban.

Reagensek és katalizátorok úgy tehetők fluoros fázisban kedvezményezetten oldhatóvá, ha ezekhez elegendő számú és megfelelő méretű fluorokarbon egységet kapcsolunk.

A leghatékonyabb fluorokarbon egységek lineáris vagy elágazó nagyobb szénatomszámú perfluoralkil-láncok ($R_{fn} = C_nF_{2n+1}$, ún. fluoros-lófarok, F-lófarok), melyek esetenként heteroatomokat is tartalmazhatnak. A fluor atom erős elektronvonzó tulajdonsága miatt az előbbi fluoros-lófarok ligandumhoz történő csatolása jelentősen megváltoztathatja azok elektronikus tulajdonságait és következésképpen a fluoros reagensek és katalizátorok reaktivitását.

Az eredeti reaktivitás megőrzése céljából ezért szükséges lehet a fluoros-lófarok erős elektronvonzó hatását csökkentő ún. szigetelő csoportok beillesztése a fluoros-lófarok (R_{fn} -) és a megfelelő ligandum (L) közé (pl. $L \Rightarrow L-(CH_2)_m-R_{fn}$; $L \Rightarrow L-Si(CH_3)_2(CH_2)_m-R_{fn}$; $m \geq 2,3$).^{7, 19, 20}

A fluoros kétfázisú rendszerek jól használhatóak apoláros szubsztrátumok nagyobb polaritású termékekké alakításához, mivel a reaktánsok vagy termékek megfelelő megoszlási hányadosa nagyobb vagy kisebb lesz a fluoros fázis irányába. Ennek az lesz az eredménye, hogy a reaktánsok esetén oldhatósági korlát nem lép fel, és ezzel egyidejűleg a termékek könnyen elkülöníthetők.

Külön említést érdemel az a tény, hogy némely fluoros kétfázisú rendszer egyfázisúvá válhat a hőmérséklet emelésének hatására. Ezért a fluoros kétfázisú rendszerek egyesíthetők a homogén reakciók és a kétfázisú termék elkülönítés előnyeit úgy, hogy a reakciókat magasabb hőmérsékleten vezetjük, míg a termékek elkülönítése alacsonyabb hőmérsékleten történik.[®] (Video: CTRL+kattintás=[®]) → toluol-hexán-perfluormetilciklohexán = 1:3:3 v/v termomorf rendszer)^{21, 22, 23, 24}

Az FTIprimer[®] a fluoros technikák alapjait mutatja be, melyet az értekezésem kiegészítéseként szolgáló digitális adathordozó (CD) 14.4.1. alfejezete tartalmaz [megtekintés: CTRL + kattintás = [®]].²⁵

1.3. Fluoros oldószerek

A perfluorokarbon folyadékok különleges tulajdonságokkal rendelkeznek, melyek révén számos alkalmazás született a gyógyászatban, biotechnológiában, elektronikában, valamint az olaj és gáziparban. Csak a perfluoralkánok, perfluoralkil-éterek, és perfluortrialkil-aminok tekinthetők fluoros oldószereknek: a C_6F_6 nem fluoros! Legtöbb alkalmazásuk során a következő tulajdonságaikat hasznosítják: hidrofób, nem toxikus, jó gázoldó készségű (pl. O_2 , CO_2 , N_2), nagy termikus stabilitású, nagy kémiai ellenállókészségű (inert), nem gyúlékony és hatékony hőátadó közegek. Ezek a jellemzők a C—F kötések kiemelkedő kémiai stabilitásának köszönhetőek.²⁶

Bár a perfluorheptán ($n-C_7F_{16}$) normál körülmények között nem mérgező, mégis a 2000-es évek elején véletlenszerű intravénás adagolása több dialízis kezelésben részesülő beteg hirtelen halálát okozta Európában és az Egyesült Államokban egyaránt. A tragikus eseményeket követő vizsgálatok kiderítették, hogy a halálesetek egy adott szériájú dialízis készülékhez köthetők, melyek tömítettségi próbáját perfluorheptánnal végezték és a tesztfolyadék eltávolítása nem volt tökéletes. A keringési rendszerbe jutott 1-2 ml perfluorheptán az emberi test hőmérsékletén apró gázbuborékokat (fp 82-84 °C) képzett, melyek a tüdőembólia kórképével megegyező nyomot hagytak az áldozatok szöveteiben, illetve a szisztematikus intravénás perfluorheptán adminisztrációnak kitett kísérleti állatokban. Ez az ún. „fluorokarbon szindróma”[®] (CTRL+kattintás) néven elhíresült eseménysorozat újabb és körültekintőbb minőségbiztosítási protokoll bevezetéséhez vezetett a dialízis-készülék gyártása, minősítése és használata tekintetében.²⁷

Fluoros oldószereket használnak/használtak többek között zsírtalanító technológiákban (a mérgező ózon-pusztító és klórozott oldószereket helyettesítve), nem-mérgező tűzoltószerként, jelzőgázként, lágyítóként poli-tetrafluoretilénhez és a gyógyászatban.²⁸

Egy újabban kifejlesztett fluorokarbon emulzió, az OxygenfTM, melyet a gyógyászatban oxigén közvetítő rendszerként kívánnak alkalmazni, a klinikai vizsgálatok több fázisán átjutott.²⁹

Ennek fő komponense, a biokompatibilis perfluoroktil-bromid ($n\text{-C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$), mint sok más fluoros oldószer nem mérgező, és hatékony előállítását ipari méretekben is képesek megvalósítani. Ezzel ellentétben néhány perfluoralkén, pl. a perfluorizobutilén rendkívül mérgező.³⁰

A fluoros oldószeres különös tulajdonságait Hildebrand és munkatársai felismerték, és megfogalmazták már az 1940-es években. „A perfluoralkán típusú folyadékok nagy moláris térfogata – összehasonlítva a megfelelő szénhidrogénekével – szokatlanul alacsony belső nyomáshoz, vagy más szóval kohéziós energiasűrűséghez vezet, ellenben nagy molekulatömegük elősegíti a folyékony állapot fennmaradását; így végeredményben a szokásos folyékony szénhidrogénekben való oldhatóságuk olyan mértékben eltér a Raoult törvény alapján várható értéktől, hogy ezek két folyékony fázist alkotnak velük; ami viszonylag ritka jelenség a nempoláros oldószeres körében” (ld. 1.1. táblázat).³¹

A perfluoralkánok felfedezésének történetét Joseph Simons „The Seven Ages of Fluorine Chemistry” című, az ACS Fluorine Chemistry Division ünnepi ülésén [1973-ban tartott előadásából ismerhetjük meg](#).³²

1.1. táblázat. Perfluormetilciklohexán és perfluor-*n*-heptán biner elegyek kritikus oldhatósági hőmérséklete (°C)

	$n\text{-C}_7\text{H}_{16}$	CCl_4	CHCl_3	C_6H_6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$
$\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$	—	26.8	50.3	85.3	88.8	126.8
$n\text{-C}_7\text{F}_{16}$	50	58.7	78.5	113.5	—	—

Fluorokarbon alapú két-komponensű folyadék rendszerekben fellépő oldékonysági anomáliákat és azok lehetséges értelmezéseit Scott az 1950-es években kritikailag áttekintette.³³

Az angol nyelvű *fluorocarbons* elnevezés telített szénhidrogének ipari perfluorozásával nyert folyékony izomer vegyületeket jelöl; használata nem precíz, így ezt a kifejezést perfluor-(dialkil-éter) és perfluor-(trialkil-amin) típusú folyadékokra is alkalmazzák. Esetenként a $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}/\text{H}_2\text{O}$ oxigénszállító emulzió 1-brom-perfluoroktán komponensét is *fluorocarbon* néven említik.

Perfluoralkán típusú oldószeresekkel folyadék-folyadék kétfázisú rendszereket képeznek mindazok a szerves oldószeres, melyeknek Hildebrand oldékonysági paramétere nagyobb, mint $18 \text{ MPa}^{1/2}$ (ld. 1.3. ábra, 1.1. táblázat).³⁴ Bár a perfluormetilciklohexán és acetone, kloroform, benzol, széntetraklorid, vagy triklóretilén hőmérsékletfüggő elegyedését, valamint korlátlan elegyedését benzotrifluoriddal és éterrel már régen megfigyelték a II. világháború idején végzett stratégiai kutatások során, mégis ezek az eredmények csak évekkel később, 1947-ben váltak hozzáférhetővé Grosse és Cady híres, a perfluoralkán kémiáról szóló monográfiájában.³⁵

Külön ki kell hangsúlyozni, hogy a perfluoralkánok inerte a légköri eredetű OH, O és H gyökökkel szemben; egyetlen jelentős lebomlási folyamatuk a 130 nm-nél rövidebb hullámhosszú sugárzás által kiváltott fotolízisük. Kerülni kell a perfluoralkán típusú gázok légkörbe jutását magas üvegházhatás értékük (Global Warming Potential, GWP) miatt. Két figyelemre méltó FC típusú légköri szennyező, a CF_4 és a C_2F_6 kibocsátásáért az alumíniumipar felelős, mivel ezek a kriolitban oldott Al_2O_3 elektrolízisekor fellépő anódeffektus révén keletkeznek.³⁶

Gladysz 2004-ben összefoglalta a leggyakoribb fluoros oldószeres típusait és fizikai tulajdonságait (ld. idézet 12. oldal).³⁷ Ezek jóval nagyobb sűrűségűek a szerves oldószereseknél, beleértve még a széntetrakloridot is. Továbbá rendkívüli mértékben apolárosak, amit több paraméterük kvantitatív mérőszáma is igazol.

Molekuláik között csak igen gyenge vonzó kölcsönhatás lép fel, ezért kohéziós energia-sűrűségük igen kicsi. Ennek következtében a fluoros oldószeresekben könnyen képződnek „üreges”, ezáltal vendégszerető környezetet nyújtanak a kicsi moltérfogatú és nempoláros oldott vegyületek (pl. gázok) számára. Ismételt ki kell hangsúlyozni, hogy a hexafluorbenzol (C_6F_6) nem tekinthető fluoros oldószernek, mint ahogy a többszörösen fluorozott arének sem.

A leggyakrabban alkalmazott fluoros oldószer a perfluorhexán izomerek elegye vagy kereskedésszerű nevén FC-72 (fp: 57°C). Fizikai mérések és reakció-mechanizmus vizsgálatok során a jóval drágább, de izomermentes perfluormetilciklohexánt (PFMCH, fp: 76°C) részesítik előnyben. Gyakran esik a választás perfluordekalin vagy -metildekalin, 1-brómpertfluoroktán és perfluor-(2-butiltetrahidrofuran) alkalmazására, valamennyiük forráspontja nagyobb, mint 100°C.

Az előbbieknél még magasabb forráspontú perfluorpoliétereket és polimer folyadékokat, vagy kenőanyagokat még nem alkalmaztak fluoros fázisként, de várható, hogy ezek alacsony illékonyságuk és szerves fázisban mutatott elhanyagolhatóan alacsony oldhatóságuk miatt az oldószerveszteség csökkentéséhez hozzájárulhatnak.

A trifluormetil-benzol vagy régebbi nevén benzotrifluorid (BTF, fp: 102°C) jelentős mennyiséget képes feloldani mind fluoros, mind nemfluoros anyagokból, ezért gyakran hibrid- vagy amfifil-oldószernek nevezik. Annak ellenére, hogy nem alkot kétfázisú rendszert sem szerves, sem fluoros oldószerekkel, nemfluoros oldószernek tekintik, hiszen ennek perfluormetil-ciklohexán/toluol oldószerek között mért megoszlási hányadosa kisebb, mint egy. Az F-626 (fp: 214°C), mely egy elágazó szénláncú dialkil-éter $\{R_{16}(CH_2)_2OCH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2\}$ is sok szerves és fluoros anyagot old, mégis fluorosnak tartják az R_{16} csoport jelenléte miatt. Azonban ez két fázist ad több poláris szerves oldószernél, mint amilyen az acetonitril, DMF és metanol.

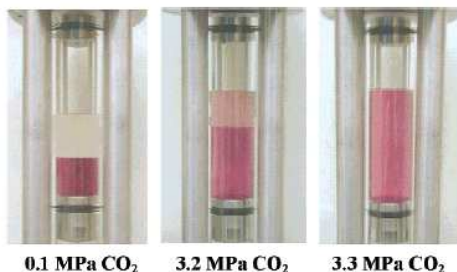
„A Novec 7300 folyadék, ami egy szegregált hidrofluoréter (HFE, alkil-perfluoralkil-éter), nem gyúlékony, nem mérgező, termikusan stabilis, az ózonköpenyt nem károsítja, és üvegházhatása alacsony. Nem okoz fotokémiai szmogot. Biológiai lebomlása könnyebb, mint a szülővegyületeké. Az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatala (US EPA) által meghatározott illékony szerves vegyület (VOC) besorolás alól felmentését kérték. Ez a termék a perfluoropoliéter (PFPEs), perfluorokarbon (PFCs), hidroklorofluorokarbon (HCFCs) és a hidrofluorokarbon (HFCs) helyettesítésre ajánlott. [Ezért a Novec 7300 \(HFE-7300\) folyadék jó szolgálatot tehet az üvegház hatású gáz kibocsátás csökkentésére tett vállalásuk teljesítésében.](#)³⁸ A sorozat többi tagjai, a HFE-7100, a HFE-7200 és a HFE-7500 (fp: 61°C, 76°C és 128°C) is kedvező fizikai-kémiai tulajdonságokat mutatnak, [biológiai lebomlásuk könnyebb,](#)³⁹ mint a HFC vegyületeké.^{39, 40}

1.4. Fluoros–szerves fázis-homogenizálás CO₂ nyomás alkalmazásával

Eckert és Liotta megfigyelték, hogy a szerves és fluoros fázisok elegyedése izoterm körülmények között megvalósítható, ha azokat CO₂ nyomás alá helyezik. Bár az előbbi nem elegyedő oldószerek homogenizálása előnyös a reakciósebesség növelése szempontjából, a fluoros vagy más szóval fluorokarbon oldószerek környezeti hatásával kapcsolatban felmerülő kérdéseket nem lehet figyelmen kívül hagyni. A fluoros oldószerek ugyan nem mérgezőek, viszont jól ismert rendkívüli állandóságuk, így környezeti szempontból nem lebomló (persistent) anyagoknak tekintik őket.⁴¹ Ez a tulajdonságuk és magas áruk újabb okot szolgáltat arra, hogy olyan fluoros-szerves oldószert párokat alkalmazzunk, melyek kölcsönös oldhatósága igen alacsony normál körülmények mellett, és ezek CO₂ expanzióval legyenek homogenizálhatóak melegítés helyett.

Ennek a módszernek több előnyös tulajdonsága van: (a) csökken a folyadék viszkozitása, ami a diffúziós koefficiens növekedéséhez és hatékonyabb anyagtranszporthoz vezet (a reakciók sebessége növekszik); (b) lehetővé teszi kevésbé elegyedő fluoros és szerves oldószerpárok alkalmazását, így csökkenti az oldószert veszteséget; (c) figyelemre méltó továbbá, hogy CO₂ mint társoldószert visszanyerhető homogén katalizátorok alkalmazását teszi lehetővé alacsonyabb hőmérsékleten is, illékony szerves oldószerek (VOC) hozzáadása nélkül.

Ez különösen előnyös, amikor a katalizátor vagy a szubsztrátum hőérzékeny. A végeredmény az, hogy egy sor magasabb hőmérsékleten elbomló érzékeny gyógyszerkémiai alapanyag és finomvegyszer előállítása válik lehetővé a homogén katalizátor hatékony visszanyerése és csekély oldószervesztés mellett.



1.5. ábra. CO₂ nyomás alatt homogenizált szerves (toluol, tiszta folyadék) és fluoros (FC-75, színes folyadék) fázis. A fluoros fázist a benne oldódó kobalt-katalizátor színezi. A szerves fázis gyenge elszíneződése (középső kép) jelzi, hogy az elegyedést biztosító nyomás közelében erőteljes kölcsönös elegyedés lép fel. (CTRL+kattintás), 42

Következtetés: A fluoros kétfázisú kémia új utat nyitott a sokkal aktívabb és szelektívebb homogén katalizátorok visszanyerésére, de a laboratóriumi eredmények ipari alkalmazását még néhány tényező (pl. katalizátor kioldódás és fluoros oldószer veszteség) gátolja. A szén-dioxid, mint társoldószer lehetőséget ad arra, hogy nagyszámú fluorokarbon és szénhidrogén alapú oldószerpár jóval a felső kritikus oldási hőmérséklet-érték alatt homogén fázist képezzen. Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy a CO₂ egyaránt jól oldódik szerves folyadékokban és fluorokarbon típusú oldószerekben.

1.2. táblázat. Elegyedési CO₂ nyomás értékek 25 °C-on C₆F₁₄, FC-75, és FC-40 oldószerekkel^a

Oldószer	C ₆ F ₁₄	FC-75	FC-40
etil-acetát	1.65	1.78	2.57
tetrahidrofurán	1.92	1.92	2.58
kloroform	1.93	nm	nm
aceton	2.15	2.37	3.04
ciklohexán	2.64	2.64	2.64
ecetsav	2.76	nm	nm
toluol	3.23	3.35	3.42
dekán	3.61	nm	4.45
acetonitril	4.00	4.02	nm
dimetilformamid	4.41	nm	nm
nitrometán	4.42	nm	nm
etanol	4.44	nm	nm
metanol	4.59	4.74	nm

^aElegyedési CO₂ nyomás = az egyenlő térfogatú oldószerpár elegyedéséhez tartozó nyomás (MPa); nm = nem mérték meg; FC-40 (95% perfluortributilamin) és FC-75 (90% perfluor-(2-butiltetrahidrofurán)) 3M, perfluorhexán (99%) Sigma-Aldrich termék.

2. FLUOROS KÉMIAI KÉZIKÖNYV 2004

2.1. Bevezetés

Szabadalmi okok miatt a fluoros kétfázisú kémia felfedezésének pontos időpontját titok övezi, bár ez a dátum megállapítható az *Exxon Research & Engineering Company Corporate Research Laboratory* irattárában a *dr. Horváth István Tamás* és *dr. Rábai József* által szignált szabadalmi emlékeztető megtekintésével (11. 20. 92.). Ez az időpont természetesen jelen értekezés szerzőjének az előbbi cégnél végzett vendégkutatói tevékenységének idejére esik (1991-1993).

A fluoros kémia tizedik születésnapja táján *Gladysz, Curran* és *Horváth* úgy gondolták, hogy elérkezett az ideje egy, a fluoros kémia dinamikus növekvő ismereteit rendszerező [kézikönyv](#)[®] összeállításának.⁴³ Egy ilyen nagy vállalkozás életre hívását annak ellenére szükségesnek látták, hogy a terület eredményeit a megelőző években rendszeresen összefoglalták szemle cikkekben. Mintegy 500 eredeti fluoros közlemény vált ismertté a 2003-as év közepéig, melyek szerzői közül többen a készülő mű anyagának megformálásához is tevékenyen hozzájárultak.

A kézikönyv fejezeteinek kidolgozásában összesen 100 kutató vett részt 13 különböző országból. A közreműködők földrajzi megoszlása: Amerikai Egyesült Államok (19), Ausztrália (2), Csehország (3), Egyesült Királyság (11), Franciaország (11), Japán (17), Kanada (1), Kína (3), Magyarország (6), Németország (13), Olaszország (4), Spanyolország (7) és Svédország (3).

A szerkesztők célkitűzésének megfelelően a kézikönyv alapozó információt ad a területtel ismerkedni kívánó kezdő kutatóknak, míg haladó referencia anyagot igyekszik biztosítani a terület tapasztalt gyakorlóinak számára. Ehhez igazodik a könyv beosztása.

Az 1.-8. fejezetek pedagógiai alaposan átgondolt bevezetést nyújtanak a fluoros kémia alapjainak megismeréséhez. A 10. fejezet 19 figyelemfelkeltő minitanulmányból áll, melyek a fluoros kémiai specifikus szintetikus alkalmazásairól szólnak. A fluoros kémia anyagtudományi és biomedikális alkalmazásait két társfejezet (12. és 13.) tárgyalja. Bár nem volt lehetőség az összes megjelent szintetikus és szerteágazó anyagtudományi alkalmazás teljes bemutatására, a fluoros szintézisekre vonatkozó irodalmi hivatkozások többsége 2003 közepéig hozzáférhető.

A 9. fejezet a fluoros reagens- és/vagy alapanyagkészlethez ad táblázatos formában alapvetően fontos irodalmi hivatkozásokat, vagy más szóval bemutatja azokat az egyszerű monofunkciós fluoros vegyületeket, melyek kiindulási anyagként szolgálhatnak a szintézis-sorozatok többségében. Mintegy 50 kísérleti leírat/preparátum kerül bemutatásra a 11. fejezetben, többségük az irodalomban korábban közöltek optimalizált változata. A záró 14. fejezetben több szórakoztató kísérlet bemutatására kerül sor, melyek egyúttal felhívják a figyelmet a fluoros molekulák és a fluoros fázisok különleges fizikai-kémiai tulajdonságaira is.

A fluoros kémia folyamatosan és dinamikus fejlődő tudományterület, mivel a szintézisekhez és katalízisekhez kapcsolódó kihívások – termelés, szelektivitás, reaktivitás, teljes költség, visszanyerhetőség, stb. – soha nem szűnnek meg. A fluoros kémikusok egyik hosszútávú küldetése egy új *F-világ* felépítése lehet, mely magába foglalja az összes szerves alpmolekula, építőegység, reagens, homogén katalizátor, makromolekula, stb. fluoros változatának előállítását. A kézikönyv fejezetei bizonyítják, hogy ezen a területen már 2004-ig is jelentős haladás történt.

2.2. Könyvszemle

A kézikönyv kritikai értékelését/ismertetését az *Organic Process Research and Development* folyóirat 2005. évfolyamában közölte Peter L. Spargo szakíró.⁴⁴

Handbook of Fluorous Chemistry. Edited by John A. Gladysz, Dennis P. Curran, and István T. Horváth. Wiley-VCH: Weinheim. 2004. 595 pp. £125. ISBN 3-527-30617-x.

Tartalomjegyzék

1. [Fluorous Chemistry: Scope and Definition](#) [⊗], 45 (CTRL+kattintás)
A fluoros kémia hatóköre és definíciója ([2002 Tetrahedron](#); [⊗]46 2004 Handbook⁴³).
István T. Horváth, Dennis P. Curran, John A. Gladysz 5
2. A Personal View of the History of Fluorous Chemistry
A fluoros kémia történetének személyes bemutatása
István T. Horváth 11
3. Fluorous Solvents and Related Media
Fluoros oldószerek és hasonló közegek
John A. Gladysz, Charlotte Emnet 24
4. Strategies for the Recovery of Fluorous Catalysts and Reagents: Design and Evaluation
Fluoros katalizátorok és reagensek visszanyerési stratégiái: tervezés és minősítés
John A. Gladysz, Rosenildo Correia da Costa 41
5. Ponytails: Structural and Electronic Considerations
A fluoros lófarkak szerkezeti és elektronikus tulajdonságai
John A. Gladysz 56
6. [Partition Coefficients Involving Fluorous Solvents](#) [⊗], 47 (CTRL+kattintás)
Fluoros és szerves oldószerpárok közti megoszlási hányadosok
John A. Gladysz, Charlotte Emnet, József Rábai 101
7. Separations with Fluorous Silica Gel and Related Media
Elválasztások fluoros szilikagél és rokon anyagok segítségével
Dennis P. Curran 128
8. Light Fluorous Chemistry - A User's Guide
Szelíden fluoros kémia – használati útmutató ([2008 történeti áttekintés](#), [⊗] (CTRL+kattintás), 48)
Dennis P. Curran 56
9. [Getting Started in Synthesis: A Tabular Guide to Selected Monofunctional Fluorous Compounds](#) [⊗] (CTRL+kattintás), 49
Hogyan kezdjük a fluoros vegyületek szintézisét? Táblázatos útmutató válogatott monofunkcionális fluoros vegyületek előállításához és reakcióihoz
József Rábai 175
10. Highlights of Applications in Synthesis and Catalysis
Kiemelt szintetikus és katalitikus alkalmazások
Szerkeszti: István T. Horváth 366
11. Preparations
Preparátumok
Szerkeszti: Dennis P. Curran 478
12. Applications of Fluorous Compounds in Materials Chemistry
Fluoros vegyületek anyagkémiai alkalmazásai
Szerkesztett fejezet 521
13. Fluorous Materials for Biomedical Uses
Fluoros anyagok biomedikális alkalmazásokban
Jean G. Riess 574
14. [Fun and Games with Fluorous Chemistry](#) [⊗] (CTRL+kattintás)
Örömteli játékok a fluoros kémiában
[Purple Empire](#) [⊗] (Videó: CTRL+kattintás; kísérlet leírása: [Fun and Games](#) [⊗]) 581
 Bíbor birodalom
[Where to Winter?](#) [⊗] (Videó: CTRL+kattintás; kísérlet leírása: [Fun and Games](#) [⊗]) 581
 Hol teleljek?
 Epilógus 584
József Rábai

3. A FLUOROS KÉMIA EVOLÚCIÓJA

A fluoros kétfázisú koncepció megszületését [Ref.⁶] követően napjainkig több mint ezer, a 'fluorous' kulcsszót tartalmazó, cikk jelent meg.⁵⁰ Egy részük a technikai megoldások és módszerek fejlesztéséhez, míg másik csoportjuk gyakorlati szempontból fontos és hasznos alkalmazásokhoz kapcsolódik (ld. 3.1. táblázat). A fluoros technikák, módszerek és alkalmazások többsége már a fluoros kémia első évtizedében ismertté vált, így azokat a 2004-ben megjelent '[Handbook of Fluorous Chemistry](#)'[Ⓢ] című munka részletesen tárgyalja.⁴³

3.1. táblázat. Fluoros módszerek/technikák⁵¹ és alkalmazások csoportosítása.

	Módszer/technika		Alkalmazás
M1	*** Fluoros kétfázisú katalízis ⁵² *** (ld. 3.1.1., 21. oldal)	A1	***Fluoros Bronstead-/ ^a Lewis-sav katalízis ^b *** Ishihara, et al. Handbook , p. 350-359. *** ^b Yoshida, et al. ⁵³ and Otera, et al. ⁵⁴
M2	*** Fluoros 'zöld katalízis' [Ⓢ] *** (ld. 3.1.2., 21. oldal)	A2	*** Fluoros organokatalízis ^{55, 56, 57, 58, 59} *** Soós, et al. ⁵⁵⁻⁵⁸
M3	*** Fluoros szilárdfázisú extrakció (F-SPE) és fluoros kromatográfia [Ⓢ] *** (ld. 3.1.3., 22. oldal) ¹⁰⁹	A3	*** Enzimekatalizált transzportatív rezolválás *** Lu, et al. ; Theil, et al. ; Beier, et al. [Ⓢ] Handbook , p. 150-151; 323-332; 333-340.
M4	*** Fluoros szintézis [Ⓢ] *** (ld. 3.1.3., 22. oldal) ⁹³	A4	*** Kis molekulák/ heterociklusok szintézise *** Zhou, et al. ⁶⁰ [Ⓢ]
M5	*** Fluoros keverékszintézis ⁶¹ [Ⓢ] *** (ld. 3.1.3. és 3.2. táblázat, 23. oldal) ¹⁰³	A5	*** Peptid-szintézis ^{62, 63, 64, Ⓢ} *** Inazu, et al. Handbook , p. 416-418.
M6	*** Fluoros háromfázisú kémia : ⁶⁵ ^{3 × Ⓢ} 'U-tube transport' ¹⁰² and 'Phase Vanishing' *** Ryu, et al. Handbook , p.151-154. [Ⓢ]	A6	*** Oligoszacharid-szintézis ^{66, Ⓢ} *** Inazu, et al. Handbook , p.233-235. [Ⓢ]
M7	*** Fluoros oldószer nélküli termomorfia ⁷⁹ *** Gladysz, et al. Handbook , p. 28-33. [Ⓢ] *** Ishihara, et al. ibid. , p. 350-359. [Ⓢ]	A7	*** Nukleinsav-szintézis [Ⓢ] *** Pearson, W. H., et al. ; 43. ábra; ***(J. Org. Chem. , 2005 , 70, 7114.)
M8	***Fluoros kémia szilárd hordozón ⁷⁹ ***(F-SiO₂ és Teflon-szalag , [Ⓢ] F-microarrays [Ⓢ])	A8	*** [¹⁸F]-diagnosztikumok [Ⓢ] *** (Radiofarmakonok fluoros szintézise) ¹²⁸
M9	***Fluoros nanorendszerek ***('Confined nanodroplets' @ 'comments') ⁶⁷ ***(nanocrystals, nanorods and nanotubes) ⁶⁸	A9	*** ¹⁹F-NMR alapú MRI-diagnosztika [Ⓢ] *** (Lágy szövet-diagnosztikumok) ¹⁶³
M10	*** Fluoros/szerves oldószer-CO₂ nyomás [Ⓢ] ***(Liotta és Eckert, 2004) ⁴²	A10	*** Elektrokémiai szenzorok , ^{173,174, 175, Ⓢ, Ⓢ} voltammetria ^{69, Ⓢ} ***(Analitikai kémiai alkalmazások)
M11	** Áramló oldatos mikroreaktor technológia ⁷⁰ ***(Mayot ; p.33. ⁷¹ és Nassar , ⁷² p. 97.) ^{3 × Ⓢ}	A11	*** Proteomika és metabolitanalízis ^{63, Ⓢ} ***(Analitikai kémiai alkalmazások)

3.1. Fluoros kétfázisú katalízis

A fluoros kétfázisú katalitikus rendszerek alkalmazásának egyik alapfeltétele az, hogy a katalizátor kedvezményezetten oldódjon a fluoros fázisban. Ez oly módon biztosítható, hogy magas fluorofilítású ligandumokat állítanak elő. Az oldószerek fizikai-kémia tulajdonságainak, biológiai és környezeti hatásának ismerete előfeltétele ipari alkalmazásaik tervezésének.⁷³

„Homogeneous catalysts have many attractive properties, such as high selectivities. However, many homogeneous catalytic systems cannot be commercialized because of difficulties associated with separating the products from the catalyst. Recent approaches to tackling this problem are reviewed and compared.” (Cole-Hamilton, Science, 2003)

Cole-Hamilton egy Science cikkben⁷⁴(2003) és egy könyvfejezetben⁷⁵(2006) részletesen elemzi több jelentős homogén katalitikus reakció fluoros kétfázisú változatának ipari alkalmazási lehetőségeit és a bevezetésükhöz (=commercialization) szükséges feltételek megvalósíthatóságát.

Ezek közül a legfontosabb példák: az alkének hidrogénezése,⁷⁵ hidroszililezése,⁷⁵ hidrobórlása,⁷⁶ hidroformilezése,^{6, 7, 75} epoxidálása,⁷⁵ az allil-alkilezés;^{75a} Heck-, Stille-, Suzuki-, és Sonogashira-kapcsolási reakciók;⁷⁵ továbbá az aldehidek aszimmetrikus alkilezése;⁷⁵ a fluoros katalízis fluoros oldószer nélkül történő kivitelezése;⁷⁵ és az 1-oktén fluoros kétfázisú folyamatos hidroformilezése.^{75, 77}

3.2. Zöld katalízis és szintézis - fluoros módszerek

Az atomhatékonyság és az oldószer kiválasztása a zöld kémia két kulcsfontosságú kérdése (Sheldon, 2005).⁷⁸ A finomkémiai ipar és a gyógyszergyártás területén az utóbbi időben egyre nagyobb igény jelentkezik a fenntarthatóbb ('more sustainable') technológiák alkalmazása iránt, ami a figyelmet az atomhatékonyság növelésére és lehetőség szerint katalitikus reakciók használatára irányítja. Egy másik terület, ahol az eljárások környezeti megítélése tovább javítható az új reakcióközegek bevezetése, ui. ezek segítségével lehetőség nyílik a problémákat okozó illékony hagyományos szerves oldószerek (VOC) kiváltására. Új reakcióközegek alkalmazásával elősegíthető továbbá a homogén katalizátorok visszanyerése és visszaforgatása is.

Bizonyos esetekben a folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek ipari szempontból vonzóbb megoldást nyújthatnak katalizátorok visszanyerésére és újraalkalmazására, mint a gyakrabban alkalmazott heterogén katalizátorok. Ebben a tanulmányban Sheldon áttekinti a folyadék-folyadék kétfázisú katalízis különféle változatait – vizes kétfázisú, fluoros kétfázisú, szuperkritikus szén-dioxid, ionos folyadékok és ezek különféle kombinációi – és összehasonlítja azokat.

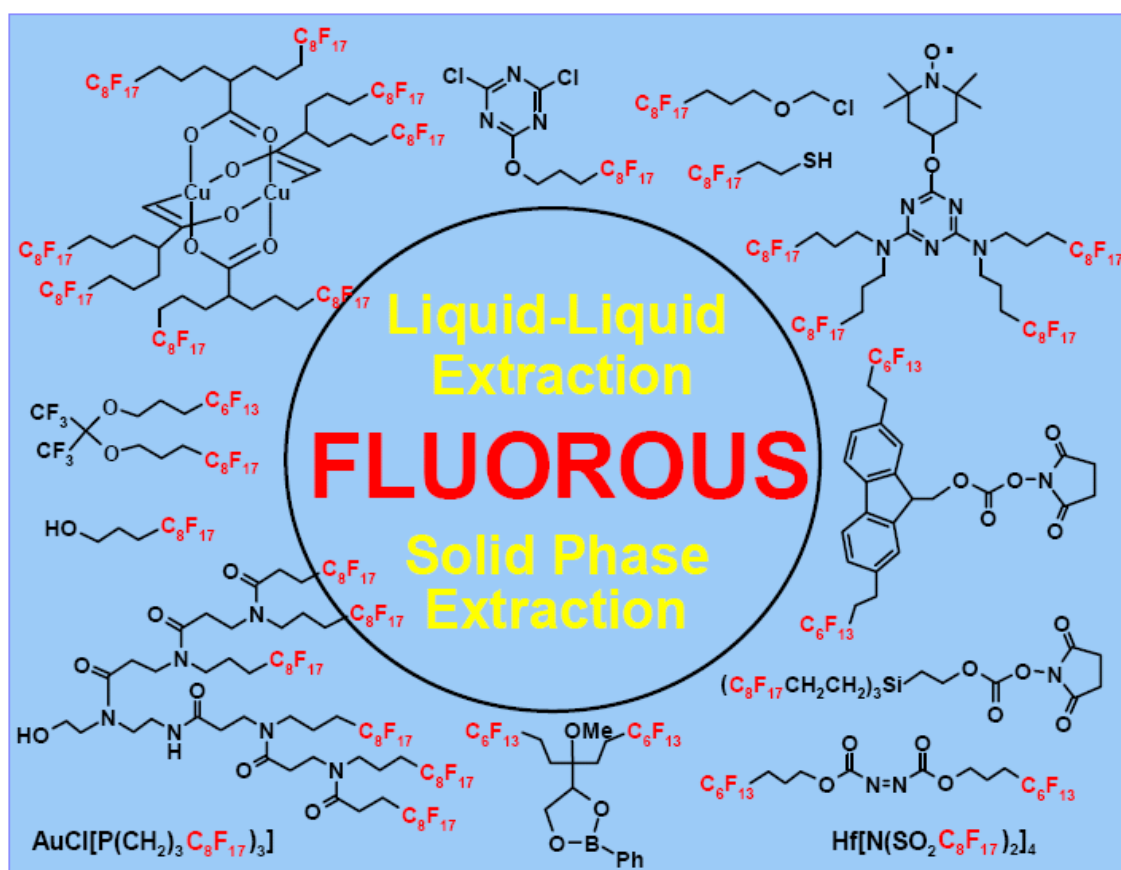
Folyékony és szilárd fluoros fázisok alkalmazása ma már mindennapi gyakorlat szerves vegyületek hatékony előállítására és elkülönítésére. Már az első fluoros kétfázisú extrakció során kitűnt, hogy szobahőmérsékleten a fluoros oldószerekkel egyensúlyban lévő szerves oldószer mindig tartalmaz valamennyi oldott fluoros oldószert. A perfluoralkánok kémiai stabilitása megakadályozza azt, hogy azok a környezetben belátható időn belül lebomljanak (ún. *persistant chemicals*), ezért a környezetbe jutásukat célszerű már a tervezés szakaszában megakadályozni. Az egyik biztos megoldás az oldószerveszteség megakadályozására a folyékony fluoros oldószerek kizárása a fluoros technológiákból, például fluoros szilárd fázisok alkalmazásával (pl. $F-SiO_2$, Teflon®-szalag, stb.; Gladysz, 2009).⁷⁹ A fluorofil katalizátorok a forró szerves oldószeres oldatuk lehűlésekor az előbbi fluoros felszínű szilárd anyagokhoz kötődnek (adszorpció).

Bizonyos esetekben még szerves oldószer sem szükséges. A zöld kémia szempontjából további optimalizálási lehetőségek kínálkoznak. Az egyik ilyen lehetőség olyan fluorokarbon oldékonyságot kiváltó, ún. „fluoros-lófarkak” tervezése, melyek a természetes környezetben viszonylag könnyen lebomlanak - akár nem biológiai, akár biológiai úton, - vagy legalább nem képesek részt venni a biológiai dúsulásukat eredményező folyamatokban.

Egészen eredeti megoldást jelent dr. Horváth István Tamás elképzelése, hogy olyan genetikailag manipulált mikroorganizmusok kitenyésztése szükséges, melyek képesek a szokásos tápanyagok hiánya esetén a fluoros-láncok szénatomjait hasznosítani szervezetük felépítésére.⁸⁰

Spanyol és olasz kutatók figyelemre méltó megoldásokat dolgoztak ki Pd-nanorészecskék fluoros és nemfluoros SiO₂ hordozón történő immobilizálására, melyek levegő jelenlétében is kiváltják az aril-halogenidek [alkinilezési, Suzuki-Miaura keresztkapcsolási és Heck reakcióit \(2010\)](#).^{8, 81}

A fluoros molekulák egyidejűleg lipofób és hidrofób tulajdonságúak, szelektíven elkülöníthetők fluoros oldószerekkel történő folyadék-folyadék extrakcióval, szilárdfázisú extrakcióval vagy HPLC kromatográfiával fluoros szilikagél ($F\text{-SiO}_2$) használva. A fluoros szintézis módszereinek dinamikus fejlődését mutatja, hogy 2006 tavaszán a *QSAR Comb Sci* folyóirat különszámban foglalkozott néhány jellemző fluoros katalizátor, reagens, takarítógyanta, és védőcsoport előállításával és jellemző alkalmazásaival (3.1. ábra).⁸²



Wei Zhang (Ed.) *FLUOROUS SYNTHESIS QSAR Comb Sci* **2006**, 25, 675-806.^{82b}

Zhang a különszám bevezetőjében a következőket írja: ^{82a}

„A szerves fluorkémia (vagy fluororganikus kémia) egy jól meghatározott tudományterület, melynek tárgya fluorvegyületek szintézise. A fluoros kémia Horváth és Rábai 1994-es publikációja óta egy új szót tartalmaz, mely az erősen fluorozott molekulák azonosítására szolgál.[⁶] Miért van szükség erre az új megnevezésre? Mi a különbség a 'szerves fluor' és a 'fluoros' között?

A szerves fluorkémia tárgyat elsősorban olyan kémiai reakciók képezik, amelyek mindig együttjárnak a szén-fluor kötések átalakulásával és a termékekben gyakran van fluoratom. Ezzel szemben a fluoros kémia inkább tisztítással kapcsolatos, melynek jellemző tulajdonságai a következők: (1) egy erősen fluorozott csoport kódolja a fázispreferenciát, és megkönnyíti a terméktisztítást; (2) nem szükséges, hogy egy adott reakcióban szén-fluor kötések képződjenek; és (3) az sem feltétele, hogy a végtermékben fluoratomok legyenek beépítve.

A fluoros fázisjelzés (fluoros lófarok) és izolálás technikája először a súlyosan fluoros ('heavy fluorous') katalizátorok visszanyerésével kapcsolatban jelent meg, ahol a fázisjelzett vegyületet egy szerves folyadék – fluoros folyadék extrakcióval különítették el a nem jelölt molekuláktól.⁶ Ezután Curran és munkatársai kidolgozták a fluoros szintézis módszerét, mely új utat nyitott a kismolekulákból álló vegyülettárak hatékony előállításához. Ehhez ún. szelíden fluoros ('light fluorous') reagensek, takarítógyanták, védőcsoportok és a fluoros szilikagélén történő fluoros szilárdfázisú extrakció (SPE) vagy HPLC segítségével történő elválasztási módszerek együttes alkalmazása nyitott utat.⁸³

Újabban ún. fluoros módszerek alkalmazásával megoldották különféle típusú biomolekulák hatékony szintézisét, izolálását, és immobilizálását; melyek között peptidek,^{62, 63, 64} oligoszacharidok,⁶⁶ oligonukleotidok és glükoproteidek is szerepelnek.”

A fluoros kémia már közel tíz éve volt ismeretes, amikor a QSAR and Combinatorial Science című folyóirat 'Fluoros szintézis' száma megjelent. A terület fejlődéséről folyamatosan beszámolnak: (a) *Tetrahedron* (2002) *Fluorous Chemistry, Symposium-in-Print*,⁸⁴ (b) [Handbook of Fluorous Chemistry](#)[®] (2004); (c) *The 1st International Symposium on Fluorous Technologies (ISoFT05)*[®], Bordeaux-Talence (2005);^{14.10} és a (d) *Special Issue of QSAR & Comb. Sci.* (2006), amely 16 cikket tartalmaz.^{82b}

A fluoros kémia töretlen fejlődését jelzi, hogy ezen a tudományterületen megjelenő eredeti közlemények száma állandóan növekszik (Rábai, J.^{14.1} és mások^{14.3}); az eredményeket rendszeresen szemleciókban értékelik (Zhang, W.; 2003-2008, ^{83, 85, 86, 87, 88, 89, 90}); ^{14.5, 14.6} továbbá nemzetközi konferenciák összefoglaló kiadványaiban is beszámolnak róluk (ld. *ISoFT*-sorozat).^{14.8, 14.9, 14.10, 14.11}

Tájékoztatásul értekezésem CD/DVD mellékletében elhelyeztem a "The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies" ([ISoFT07](#))[®], Yokohama-Kamakura (2007), Japán; és a "The 19th International Symposium on Fluorine Chemistry and the 3rd International Symposium of Fluorous Technologies" ([19thISFC@ISoFT09](#))[®] Jackson Hole (2009), WY, USA konferenciák absztraktjait és néhány az Olvasó érdeklődésére érdemes fluoros témájú előadás digitális változatát is.

Említésre méltó, hogy a fluoros fázisjelölés és fluoros szilikagél kapcsolt használatából eredő szelíden fluoros kémia (light fluoros chemistry) új paradigmát hozott a szerves vegyületek hatékony szintéziséhez és tisztításához. Prof. Curran ezen a területen végzett évtizedes úttörő munkájáért az „[ACS Award For Creative Work in Fluorine Chemistry, 2008](#)”[®] elismerésben részesült és a *J. Fluorine Chem.* folyóirat egy különszámot jelentetett meg tiszteletére. Dennis Curran a „*Journal of Fluorine Chemistry*” folyóirat 2008-as különszámában a „[Fluorous Chemistry in Pittsburgh: 1996-2008](#)”[®] című összefoglalójában bemutatja a fluoros reakcióktól a fluoros keverék szintézis felfedezéséhez és alkalmazásaikhoz elvezető kutatási eredményeiket (3.2. táblázat).⁹¹

3.2. táblázat. Fluoros kémia: Pittsburgh 1996-2008. ^{92-109, 14.11,}

1996_Tris(2-(perfluorohexyl)ethyl)tin Hydride: A New Fluorous Reagent for Use in Traditional Organic Synthesis and Liquid Phase Combinatorial Synthesis⁹²

1997_Fluorous Synthesis: A Fluorous-Phase Strategy for Improving Separation Efficiency in Organic Synthesis⁹³

1997_Thermal Allylations of Aldehydes with a Fluorous Allylstannane. Separation of Organic and Fluorous Products by Solid Phase Extraction with Fluorous Reverse Phase Silica Gel ⁹⁴

1997_Radical Reactions with Alkyl and Fluoroalkyl (Fluorous) Tin Hydride Reagents in Supercritical CO₂⁹⁵

1997_Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation⁹⁶

1998_Preparation of a Fluorous Benzyl Protecting Group and Its Use in a Fluorous Synthesis Approach to a Disaccharide⁹⁷

1999_High-Speed, Highly Fluorous Organic Reactions⁹⁸

2000_Separation of "Light Fluorous" Reagents and Catalysts by Fluorous Solid-Phase Extraction: Synthesis and Study of a Family of Triarylphosphines Bearing Linear and Branched Fluorous Tags⁹⁹

2000_Preparation of a Fluorous Chiral BINOL Derivative and Application to an Asymmetric Protonation Reaction¹⁰⁰

2001_Fluorous Boc (^FBoc) Carbamates: New Amine Protecting Groups for Use in Fluorous Synthesis¹⁰¹

2001_Fluorous Triphasic Reactions: Transportative Deprotection of Fluorous Silyl Ethers with Concomitant Purification¹⁰²

2001_Fluorous Mixture Synthesis: A Fluorous-Tagging Strategy for the Synthesis and Separation of Mixtures of Organic Compounds¹⁰³

2002_Fluorous chemistry: from biphasic catalysis to a parallel chemical universe and beyond⁴⁶

2002_Tag Strategy for Separation and Recovery¹⁰⁴

2002_Quasiracemic Synthesis: Concepts and Implementation with a Fluorous Tagging Strategy to Make Both Enantiomers of Pyridovericin and Mappicine¹⁰⁵

2004_Reverse Fluorous Solid-Phase Extraction: A New Technique for Rapid Separation of Fluorous Compounds¹⁰⁶

2005_Increasing Fluorous Partition Coefficients by Solvent Tuning¹⁰⁷

2005_Oligomeric ethylene glycols as sorting tags for parallel and combinatorial mixture synthesis¹⁰⁸

2006_Synthetic applications of fluorous solid-phase extraction (F-SPE)¹⁰⁹

3.3.1. Takarítógyanták (scavengers)

Lindsley és munkatársai kereskedésbeli fluoros aminokat (pl. $R_7CH_2NH_2$) használtak szubsztituált karbamidok előállítása során a feleslegben alkalmazott fenilizocianát eltávolítására. Ilyen módon jó termeléssel és nagy tisztasággal állítottak elő egy sor szubsztituált karbamidot.¹¹⁰

A módszer lényege az, hogy perfluoralkil-csoporttal ellátott fluoros reagenseket használnak a reaktáns feleslegének kémiai reakcióval történő megkötésére (quenching), illetve az ismert szennyezők eltávolítására oldatfázisú parallel szintézisekben. A szennyezőkből és a reagens feleslegéből képződött fluoros termékek ezután egyszerűen eltávolíthatók FluoroFlash™ oszlopon történő szilárdfázisú extrakció segítségével. Zhang és munkatársai fenacil-bromidok ($ArCOCH_2Br$) feleslegét hatékonyan távolították el 2-perfluorhexil-etántiol ($C_6F_{13}CH_2CH_2SH$) alkalmazásával.¹¹¹

3.3.2. Fluoros reagensek

Fluoros reagensek alkalmazásával lehetőség nyílik arra, hogy a reakció valamennyi nem fluoros jelölt komponensétől a reakció jelölt közti termékét egyszerű módon elkülönítsük, szerkezetét oldatfázisban történő analitikai eljárásokkal igazoljuk.

Újabban gyakran alkalmazzák ezt a fluoros módszert bonyolult szerkezetű természetes vegyületek, illetve származékaik előállítása során.¹¹² 1,2-Diol típusú vegyületek szelektív szulfonilezése könnyen elvégezhető fluoros ón-oxid ($C_6F_{13}CH_2CH_2)_2SnO$) katalizátor jelenlétében tozil-klorid/trietil-amin (TEA) reagensekkel. A fluoros extrakcióval visszanyert katalizátor több ciklusban eredményesen használható.¹¹³ Ryu és munkatársai a fluoros allil-ón reagensekkel kiváltott karbonilezési reakciókat részletesen tanulmányozták.¹¹⁴ További fluoros reagensek irodalmi hivatkozásai a 3.2. táblázatban (24. oldal) vannak feltüntetve.

3.3.3. Fluoros védőcsoportok és fluoros fázisjelzők (tags)

Manzoni és Castelli eljárása szerint anomer fluoros szilil-védőcsoportok segítségével oligoszacharidok gyors szintézise lehetséges.¹¹⁵ Másfajta fluoros védőcsoportok és fázisjelzők alkalmazásával több vegyülettárat is előállítottak, így például β -peptideket,¹¹⁶ α -perfluorhexiloligotiofeneket,¹¹⁷ és N-heterociklus vegyületeket.¹¹⁸ Fluoros karbamátok aril-halogenidekkel palládium katalizátor jelenlétében történő reakciója a megfelelő védett aromás-aminokhoz vezet.¹¹⁹

Schwinn és Bannwarth 2002-ben fluoros jelzést viselő benziloxikarbonil-védőcsoport szintéziséről és fluoros kétfázisú rendszerekben történő alkalmazásairól számoltak be. Az új csoporttal védett aminok egyszerű folyadék-folyadék extrakcióval elkülöníthetők, majd belőlük hidrogenolízis hatására regenerálható a szabad amin.¹²⁰ Curran és munkatársai a fluoros karbobenziloxi (FCbz) reagens $R_fCH_2CH_2C_6H_4CH_2OC(O)OSu$ (ahol Su szukcinimidoil-csoport és R_f : C_6F_{13} vagy C_8F_{17}) alkalmazásával előállították 18 természetes α -amino-sav FCbz -származékát.¹²¹ Curran az FBoc -védőcsoport bevezetésével meggyorsította a fluoros peptidszintézisek fejlődését.¹²²

A FluoMar™, az oldatfázisú vegyülettárak szintézisekor használt Mashall-gyanta fluoros megfelelője, melynek IUPAC neve angolul 4-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecylsulfanyl)phenol.¹²³

Fluoros védőcsoportok alkalmazhatók a hibás szekvenciák lezárására is („cap & tag”), mely automatizált szilárdfázisú oligoszacharid szintézisekben a hibás szekvenciák későbbi eltávolítását a fluoros jelzés által megkönnyíti.¹²⁴ Zhang [szemlelikke](#)®,⁸³ és ISOFT'05 [előadása](#)®,⁸⁹ egyebek mellett elegáns példákat közöl a fluoros védőcsoportok és fluoros módszerek nagyhatékonyságú folyadékfázisú szerves kémiai szintézisekben történő alkalmazásaira.

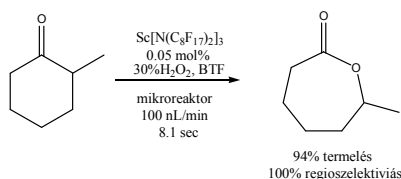
3.3.4. Fluoros kötőelemmel elősegített kémiai szintézisek

Az olyan aktiváló-csoportok, amelyek egyúttal fázisjelzőként is szolgálnak, fontos szerepet tölthetnek be szerves kémiai szintézisekben. Így például a „fluorous linker-facilitated chemical synthesis”, vagy magyarul a fluoros összekötő által elősegített kémiai szintézisek új lehetőséget adnak radiofarmakonok és más gyors felezési idejű készítmények hatékony előállítására. Az eljárások szépsége a fluoros és nem fluoros komponensek gyors és hatékony elválasztásában rejlik.¹²⁵

3.4. Fluoros áramló oldatos mikroreaktor technológia

A kémiai mikroáramlási eszközök több előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a hagyományos méretű (pl. Pyrex lombik, 5 mL – 5 L) berendezésekkel szemben. Az előbbiek gyors anyagáramlást és hőcserét, kedvező reakció sebességet, pillanatszerű on-line detektálást tesznek lehetővé; és ezen kívül az eljárások könnyen automatizálhatók, alacsony energia és hulladék-megsemmisítési költséggel. Miniaturizált „lab-on-a-chip” berendezések tervezése és fejlesztése igen aktív kutatási terület, hiszen ezek az eszközök integráltan képesek magukba foglalni a kémiai reakciók kivitelezése mellett az analitikai és elválasztási folyamatokat, akár biológia hatásvizsgálatokkal is kiegészítve.¹²⁶

A Mikami-csoport kifejlesztett egy fluoros nanoméretű áramlási reaktort.¹²⁷ Egyik célkitűzésük az volt, hogy egy olyan szivattyút találjanak, mely alkalmas arra, hogy nem poláris fluoros oldószereket továbbítson szabályozható módon mikro, ill. nano nagyságrendben. Olyan kereskedelembe ismert DiNS nanoszivattyút használtak ciklikus ketonok Bayer-Williger oxidációjához, mely képes szabályozható folyadékáramot biztosítani az 1 – 200000 nL min⁻¹ áramlási tartományban. Az oxidációs reakciót benzotrifluorid oldószerben hajtották végre 30% H₂O₂ és egy alacsony koncentrációjú fluoros lantanoida katalizátor Sc[N(SO₂C₈F₁₇)₂]₃ jelenlétében. Az áramlási sebesség értéke 100 nL min⁻¹ mind a szubsztátot és katalizátort tartalmazó benzotrifluorid fázis, mind a 30% H₂O₂ fázis adagolásakor. A 2-metilciklohexanon Bayer-Williger reakciója 8,1 sec alatt lejátszódott, mely a megfelelő laktont (6-heptanolid) 91% termeléssel és 100% regioszelektivitással adta. Egy hasonló, de lombik méretű reakció 5 óra alatt mindössze 28% termeléssel vezetett a regioizomer laktonok 69: 31 arányú elegyéhez. Ezek az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a Bayer-Williger reakció nanoáramlási reaktorban vezetve a termék hozama, regioszelektivitása és a reakció idő tekintetében előnyösebb, mint a hagyományos lombikméretű reakcióknál.



3.2. ábra. Fluoros Bayer-Williger oxidáció egy nanoflow mikroreaktorban

3.5. [\[¹⁸F\]-Radioizotóp-jelzett diagnosztikumok és vegyületek szintézise](#).[®],¹²⁸

Svéd kutatók izotópjelzett PhCH₂F¹⁸ előállítását vizsgálták PhCH₂OSO₂(CH₂)_nR_f (1) és PhCH₂OSO₂C₆H₄R_f-p (2) típusú szubsztátumok és nukleofil [¹⁸F]-reakciójával. Megfigyelték, hogy az (1) esetben a bázikus fluorid-anion mellékreakciót ad a perfluoralkil-lánccal, míg a (2) változat jó hatásfokkal működik. A jelzett termék 32% analitikai termeléssel és 77% radiokémiai tisztasággal volt kinyerhető fluoros szilárdfázisú extrakció alkalmazásával.

4. FLUOROS KATALÓGUS KÉMIA^{14.6, 14.7}

A *Fluorous Technologies, Inc.* egy olyan vállalkozás, mely célul tűzte ki fluoros termékek és módszerek kifejlesztését elsősorban az élettudományok piaci igényeinek kielégítésére. Szabadalmaztatott technológiák alkalmazásával a cég elsősorban a kémiai szintézisek, elválasztások és immobilizációs problémák megoldására törekszik, melyek magukba foglalják a teljes gyógyszerkutatási platformot a felfedezéstől a gyártástechnológia kidolgozásáig.

A *Fluorous Technologies, Inc.* az előbbieket mellett együttműködésen alapuló hatékony technológiák kifejlesztésére is nyitott. A cég fő tevékenységi köre az alábbiakban foglalható össze:

- Fluoros reagensek és elválasztási közegek gyártása és kereskedelme
- Újabb fluoros termékek és fluoros adszorbensek tervezése és szintézise igény szerint
- Fluoros eljárások kifejlesztése kémiai biológiai, proteomikai és metabolomikai problémák megoldásához
- Konzultáció a felmerülő feladatok megoldására, szellemi termék jogi védelme és a felhasználók támogatása.
- A cég termékeivel és a fluoros módszerek alkalmazásával új megoldásokat kíván adni partnereinek, akik szintetikus és természetes eredetű keverékek immobilizálására vagy izolálására töreksenek. Az elválasztandó elegyek egyaránt lehetnek szintetikus vagy természetes eredetűek
- A *Fluorous Technologies, Inc.* céget Dennis P. Curran professzor alapította 2000 júniusában a Pittsburgh-i Egyetemhez tartozó találmányi tőke bevonásával.

A legfontosabb fluoros reagensek, védőcsoportok, takarítógyanták, adszorbensek és más segédanyagok alkalmazására on-line gyakorlati útmutató is hozzáférhető (4.1. táblázat).¹²⁹

A fluoros *termékek* kereskedelmében jól ismert finomvegyszer forgalmazó katalógus cégek is részt vesznek; ezek között az *Aldrich (Sigma-Aldrich-Fluka)* és a *TCI* (Japán) nagy aktivitást mutatnak. Ezek az új módszerek reklámozására és terjesztésére nyomtatásban és/vagy digitális formában hozzáférhető termék/eljárás ismertető összefoglalókat is rendszeresen kiadnak.

A részletek iránt érdeklődő és azokat potenciálisan felhasználó Olvasó értekezésem digitális kiegészítésében, vagy az internet segítségével naprakész ismertetőket találhat, melyeket a terület vezető kutatói írnak. Mindemellett megemlítem, hogy az ismertetőkből szereplő *fluoros technológiák* elsősorban gyorsaságuk miatt előnyösek, hiszen a fluortartalmú reagensek ára gyakran egy nagyságrenddel nagyobb, mint a szénhidrogén alapú szülőké (*parent reagents*). Ezért alkalmazásuk jelenleg csak *néhány mg*→*több gram* méretű termék-előállítások és/vagy izolálások esetén kifizetődő.

Az *Aldrichica Acta* fluoros szintézis és elválasztás,^{14.6.1} szelíden fluoros kémia (=light fluoros chemistry),^{14.6.2} fluoros peptidszintézis^{14.6.3} és fluoros védőcsoportok^{14.6.4} alkalmazásáról szóló ismertetői értekezésem CD mellékletében hozzáférhetőek.

A katalógusokban szereplő *fluoros termékek* gyakran tartalmaznak *n*-C₆F₁₃- vagy *n*-C₈F₁₇-csoportokat, melyek meghatározzák (=kódolják) ezek fluoros karakterét.

Korábban összefoglaltam az előállításukhoz szükséges perfluoralkil-jodidok reakcióit és a legfontosabb fluorkémiai ismereteket; ld. *Handbook of Green Chemistry and Technology* (Blackwell, 2002),¹¹ [22. fejezet](#),[⊗] illetve a *Handbook of Fluorous Chemistry* (Wiley-VCH, 2004),⁴⁹ [9. fejezet](#).[⊗]

4.1. táblázat. Termékalkalmazási jegyzetek, FTI _2010_On-Line_Katalógus

1.	F-BOC-ON[®]	(C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ OC(O)ON=C(Ph)CN)
2.	F-Silane[®]	(C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ Si(<i>i</i> -Pr) ₂ H)
3.	F-PMB-OH[®]	(<i>p</i> -C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₂ OH)
4.	F-Cbz-OSu[®]	(<i>p</i> -C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ O-C(O)-O-Su)
5.	F-Thiol as Tag[®]	(C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ SH)
6.	Fluorous Marshall (FluoMarTM)[®]	(<i>p</i> -C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ CH ₂ OH)
7.	F-Thiol as Scavenger[®]	(C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ SH)
8.	Fluorous Isatoic Anhydride[®]	(<i>N</i> -C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -isatoic anhydride)
9.	Fluorous Ethyl Isocyanate[®]	(C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ NCO)
10.	F-Thiol as Deprotecting Agent for 2-Nitrobenzenesulfonamides[®]	(C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ SH)
11.	F-Triphenylphosphine (F17-TPP)[®]	(Ph ₂ P-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ C ₈ F ₁₇ - <i>p</i>)
12.	Fluorous Sulphonyl Fluoride[®]	(C ₈ F ₁₇ SO ₂ F)
13.	F-Pyridinium Salt (F-Mukaiyama's Reagent)[®]	(C ₉ F ₁₉ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ (NC ₄ H ₃ Cl)PF ₆)
14.	Fluorous Tin Oxide as Catalyst[®]	(C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂) ₂ Sn=O
15.	Fluorous CDMT[®]	(2,4,6-Cl-C ₃ N ₃ (-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₈ F ₁₇) ₂)
16.	Fluorous Palladium Catalyst[®]	(F17-TPP) ₂ PdCl ₂
17.	F-Mitsunobu Chemistry[®]	(F17-TPP) @ (C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(O)N=) ₂
18.	Fluorous Modified Glass Slides/Microarray Protocol[®]	
19.	Fluorous NuTips Protocol[®]	
20.	Fluorous HPLC Columns --- The Basics[®]	
21.	Fluorous Solid Phase Extraction (F-SPE)[®]	
22.	Gravity Driven F-SPE on 96-Well Plate[®]	
23.	Automated F-SPE[®]	
24.	Positive Pressure Plate-to-Plate F-SPE[®]	
25.	Vacuum Driven Plate-to-Plate F-SPE[®]	

A fenti termékek/eljárások leírásai az értekezésemhez csatolt adathordozón pdf_fájl formátumban vannak telepítve. A címszavak megnyitásával ^() részletes termékleírásokhoz juthatunk, melyek példákat adnak a többnyire C₆F₁₃/C₈F₁₇ szerkezeti részletet tartalmazó reagensek és vegyületek alkalmazásaira.

5. A FLUOROFILITÁS, SPECIFIKUS FLUOROFILITÁS ÉS FLUOROSSÁG SZEREPE FLUOROS KATALIZÁTOROK ÉS REAGENSEK TERVEZÉSÉBEN: FLUOROFILIZÁCIÓ

Számos innovatív katalizátor- és reagens-immobilizálási technika fluoros fázisokat alkalmaz. Úgy tűnik, hogy ezek a fluoros izolálási technikák még kémiai gondolkodásmódunkat is képesek megváltoztatni. Ebben a vonatkozásban egy kémiai szintézis tervezésekor nemcsak a reakciókat, hanem a termékek izolálását is figyelembe kell venni. A kémiai reakciók termékeinek izolálását/elválasztását a reakció komponensek eredendő fázisfilitása határozza meg. Így a fluoros extrakció jól alkalmazható fluorofil vegyületekre, míg a fluoros szilikagélen ($F-SiO_2$) végzett flash-kromatográfia, vagy más néven szilárdfázisú extrakció (SPE) kitűnően hasznosítható a fluoros fázisjelzést viselő (F -tagged) és fázisjelölésmentes molekulák elválasztásakor.

A fluoros technikák alkalmazása egyre gyakoribb, elsősorban a gyógyszerkutatás számára nagyszámú új vegyületet kis mennyiségben (5-20 mg), de tisztán előállító laboratóriumokban. Ezen a kutatási-fejlesztési területen a vegyületek gyors előállítása, vagyis az időtényező kompenzálja a fluoros módszerek alkalmazásának magasabb vegyszer- és anyagköltségét.

A homogén katalízis fő kérdése az, hogyan válasszuk el a katalizátorokat és a termékeket. A probléma egyik megoldása a fluoros kétfázisú módszerek alkalmazása lehet, melyek optimális esetben ipari technológiák kifejlesztéséhez vezethetnek. Ehhez viszont két fontos feltételt kell teljesíteni: (1) a fluoros változat katalitikus aktivitása és szelektivitása azonos legyen az eredetivel, és (2) a fluoros komponensek termékfázisba történő kioldódását kontroll alatt tudjuk tartani.

Rh/foszfán katalizált hidroszilizálási reakciókban van Koten és munkatársai, tanulmányozták több foszfán $\{PPh_3, P(CH_2CH_2R_{fn})_3, P(C_6H_4R_{fn})_3, P(C_6H_4CH_2CH_2R_{fn})_3$ és $P(C_6H_4Si(CH_3)_2CH_2CH_2R_{fn})_3\}$ reaktivitását. A fluoros foszfánok esetén elért katalitikus aktivitás megközelítette a $[RhCl(PPh_3)_3]$ aktivitását. Kilenc katalitikus ciklus 1% ródium-veszteséget okozott. Ezek az eredmények igazolják, hogy a $-Si(CH_3)_2CH_2CH_2-$ szerkezeti részlet tökéletesen elszigeteli a perfluoralkil-csoportok elektronikus hatását, viszont a katalizátor-kioldódás további csökkentéséhez újabb foszfánok tervezése, szintézise és tesztelése szükséges.¹³⁰ A fluoros foszfánok szintézise^{131, 132, 133, 134} és koordinációs kémiája¹³⁵ nagy érdeklődést vonz.

A katalizátor-kioldódás elvileg elfogadható szinten tartható, ha a pihenő fázisú katalizátor species fluoros megoszlási hányadosa elegendően nagy. Ezért fontos, hogy a fluoros megoszlási hányadosok becslésére modellek álljanak rendelkezésünkre. [Egy ilyen modell](#)¹³⁶ kifejlesztése Kiss László Ernő [doktori értekezésének alapja](#).

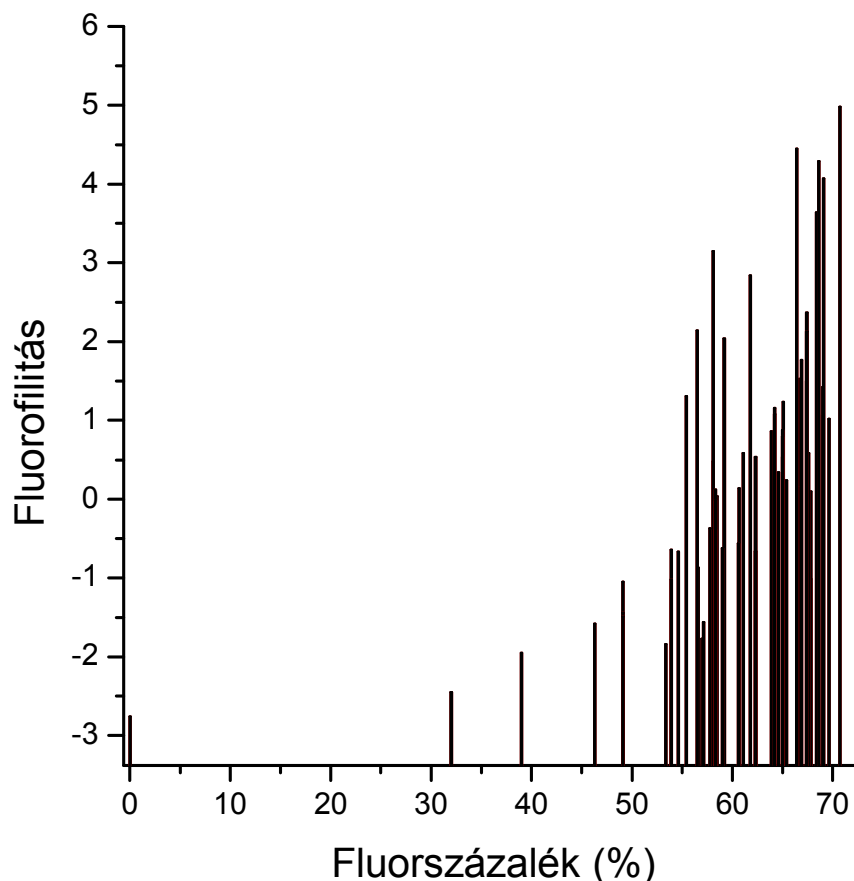
A *fluorofilitás* (E_2) a fluoros fázispreferencia mértéke. Valamely anyag fluoros fázis iránti affinitását fluoros megoszlási hányadosával ($P_{i(FBS)}$) fejezhetjük ki (E_1). Szobahőmérsékleten több olyan, egy fluoros és egy szerves oldószerből álló pár is létezik, amelyek két fázist alkotnak. Ezért a $P_{i(FBS)}$ sokkal általánosabb értelmű, mint a fluorofilitás, amely annak a megoszlási hányadosnak a természetes alapú logaritmus, amelyet *perfluor(metilciklohexán)* - *toluol* rendszerben mérünk (E_2).

$$P_{i(FBS)} = c_i(\text{fluoros}) / c_i(\text{szerves}) \quad E1$$

$$f_i = \ln P = \ln \frac{c_{PFMCH}}{c_T} \quad E2$$

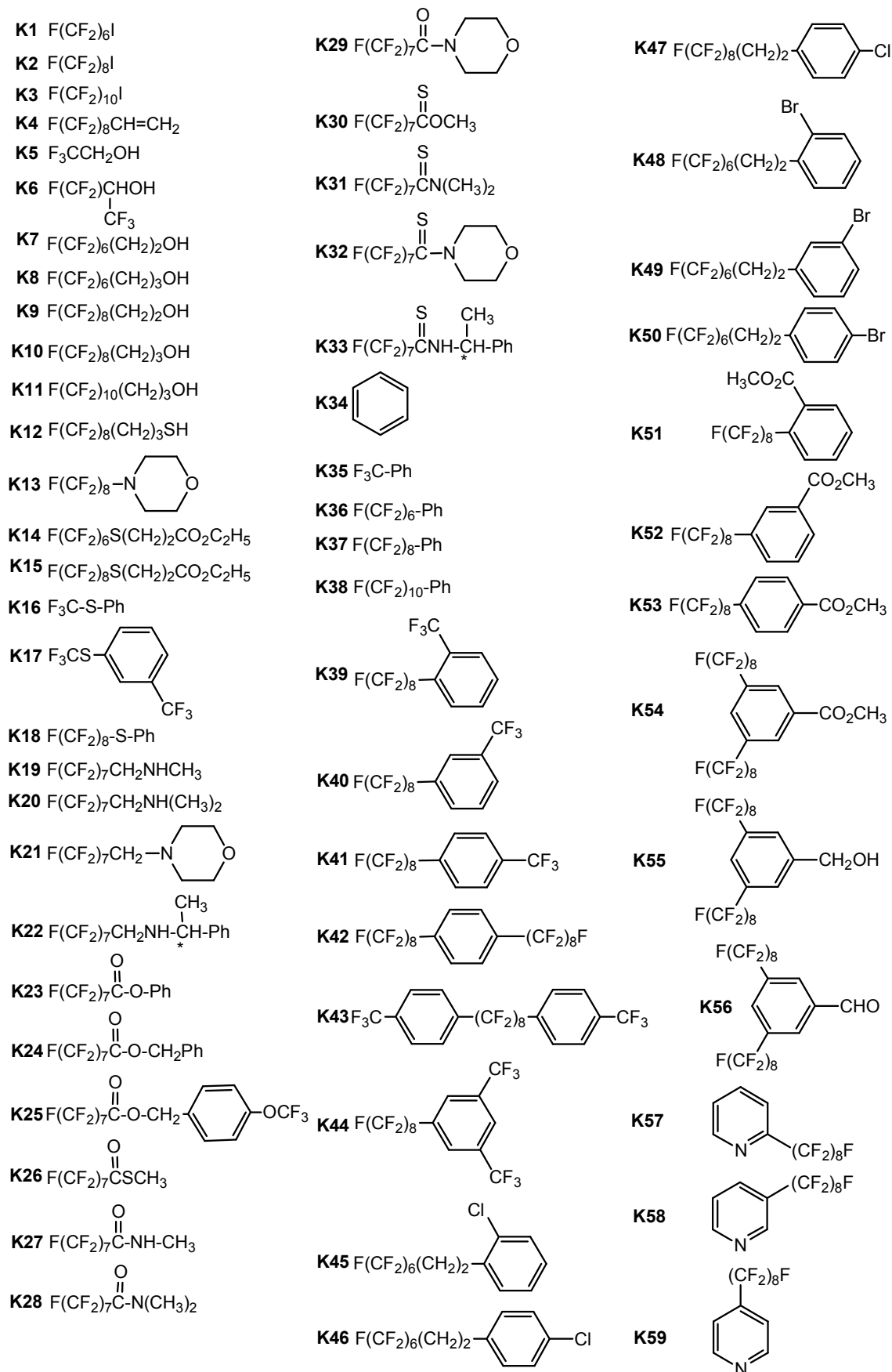
Az f_i az i anyag *fluorofilitása*, P a megoszlási hányados, a c_{PFMCH} az i anyag koncentrációja a toluollal telített perfluor(metilciklohexán)-ban, míg c_T az i anyag koncentrációja perfluor(metilciklohexán)-nal telített toluolban. A két fázis hőmérséklete az egyensúly beállásakor definíció szerint 25°C.

A kísérletileg meghatározott f_i és $P_{i(FBS)}$ értékek azt mutatják, hogy bonyolult összefüggés van a fluortartalom és a *perfluoralkil*-láncokat hordozó molekulák fázispreferenciája, azaz $\ln P$ fluorofilítása között (5.1. ábra). Az oldhatósági és megoszlási jelenségek a molekulák között működő kölcsönhatások erősségétől függenek. Olyan molekulákban, amelyek többféle, különböző polaritású csoportot is tartalmaznak, a molekula fluoros és "anti-fluoros" része között bizonyos egyensúly áll fenn, azaz mindkét domén kifejti a megoszlási és oldhatósági folyamatokban saját szerepét. Az "anti-fluoros" kifejezést Curran vezette be olyan oldószerek jellemzésére, amelyek rosszul oldják a polifluorozott vegyületeket.



5.1. ábra. Az **1-59** vegyületek mért fluorofilítása ($\ln P_{PFMC/toluol}$) és a fluorszázalék kapcsolata
(A vegyületek szerkezeti képletét az 5.2. ábra mutatja be)

Számításokat végeztünk arra, hogy a fluortartalom, a perfluoralkil-láncok elhelyezkedése, hossza és száma, valamint a molekula szerkezete között milyen összefüggés van. A benzol és 58 fluorvegyület (5.2. ábra, **K1-K59**, Kiss László Ernő, 2001.) 3D szerkezetét leíró számított QSAR paraméterei és a kísérletileg meghatározott fluoros megoszlási hányadosai között nemlineáris kapcsolatot találtunk a *mesterséges neural network* (NN) analízis módszerével, és így egy erős predikciós készségű modellhez jutottunk. Az előrejelzés szempontjából az *oldószerrel kiterjesztett molekulafelszín* és a *Hildebrand oldhatósági paraméter* volt a két legfontosabb tényező (5.1. táblázat).



5.2. ábra. [A fluorofilítás kísérleti meghatározásában használt K1-K59 vegyület](#)®

5.1. táblázat. Legfontosabb QSAR változók a fluorofilitás NN analízissel történő előrejelzéséhez.

Változó	Relatív fontossági értékek (%)
Oldószerrel bővített molekulafelszín	100
Hildebrand oldhatósági paraméter	70
WHIM 2. vdw térfogat momentum	67
WHIM 3. tömeg momentum	45
WHIM 1. pozíció momentum	37
Szabadságfok	34
WHIM 1. polarizálhatósági momentum	25
WHIM atomi pozíció momentum 'A' kombináció	21

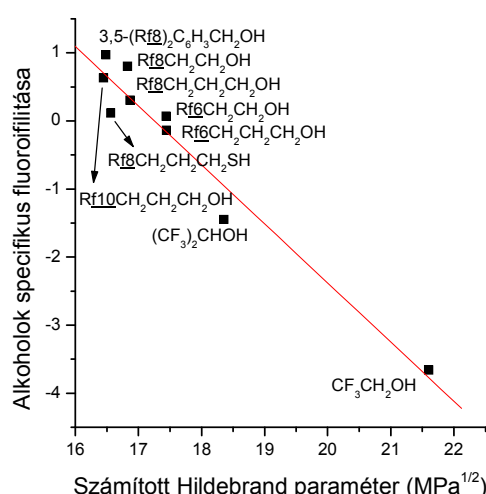
A fluortartalom érdekes módon nem bizonyult szignifikánsnak, valószínűleg amiatt, mert ez az érték a vizsgált fluoros vegyületekben hasonló (kb. 50-70%). A fluorofilitás értékét legerősebben a Hildebrand-paraméter (δ_i) befolyásolja.

A vizsgált vegyület (i) *specifikus fluorofilitása* (f_{spec} , E3) és annak csoportjárulék módszerrel számított Hildebrand-paramétere (δ_i) között lineáris a kapcsolat egy-egy vegyületcsoporton belül (E4, ld. 5.3. ábra). A dimenziómentes *specifikus fluorofilitás* paraméter bevezetésére – ami a térfogatra normált fluorofilitás – azért volt szükség, hogy az a minták (i) kísérletileg meghatározott megoszlási hányadosában (P_i), illetve azok fluorofilitásában ($\ln P_i$) mutatkozó különbségek eltérő molterfogatok által okozott részét kompenzálja. Az (E3) kifejezésben szereplő $V_{\text{vdw}}(i)$ az i vegyület, míg a $V_{\text{vdw}}(\text{PFMCH})$ a perfluor(metilciklohexán) van der Waals-térfogata.

$$f_{\text{spec}} = f(i) \times V_{\text{vdw}}(\text{PFMCH})/V_{\text{vdw}}(i) \quad \text{E3}$$

$$f_{\text{spec}} = A - B \times \delta(i) \quad \text{E4}$$

Az (E4) összefüggésből következik, hogy bármely változtatás a molekula szerkezetében, ami δ csökkenésével jár, növeli a fluoros megoszlási hányadost.



5.3. ábra. A specifikus fluorofilitás és a Hildebrand-paraméter kapcsolata

Csoportjárulék-módszer alkalmazásával kimutattuk, hogy a CF₃-csoport akár önmagában, akár SCF₃, OCF₃ funkciós-csoportok részeként igen hatékony fluorofilizáló alacsony kohézióenergia sűrűsége miatt. A specifikus fluorofilítást definiáló (E3) képlet elemzésével intuitív alapon levezettük, hogy a specifikus fluorofilítás egy felülről korlátos mennyiség, azaz létezik olyan vegyület, melynek ez az értéke maximális: $f_{\text{spec}}(\text{PFMCH}) = 4.1$.

Definiáltuk továbbá a *fluorosság* (% f_{ness}) fogalmát is, ami azt jelzi, hogy az (i) vegyület specifikus fluorofilítása mennyire közelíti meg a referencia perfluor(metilciklohexán) értékét.

$$\%f_{\text{ness}}(i) = 100 f_{\text{spec}}(i) / f_{\text{spec}}(\text{PFMCH}) = 24.4 f_{\text{spec}}(i) \quad \text{E5}$$

A kísérleti úton meghatározott *specifikus fluorofilítás*[®] (E3) és a *"MOD elmélet"*[®] alapján levezethető (E6) egyenlet szerint becsült fluorofilítás értékek korrelációja kiváló. Említésre méltó, hogy itt a becsléshez csak az oldószer pár (F és O) és a megoszlás során vizsgált vegyületek (b) molterfogataira (V_F , V_O , V_b), illetve módosított kohéziós paramétereire (δ'_F , δ'_O , δ') van szükség.¹³⁷

$$f = \ln P = \frac{1}{2} \left[V_b \left(\frac{1}{V_F} - \frac{1}{V_O} \right) + \ln \frac{V_O}{V_F} \right] + \frac{V_b}{RT} \left[(\delta'_O - \delta'_b)^2 - (\delta'_F - \delta'_b)^2 \right] \quad \text{E6}$$

Az előbbi formula tovább egyszerűsíthető abban az esetben, amikor a fluoros és szerves oldószer-pár molterfogata nagyon közeli érték ($V_F = V_O$), ui. ilyenkor a megoszlási hányadost befolyásoló entrópia tag értéke elhanyagolható lesz.

Az E6 összefüggés következménye, hogy minden valós megoszlási egyensúly esetén ($V_F \neq V_O$) a fluoros oldószer molterfogata is befolyásolja a megoszlási hányados számértékét.

Az elmondottak alapján megfogalmaztunk öt empirikus szabályt, melyek elősegíthetik fluorofil molekulák tervezését és a fluoros kétfázisú koncepció hatékony alkalmazását.

1. szabály: *fluortartalom*

A molekulában legalább 60 (w/w)% fluor szükséges ahhoz, hogy a megoszlási hányados logaritmusa pozitív legyen. A molekulába beépített perfluoralkil-csoportok számát csak bizonyos határig célszerű növelni. Egy bizonyos szám fölött már csak kismértékben emelkedik a fluor- százalék, a molekulatömeg viszont jelentősen növekszik, ami nem kedvező.

2. szabály: *a fluoros lánc hossza*

Hosszabb fluoros lánc növeli a megoszlási hányadost, de ezzel párhuzamosan csökken a molekula abszolút oldhatósága mindkét fázisban. A molekula nem fluoros részének a növelésével növekszik az abszolút oldhatóság a szerves fázisban.

3. szabály: *a perfluoralkil csoportok száma*

A fluoros láncok számának növelése nagyobb megoszlási hányadost eredményez, az abszolút oldhatóságot pedig nem csökkenti annyira, mint a fluoros lánc hosszának a növelése.

4. szabály: *a molekula szerkezete*

Az olyan funkciós csoportok számát, melyek erős intermolekuláris vonzó kölcsönhatásokra vagy hidrogénkötés kialakítására képesek, minimálisra kell csökkenteni. Az ilyen és ehhez hasonló vonzó kölcsönhatások az organofilítás növekedésével járnak.

5. szabály: *a fluoros lánc szerkezete*

Mindmáig nincsen adat arról, hogy milyen hatással van a megoszlási hányadosra, ha a fluoros lánc elágazó vagy heteroatomot tartalmaz ($-\text{CF}_2\text{OCF}_2-$; $-\text{CF}_2\text{SCF}_2-$; $-\text{CF}_2\text{N}(\text{R}_{\text{fn}})_2-$), továbbá arról, ha a fluoros lánc konformációs szempontból flexibilis vagy merev.

A fluoros megoszlási hányadosok táblázatos ismertetése a „*Handbook of Fluorous Chemistry*” [önálló fejezete](#)[®], melyben az érvényesülő főbb trendek kvalitatív értelmezéséről is olvashatunk.¹³⁸

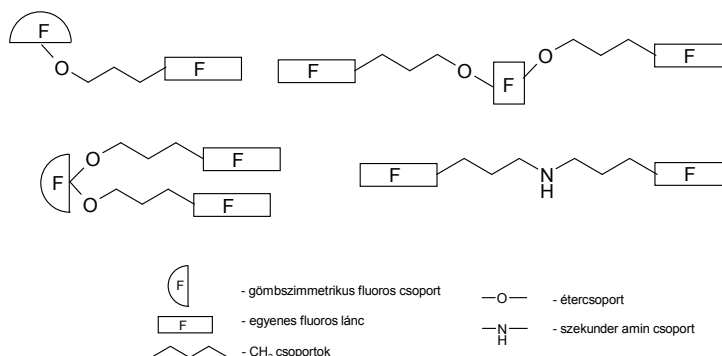
Nagyszámú erősen fluorozott szerves vegyület szorpciós és megoszlási viselkedését Goss és Bronner (2006) eredményeinkkel összhangban egy egyszerű kavitációs modellel értelmezzük:¹³⁹

„Highly fluorinated organic compounds are often said to exhibit unique sorption and partition properties. Terms such as “fluorophilicity” have been used to describe these properties, and fudge factors depending on the degree of fluorination have been used in predictive partition models to make them work for fluorinated solutes. Here we demonstrate that highly fluorinated compounds differ from other molecules only in that they exhibit van der Waals interactions much smaller than those of other molecules of same size. A simple cavity model for partitioning is shown to give good results for fluorinated compounds if the nonspecific interactions are correctly parametrized.”

Gyakori problémát jelent az, ha a fluoros komponens fluoros megoszlási hányadosa alacsony perfluoralkán-szerves oldószerpár között. Oldószerhangolással (organikus, vizes- vagy fluoros társoldószeres hozzáadásával) a szelíden fluoros komponens megoszlásának drámai javulása érhető el a fluoros fázis irányába, míg ugyanez a nemfluoros komponensekre alig hat. Ezek a megfigyelések jól értelmezhetők az (E6) egyenlet (*előző oldal*) alapján, ha feltételezzük, hogy a hangoló oldószer az egymással érintkező szerves és fluoros fázisok polaritás (δ_o' és δ_F') értékeit változtatja meg.^{136, 137}

A FLUOROFILITÁS ELŐREJELZÉSÉVEL KAPCSOLATOS VIZSGÁLTAINK MÁSODIK FÁZISÁBAN (2005-2006) a relatív (és abszolút) oldhatóság és a molekulaszervezet kapcsolatának feltárására irányuló méréseinket kiterjesztettük több, CF_3 -csoportban dús fluoros éter- és amin-származéokra.

Újabb modellvegyületeink (ld. 5.2. táblázat) előállítását és fluoros megoszlási hányadosaik meghatározását [Bálint Ana-Maria PhD értekezése \(2006\)](#),¹⁴⁰ és több JFC közleményünk tárgyalja. Az 5.4. ábrán bemutatott topológiai modellel jellemezhető fluoros éterek és aminok szerkezete, oldhatósága és más fizikai tulajdonságai között empirikus összefüggéseket kerestünk.



5.4. ábra. Újgenerációs fluoros éterek és aminok formája és topológiája

A B1-B69 vegyületek megoszlási hányadosait az 5.2. táblázat tartalmazza. A Barton-féle és a de Wolf-féle moláris párolgási energia járulék (${}^z\Delta U_m$) és moláris térfogati járulék (zV_m) adataik alapján kiszámítottuk specifikus fluorofilítasukat és kohéziós paramétereiket, majd vegyületcsaládonként ábrázoltuk a specifikus fluorofilitás – kohéziós paraméter összefüggéseket, az ún. „fluoroszotermákat”. A legjobb illeszkedést a de Wolf-féle paraméterekkel kaptuk.

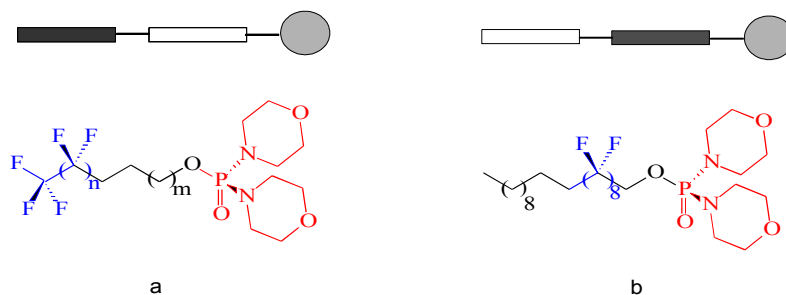
5.2. táblázat. Éterek (**B1-B17**), aminok (**B18-B41**), amidok (**B42-B53**) és kénvegyületek (**B54-B69**) GC módszerrel mért fluoros megoszlási hányadosa *c*-C₆F₁₁CF₃/toluol rendszerben 25 °C hőmérsékleten

Sor-szám	Vegyület	P _{mért}	Sor-szám	Vegyület	P _{mért}
B1	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ OC(CF ₃) ₃	0,98	B36	C ₇ F ₁₅ CH ₂ NHCH ₂ C ₇ F ₁₅	88,1
B2	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ OC(CF ₃) ₃	0,51	B37	(CF ₃) ₃ CO(CH ₂) ₂ NH ₂ ^c	0,87
B3	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ OC(CF ₃) ₃	0,31	B38	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ NH ₂ ^d	2,33
B4	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇ OC(CF ₃) ₃	0,18	B39	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₄ NH ₂ ^d	1,72
B5	CH ₃ OC(CH ₃) ₃	0,188	B40	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₅ NH ₂ ^d	1,32
B6	<i>n</i> -C ₄ F ₉ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₃	14,4	B41	C ₇ F ₁₅ CH ₂ NH ₂	3,52
B7	<i>n</i> -C ₆ F ₁₃ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₃	29,9	B42	CF ₃ SO ₂ N[(CH ₂) ₃ C ₄ F ₉] ₂	2,16
B8	<i>n</i> -C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₃	64,1	B43	CF ₃ SO ₂ N[(CH ₂) ₃ C ₆ F ₁₃] ₂	9,5
B9	<i>n</i> -C ₁₀ F ₂₁ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₃	80,1	B44	CF ₃ SO ₂ N[(CH ₂) ₃ C ₈ F ₁₇] ₂	35,3
B10	[<i>n</i> -C ₄ F ₉ (CH ₂) ₃ O] ₂ C(CF ₃) ₂	11,3	B45	CF ₃ SO ₂ N[(CH ₂) ₃ C ₁₀ F ₂₁] ₂	87
B11	[<i>n</i> -C ₆ F ₁₃ (CH ₂) ₃ O] ₂ C(CF ₃) ₂	44,6	B46	CF ₃ SO ₂ N[(CH ₂) ₂ OC(CF ₃) ₃] ₂ ^c	9,61
B12	[<i>n</i> -C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ O] ₂ C(CF ₃) ₂	142	B47	C ₇ F ₁₅ CONH ₂	1,17
B13	[<i>n</i> -C ₁₀ F ₂₁ (CH ₂) ₃ O] ₂ C(CF ₃) ₂	186	B48	C ₇ F ₁₅ CH ₂ NHCOCF ₃	2,66
B14	[<i>n</i> -C ₄ F ₉ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₂] ₂	21,4	B49	C ₇ F ₁₅ CONHCH ₂ CF ₃	2,54
B15	[<i>n</i> -C ₆ F ₁₃ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₂] ₂	60,2	B50	C ₇ F ₁₅ CH ₂ NHCOC ₇ F ₁₅	44
B16	[<i>n</i> -C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₂] ₂	322	B51	C ₇ F ₁₅ CH ₂ N(CH ₃)COCF ₃	3,87
B17	[<i>n</i> -C ₁₀ F ₂₁ (CH ₂) ₃ OC(CF ₃) ₂] ₂	790 ^{a,b}	B52	C ₇ F ₁₅ CH ₂ N(CH ₃)COC ₇ F ₁₅	48
B18	(CF ₃) ₃ CO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ ^c	1,4	B53	C ₇ F ₁₅ CH ₂ NPhth	0,14
B19	[(CF ₃) ₃ CO(CH ₂) ₂] ₂ NCH ₃ ^c	7,61	B54	C ₄ F ₉ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCOCCH ₃ ^e	0,18
B20	[(CF ₃) ₃ CO(CH ₂) ₂] ₃ N ^c	37,7	B55	C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCOCCH ₃ ^e	0,37
B21	[C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃] ₂ NCH ₃ ^d	37,5	B56	C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCOCCH ₃ ^e	0,82
B22	[C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃] ₃ N ^d	>332	B57	C ₁₀ F ₂₁ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCOCCH ₃ ^e	1,67
B23	[C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₄] ₃ N ^d	>332	B58	C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ SCOCCH ₃ ^e	0,71
B24	[C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₅] ₃ N ^d	199	B59	C ₇ F ₁₅ CH ₂ SCOCCH ₃ ^e	1,4
B25	C ₇ F ₁₅ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CF ₃	7,04	B60	[C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ S-] ₂ ^e	7,81
B26	(CF ₃) ₃ COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃ ^b	0,92	B61	[C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ S-] ₂ ^e	2,32
B27	[(CF ₃) ₃ CO(CH ₂) ₂] ₂ NH ^b	6,15	B62	[C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ CH ₂ S-] ₂ ^e	10,1
B28	HN[(CH ₂) ₃ C ₄ F ₉] ₂	2,03	B63	[C ₁₀ F ₂₁ CH ₂ CH ₂ CH ₂ S-] ₂ ^e	37,6
B29	HN[(CH ₂) ₃ C ₆ F ₁₃] ₂	7,23	B64	C ₄ F ₉ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH ^e	0,31
B30	HN[(CH ₂) ₃ C ₈ F ₁₇] ₂ ^d	27,6	B65	C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH ^e	0,65
B31	HN[(CH ₂) ₃ C ₁₀ F ₂₁] ₂	59,4	B66	C ₈ F ₁₇ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH ^e	1,36
B32	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ NHCH ₃ ^d	2,4	B67	C ₁₀ F ₂₁ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH ^e	2,82
B33	[C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₄] ₂ NH ^d	19,4	B68	C ₆ F ₁₃ CH ₂ CH ₂ SH ^e	1,2
B34	[C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₅] ₂ NH ^d	13,3	B69	C ₇ F ₁₅ CH ₂ SH ^e	2,31
B35	C ₇ F ₁₅ CH ₂ NHCH ₃ ^d	2,92			

^aNem határozható meg. ^bBecsült érték. ^cSzabó Dénes vegyületei. ^d157 ^eIrodalmi adat. ^eSzűjjártó Csongor vegyületei ¹⁸¹.

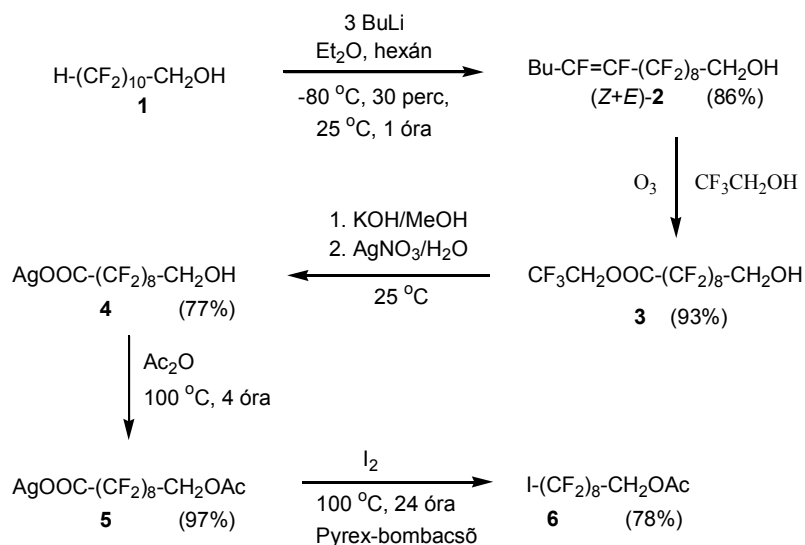
6. FLUOROS ÉS INVERZ FLUOROS AMFIFIL-VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ^{141, 142}

1993-as hazatérésem után folytattam „titkos ipari kutatásaimat”, melyek hozzájárultak ahhoz, hogy néhány éven belül önálló fluoros laboratóriumot szervezzek. Hamarosan Prof. Riess és dr. Krafft francia kutatók meghívására bekapcsolódtam az ún. *fluoros-amfifil* vegyületek kutatásába. A fluoros amfifil (*F-amfifil*) vegyületek a felületaktív anyagok speciális családját képviselik, amennyiben hidrofób molekularészletükben tartalmaznak egy olyan hosszú szénláncú egységet, amelyben a szénatomokhoz kizárólag fluoratomok kapcsolódnak. Ezek a perfluorozott szegmensek lehetővé teszik egyedi szuperstruktúrák kialakulását vizes és nem vizes rendszerekben, továbbá kiemelkedően stabilis membránszerkezeteket, hősterilizálható és biokompatibilis emulziókat képesek létrehozni egyéb segédanyagok hozzáadása nélkül. Az irodalomban eddig olyan *F-amfifilek* előállítására volt csak kidolgozott módszer, amelyek a fluoros láncot végcsoportként tartalmazták (6.1. ábra, a) ([CTRL+kattintás](#)). Olyan *felületaktív vegyületek*, amelyekben a *perfluoralkilén-szegmens* központi helyzetű (6.1. ábra, b) – mintegy be van ékelődve a szénhidrogén részlet és a hidrofil „fej” közé – eddig nem voltak ismeretesek. Az első ilyen szerkezetű vegyület, amely egyben a „fordított fluorozott amfifil” gyűjtőnévvel szereplő molekulacsalád első tagja is, Szlávik Zoltán [doktori munkája](#)¹⁴³ során lett kifejlesztve és publikálva ([CTRL+kattintás](#)).¹⁴⁴



6.1. ábra. Foszfor-dimorfolidát típusú fluoros és inverz fluoros amfifilek

Az inverz fluoros amfifil (b) előállításának 6 számú intermedierje 5 lépéses szintézissel készült a $H(CF_2CF_2)_5CH_2OH$ (1) telomer alkoholból kiindulva (6.2. ábra¹⁴²)



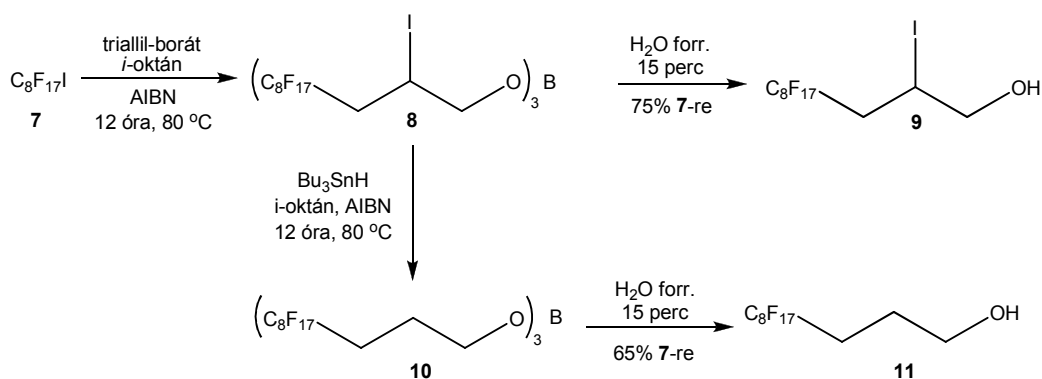
6.2. ábra. [Egy láncvégen helyettesített perfluoralkil-jodid \(6\) szintézise](#)® @ [kiegészítő adatok](#)®

A könnyen beszerezhető **1** telomer alkohol láncvégi HCF₂-csoportjának aktiválása értékes fluoros reagens előállítását teszi lehetővé. Az utóbbi alkoholból butil-lítium hatására képződő olefin izomerek [(Z+E) **2**, 86%] ozonolízisével az oxidációnak ellenálló trifluoretanol oldószerben jó termeléssel trifluoretil (*ω*-hidroximetil-perfluoralkanoát) (**3**) képződik (6.2. ábra).

Ez az új szintetikus eljárás homológ alkoholok esetén is sikeresen alkalmazható és így különféle α,ω -helyettesített származékok állíthatók elő. Ez utóbbiak többek között újabb felületaktív anyagok és folyadékkristályos vegyületek szintézisének nyerhetnek alkalmazást.

A [bisz\(3-perfluoralkil-propil\)-L-\(+\)-tartarátok](#) ¹⁴⁵ szintéziséhez szükséges fluoros propanolokat ($R_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $n=4,6,8,10$) egy-üst reakcióban állítottuk elő. Az eljárás kezdő lépése a perfluoralkil-jodid addíciója a triallil-borát C=C kettős kötésére, melyet a **8** intermedier Bu_3SnH reagenssel kiváltott dehalogénezése követ. Az F-bórsav-észter (**10**) vizes bontásával az alkoholok 75-79% termeléssel izolálhatók. Az eljárást optimalizáltuk 100 g-os méretre (6.3. ábra; $n=8$). ¹⁴⁶

Módszerünk egyetlen „gyenge” pontja, hogy mérgező ön-reagenst alkalmazunk redukív dehalogénezésre, így az ekvivalens mennyiségű Bu_3SnI melléktermék fluoros alkoholtól történő tökéletes elválasztása és szakszerű megsemmisítése munka- és költségigényes.



6.3. ábra. [Tipikus eljárás 3-perfluoralkil-propanolok előállítására](#) ¹⁴⁶

6.1. Perfluoralkil-metil- és perfluoroalkil-propil-foszfordimorfolidátok szintézise¹⁴¹

Több korábbi (perfluoralkil)-alkil-foszfordimorfolidát $\{\text{R}_m(\text{CH}_2)_m\text{OP}(\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]_2\}$ típusú F-amfifilről bebizonyosodott, hogy rendkívüli stabilitást biztosítanak hősterilizálható víz-a-fluorokarbonban típusú reverz emulzióknak. Ugyanezek erős hajlandóságot mutatnak ön-aggregációra, továbbá vízben diszpergálva őket mikrotubulusok képződése figyelelhető meg. Ezt a sorozatot további szerkezet-tulajdonság összefüggések feltárása céljából kibővítettük olyan újabb F-amfifil vegyületekkel, melyekben $(\text{CH}_2)_2$ és $(\text{CH}_2)_3$ összekötő elemek szerepelnek a hidofil fej és a fluorofil farok között. Megvizsgáltuk és összehasonlítottuk több bisz[(perfluoralkil)-alkil]-foszformorfolidát $\{[\text{R}_m(\text{CH}_2)_m\text{O}]_2\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}\}$ és a megfelelő a H-analógok felületaktivitási és biokompatibilitási adatait (szintézis; ld. [CTRL+kattintás](#)). ¹⁴¹

A biológiai vizsgálatok bizonyították, hogy az újabb F-alkil-foszfordimorfolidátok nagy felületi energiájuk ellenére sem mutatnak hemolitikus aktivitást, toxicitásuk mértéke alacsony – igen alacsony, még akkor is, ha intravaszkulárisan alkalmazzák őket. Az élő sejtkultúrák jól szaporodnak jelenlétükben, így ezek az új F-amfifilek biomedikális alkalmazásra ígéretes jelöltek.

7 FLUOROFIL VEGYÜLETEK SZINTÉZISE

7.1. Perfluoralkilezett aromás vegyületek⁵

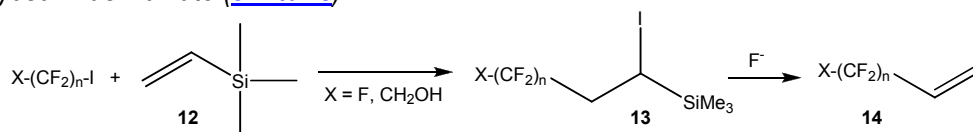
Az ún. kékfesték $\{Co(II)Pc(C_{10}F_{21})_x, x = 4-6\}$ ([szintézis](#),[⊗] ld. 575. oldal) előállítását már korábban tárgyaltuk.^{4,6,10} Egy alacsonyabb hőmérsékleten is lejátszódó eljárást dolgoztunk ki az előbbi fluoros színezék előállítására német és orosz szabadalmakban leírt megfigyelések alapján. A „megszelídített” perfluoralkilezés 200°C hőmérséklet közelében is végbemegy, ha Ru/C katalizátor és vízmentes nátrium-acetát jelenlétében hevítjük az ArH és R_{in}I elegyét.⁵ A fluoros megoszlási hányadosok mérése során használt perfluoralkil-szubsztituált aromás származékokat (**36-44**, **51-54**, **57-59**, 5.2. ábra, 30. oldal) a megfelelő prekursor aril-jodid, vagy aril-bromid és perfluoralkil-jodidok rézpor jelenlétében kiváltott kapcsolási reakciójával állítottuk elő ([szintézis-1](#),[⊗] ld. hiperhivatkozás 106-107. oldal; [szintézis-2](#),[⊗] ld. hiperhivatkozás 41-43. oldal).^{136, 147}

7.2 Perfluoralkilmetil-aminok¹⁴⁸

Perfluoralkil-jodidok és 3-merkaptopropionsav-etilészter elegyének cseppfolyós ammóniában UV aktiválással kiváltott reakciója 3-perfluoralkiltio-propionsav-észter (pl. C₈F₁₇SCH₂CH₂CO₂Et) képződéséhez vezet, mely CH₃OH/NaOCH₃ hatására C₇F₁₅C(=S)OCH₃ tionsavészterre alakul. Az utóbbi vegyületből feleslegben vett HNR¹R² hatására előbb tioamidok (C₇F₁₅CSNR¹R²), majd azok redukciójával (NaBH₄/BF₃·OEt₂) a megfelelő {C₇F₁₅CH₂NR¹R²; R¹, R² = morfolino, Me, H} fluoros aminok jó termeléssel képződnek ([szintézis](#) [⊗]).¹⁴⁸

7.3. Perfluoralkil-etének¹⁴⁹

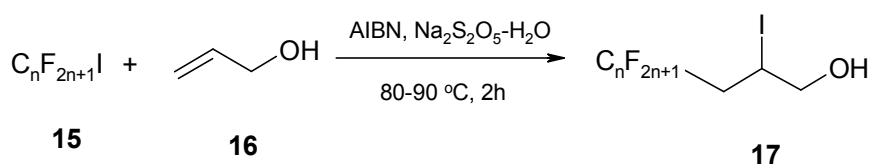
A trimetil-vinilszilán (**12**) a gáz halmazállapotú etén helyettesítésére alkalmazható, így annak perfluoralkil-jodidokkal azobisz(izobutironitril) (AIBN) gyökinitiator jelenlétében vezetett reakciója a **13** fluoros szilán képződését eredményezi, amely azután Bu₄NF/THF hatására egy nem szokványos eliminációs-deszililezési reakcióban perfluoralkil-etént (**14**) ad. Bár az egyszerűbb perfluoralkil-etének (**14**, X=F, n=4,6,8,10) kereskedelembe kapható vegyületek, eljárásunkkal a bonyolultabb származékok szintézise egyszerű laboratóriumi üvegfelszereléssel megvalósítható ([szintézis](#) [⊗] és [függelék](#) [⊗]). Megfigyeltük, hogy **12** helyett a magasabb forráspontú tetrametildivinil-sziloxán (CH₂=CHSiMe₂)₂O is eredményesen használható ([szintézis](#)).¹⁵⁰



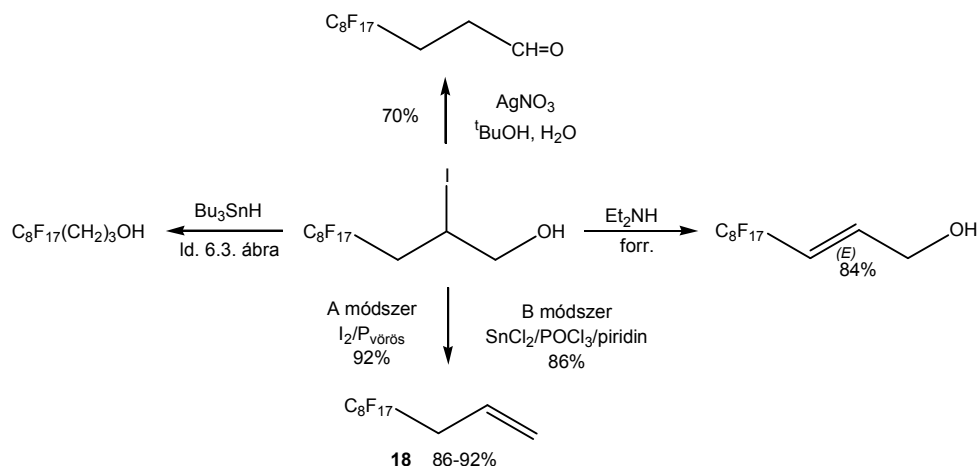
7.1. ábra. [Az \(1-jód-2-perfluoralkil-etil\)trimetilszilán \(**13**\) eliminációs deszililezése](#) [⊗], ¹⁴⁹

7.4. 3-Perfluoralkil-propének¹⁵¹

A perfluoralkil-jodidok (**15**) és az allil-alkohol (**16**) között AIBN iniciátor hatására lejátszódó reakciót Gambaretto publikációja alapján optimalizáltuk, aki egy régebbi szabadalomban leírt eljárást követve ezt az addíciós reakciót vizes Na₂S₂O₅ oldat jelenlétében végezte.¹⁵² A vizes piroszulfid-oldat használata több előnnyel jár, egyrészt kevesebb AIBN iniciátorra van szükség (SO₂ szinergizmus), másrészt a vizes oldat hőkapacitása miatt az exoterm reakció „megszaladása” könnyen elkerülhető több mólos méretben is. Az optimális körülmények között előállított jódhidrinek (**17**, 7.2. ábra) sokoldalúan hasznosíthatóak (ld. 7.3. ábra).



7. 2. ábra. [Optimalizált eljárás fluoros jódhidrinek előállítására](#) [⊗], 153

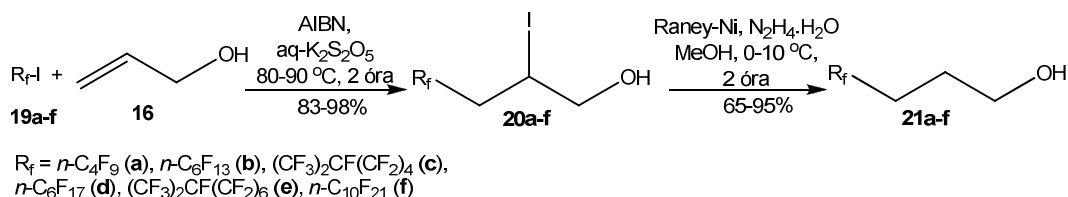


7.3. ábra. A heptadekafluoroktil-jóhidrin átalakításai ([előzetes közlemény](#) [⊗]) 150, 151

Jó termeléssel, nagy tisztaságban sikerült a 3-perfluoralkil-propének előállítása néhány 100 g-os méretben 2-jód-3-perfluoralkil-propanolok vörös foszfor és katalitikus mennyiségű jód hatására (A módszer, 7.3. ábra), vagy az $\text{SnCl}_2/\text{POCl}_3/\text{piridin}$ (B módszer, 7.3. ábra, fluoros-Cornforth-reakció) rendszerben kiváltott dehidroxi-dehalogénezésével ([szintézis/feldolgozás](#) [⊗]). A piridinnel együtt desztilláló olefinek ($\text{R}_{\text{f}}\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) a szedőlombikban külön alsó fázist alkotnak. A felső piridines rétegtől történő elválasztás és híg sósavas mosás után kapott „nyertermék” GC tisztasága nagyobb, mint 99%.

7.5. 3-Perfluoralkil-propanolok¹⁵³

Ezen alkoholok előállítása különösen fontos, mivel felhasználhatóak új fluoros reagensek, reaktánsok, katalizátorok, királis segédanyagok, takarító-gyanták, védőcsoportok stb. szintézisére. Jóllehet, közülük néhány katalógus vegyszer, áruk igazolja optimalizált szintéziseik közzétételének szükségét. Egyenes - és elágazó szénláncú perfluoralkil-jodidok (**19a-f**) és allil-alkohol (**16**) felhasználásával is előállíthatók a címben jelzett primer alkoholok (**21a-f**). Kiváló termeléssel állíthatók elő az előbbi fluoros alkoholok a megfelelő jódhidrinek (**20a-f**) metanolos közegben Raney-Ni katalizátor jelenlétében hidrazin-hidráttal végzett redukciójával (7.4. ábra).¹⁵³



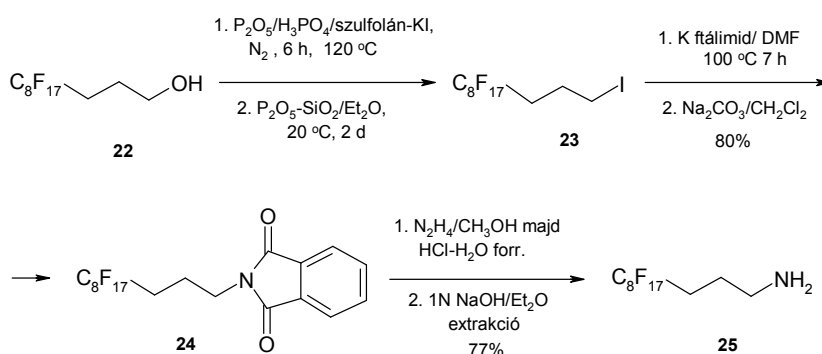
7.4. ábra. 3-Perfluoralkil-propanol szintézisek ([diskusszió](#) [⊗])¹⁵³

7.6. 3- Perfluoralkil-propilaminok

(a) [C₈F₁₇\(CH₂\)₃I és HNR¹R² aminok reakciója](#) ^(*).²⁰ A kiindulási R_{f8}(CH₂)₃I ammonolízisével, illetve ismételt N-alkilezéssel járó aminolízisével előállítottuk a megfelelő aminokat ([R_{f8}(CH₂)₃]_nNH_{3-n}, n=1,2,3; R_{f8}(CH₂)₃NHMe; [R_{f8}(CH₂)₃]₂NMe; R_{f8}(CH₂)₃NMe₂; ahol R_{f8}=F(CF₂)₈). Az aminok fluorofiliasát GC módszerrel határoztuk meg és (0,79±0,07) - (5,3±0,2) értékeket kaptunk.

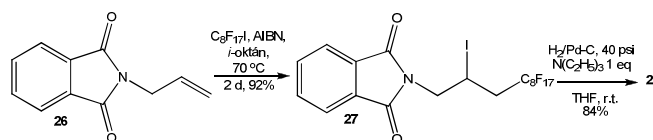
Szlávik Zoltán megfelelően választott modellvegyületekre végzett szisztematikus *ab initio* számításokkal meghatározta azok protonaffinitását a Hartree-Fock és a DFT elmélet alapján. A kapott eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy a beillesztett trimetilén-szpészer [-(CH₂)₃-] hatékonyan csökkenti a perfluorozott-szegmensek elektronvonzó hatását. Valamennyi új szerkezetet egy- és több dimenziós NMR méréssel igazoltunk és a hosszabb perfluoralkil-láncok összes ¹⁹F NMR eltolódását elsőként asszignáltuk.²⁰

(b) [Perfluoroktil-propilamin előállítása Gabriel-szintézissel](#) (ld. *hiperhivatkozás* 421. oldal; ^(*)).¹⁵⁴ Egyszerű eljárást dolgoztunk ki a szintézisben felhasznált nyers 3-perfluoroktil-propil-jodid (**23**) tisztítására, hiszen annak ~5-10% alkohol szennyezőjét desztillációval csak nagyon nehezen lehet eltávolítani. Az előbbi minta éteres oldatát Sicapent® (P₂O₅/SiO₂) hozzáadása után szobahőmérsékleten állni hagytuk, míg egy kivett minta GC elemzése a kiindulási alkohol teljes eltűnését jelezte. A szintézis további lépéseit (**23**→**25**) a hosszabb alifás analógokra leírt módon végeztük (7.5. ábra).



7.5. ábra. Fluorous propil-jodid reaktív tisztítása és N-alkilezési reakciója

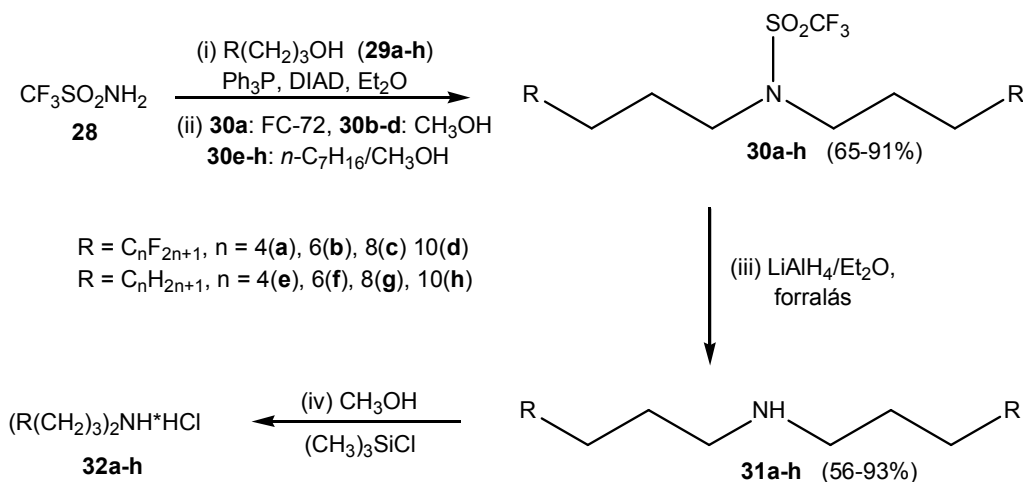
(c) [Az N-allil-ftálamid és n-C₈F₁₇I gyökös reakciójával keletkező **27** addukt hidrogenolízise jó termeléssel vezet az előbbi eljárásban szereplő N-perfluoroktil-propil-ftálamid \(**24**\) képződéséhez, mely a C₈F₁₇\(CH₂\)₃NH₂ alternatív szintézisét teszi lehetővé](#) (7.6. ábra; ^(*)).¹⁵⁵



7.6. ábra. Az N-(2-jód-3-perfluoroktil-propil)-ftálamid (**27**) hatékony előállítása és hidrogenolízise¹⁵⁵

7.7. Új, Mitsunobu módszer fluorofil és lipofil szekunder aminok előállítására¹⁵⁶

Egyszerű eljárást dolgoztunk ki szekunder bisz(perfluoralkil-alkil)- és dialkil-aminok előállítására. A Mitsunobu reakcióval kapcsolatos irodalmi adatok ismeretében feltételeztük, hogy a trifluormetán-szulfonsavamid ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{pK}_{\text{a}1}=6,33$; $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $\text{pK}_{\text{a}}=7,56$) alkalmas prekursora lesz *N,N*-dialkilezett triflamidok előállításának. Ezt a feltételezést jól igazolták kísérleteink. A termékek és a használt reagensek ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$, *i*- $\text{PrO}_2\text{CNHNHCO}_2\text{Pr}$ -i) elkülönítésére egyszerű folyadék-folyadék, illetve szilárd-folyadék elválasztásokat (szűrés) alkalmaztunk (7.7. ábra).



7.7. ábra. Szimmetrikus fluorofil és lipofil 2° aminok előállítása a kétbázisú N-H savas $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ kétszeres Mitsunobu alkilezésével, majd azt követő redukív hasítással (diszkusszió; ☹)

A 7.7. ábrán bemutatott reakciók jó termeléssel vezetnek a megfelelő fluorofil *N,N*-bisz(perfluoralkil-propil)-trifluormetánszulfonsavamid (30a-d), illetve lipofil *N,N*-dialkil-trifluormetánszulfonsavamid (30e-h) származékok képződéséhez. Az utóbbiak könnyen elválaszthatók a poláros *i*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{CNH-NHCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ -i és $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ melléktermékektől, mivel azok jéghideg metanolban is jól oldódnak, míg a fluorofil szulfonamid-származékok FC-72 közegben, a lipofil származékok pedig *n*-heptánban kiválóan oldódnak. A heptán-metanol elegyek fázisszétválását mind a hűtés, mind néhány % víz hozzáadása elősegíti.

7.8. 2-(Nonafluor-*tert*-butiloxi)etil-aminok¹⁵⁷

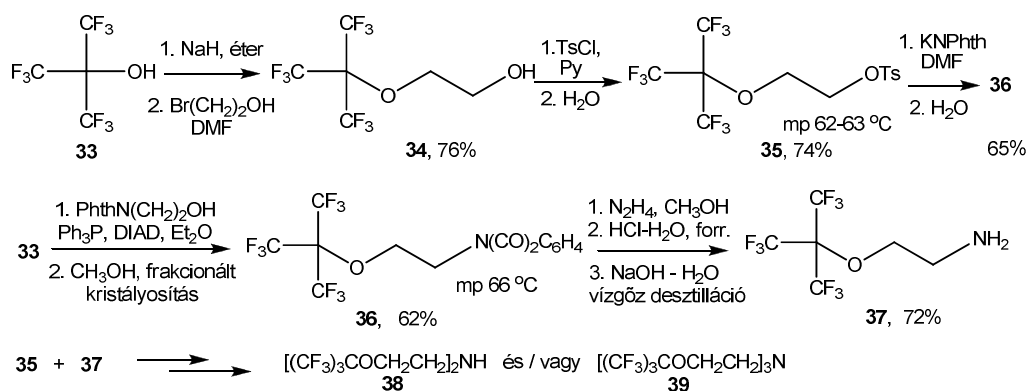
A nonafluor-*tert*-butanol első leírása Pavlik szabadalmi bejelentésében,¹⁵⁸ majd a nyílt irodalomban röviddel ezután Knunyants rövid közleményében szerepel.¹⁵⁹ Ez az alkohol a fluoratomok elektronvonzó tulajdonságának köszönhetően vízben savas kémhatással oldódik, az ecetsavval közel azonos a savi erőssége, alkáli-hidroxidokkal sőt képez. Nátrium-sója $[\text{NaOC}(\text{CF}_3)_3]$ légköri nyomáson bomlás nélkül desztillálható, $\text{fp} = 200^\circ\text{C}$, lehűlve megdermed. A nonafluor-*tert*-butiloxi-csoport különleges szubsztituens, származékai kitűnnek fokozott illékonyágukkal és viszonylag alacsony olvadás, illetve fagyáspontjukkal. Nonafluor-*tert*-butil-alkoholból kiindulva 2-(nonafluor-*tert*-butiloxi)-etil-tozilát reagenst állítottunk elő 65%-os termeléssel.^{150, 157}

A HNR^1R^2 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, CH_3 ; $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$) aminok és az *F*-tozilát reakciója 1°, 2°, és 3° aminokat $[(\text{CF}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2]$ eredményez 20-69% termeléssel. A $[(\text{CF}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_2]_{3-n}\text{NR}_n$ szerkezetű 1°, 2°, és 3° aminok jobb termeléssel állíthatók elő nitrogén mustárok $[(\text{XCH}_2\text{CH}_2)_{3-n}\text{NR}_n]$, $\text{X}=\text{Cl}$, $n=0,1,2$; $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{X}=\text{CH}_3\text{SO}_2$, $n=1$, $\text{R}=\text{CH}_3\text{SO}_2$, vagy a reaktív β -halogén-etilamin*HCl és $\text{NaOC}(\text{CF}_3)_3$ reakciójával (ld. 7.8. ábra és CTRL+kattintás). ☹

A címbeli aminok mozgékony, szintelen folyadékok, melyek vízgőzzel illékonyak. A terjedelmes $(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -csoport meleg 96%-os kénsavnak ellenáll és közel azonos hatékonyságú a fluorosság növelésére, mint a klasszikus *n*-perfluoroktil-csoport.¹⁵⁷

Közleményeink hatására a $(\text{CF}_3)_3\text{C}-\text{O}-$ csoport ismét a figyelem középpontjába került. Prof. Bruce Yu (*University of Maryland*) egy sor új alkalmazást közöl erre az újgenerációs fluorofil-csoportra, elsősorban, mint ^{19}F -MRI vegyületek építőeleme (ld. [14.3.40.](#)[⊗], [14.3.41.](#)[⊗], [14.3.42.](#)[⊗], [14.3.47.](#)[⊗], [14.3.52.](#)[⊗], [160](#), [160SI](#), [161](#), [162](#) és [163](#)). Yu és munkatársai legfrissebb közleményükben aszimmetrikus fluoros dendrimerek hatékony előállításáról és tisztításáról számolnak be, melyekhez ők a divergens fluoros keverék szintézis módszereit alkalmazzák (ld. [14.3.70.](#)[⊗]).¹⁶⁴

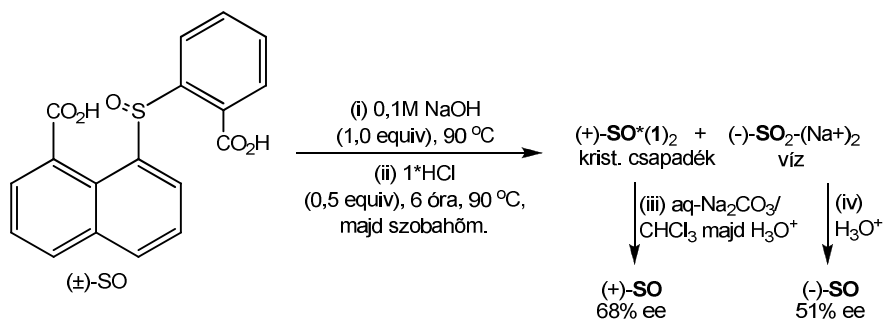
Prof. Curran a fluoros Mitsunobu szintézis második generációs F-DIAD (*t*- $\text{C}_4\text{F}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{F}_9$ -*t*) reagensének előállítására alkalmazta a nonafluor-*t*-butanol reakciójáról leírt korábbi tapasztalatainkat ([diszkusszió](#),[⊗]).¹⁶⁵



7.8. ábra. Újgenerációs fluorofil aminok szekvenciális szintézise ([CTRL+kattintás](#) = [⊗])¹⁵⁷

7.9. Fluoros (S)- és (R)-1-feniletilamin származékok szintézise és alkalmazása nem tradicionális optikai rezolválási eljárásban¹⁶⁶

(S)- és (R)-1-Feniletilamin *N*-alkilezésével annak egy sor fluoros származékát állítottuk elő. Tanulmányoztuk az új, optikailag aktív *N*-perfluoralkil-alkil-subsztituált vegyületek CD spektrumát, oldhatóságát, és rezolváló ágensként történő alkalmazhatóságát (7.9. ábra).



7.9. ábra. Rezolválás fluoros (R)-1-feniletilamin származékkal ([diszkusszió](#) [⊗])
($1^*\text{HCl} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17})\text{CH}_3^*\text{HCl}$)

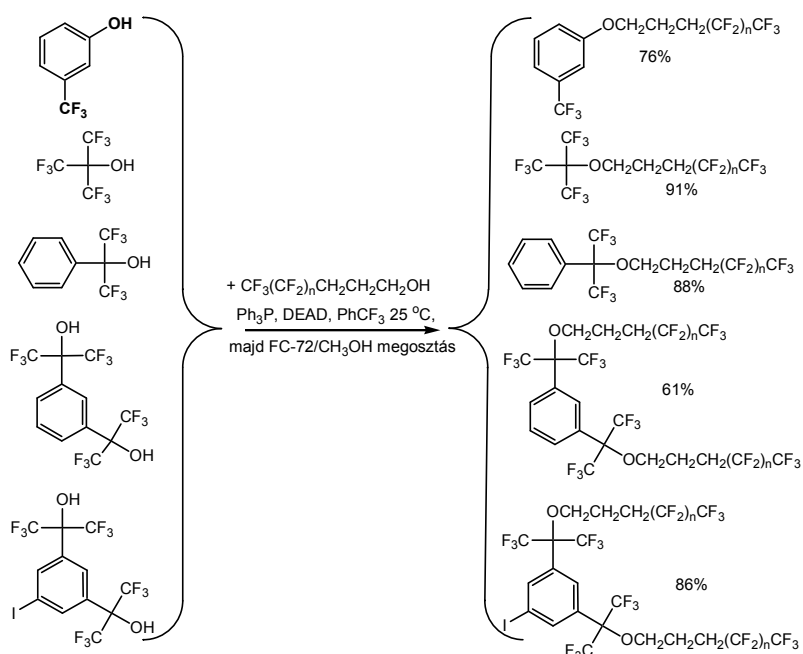
7.10. Fluoros-éterek¹⁶⁷

A fluoros éterek szintézisére vonatkozó első eredményeink a fluoros kétfázisú kémia gyakorlati kérdéseivel foglalkoznak. Ebben a közleményben felhívjuk a figyelmet arra, hogy az egyenes láncú, ún. klasszikus *n*-perfluoralkil-csoportok ($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{n-1}$) mellett szükséges lehet újabb fluoros-lófarkak alkalmazása, melyek között a $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OCH}_2\text{R}_{\text{fn}}$, $-\text{C}(\text{CF}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}_{\text{fn}}$ és $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{\text{fn}}$ szerkezeti elemek fluorosságra gyakorolt hatásait elemezzük. Az utóbbi C-O-C kötéseket tartalmazó egységek kitűnnek flexibilitásukkal, ami alacsonyabb olvadáspont és magasabb fluorosság elérését biztosíthatja azonos fluortartalom mellett (2001, Bordeaux, [előzetes konferencia közlemény](#); [⊗], ¹⁶⁷).

7.10.1. Újgenerációs fluorofil éterek¹⁶⁸

Javaslatot tettünk a fluoros terminológia használatára (pl. fluoros, fluorofil, 1^o, 2^o és 3^o osztályú fluoros lófark) és új módszereket dolgoztunk ki trifluorometil-csoportban gazdag fluorofil éterek előállítására. Behatóan tanulmányoztuk a Williamson-féle éterszintézis és a Mitsunobu reakció alkalmazhatóságát. Megfigyeltük, hogy az utóbbi reakció hozama erősen függ a felhasznált fluoros alkohol szerkezetétől [$\text{R}_{\text{fn}}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $\text{R}_{\text{fn}}=\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{n-1}$, $m = 1, 2, 3$], ami a perfluoralkil-csoportok induktív hatásával értelmezhető.¹⁶⁸

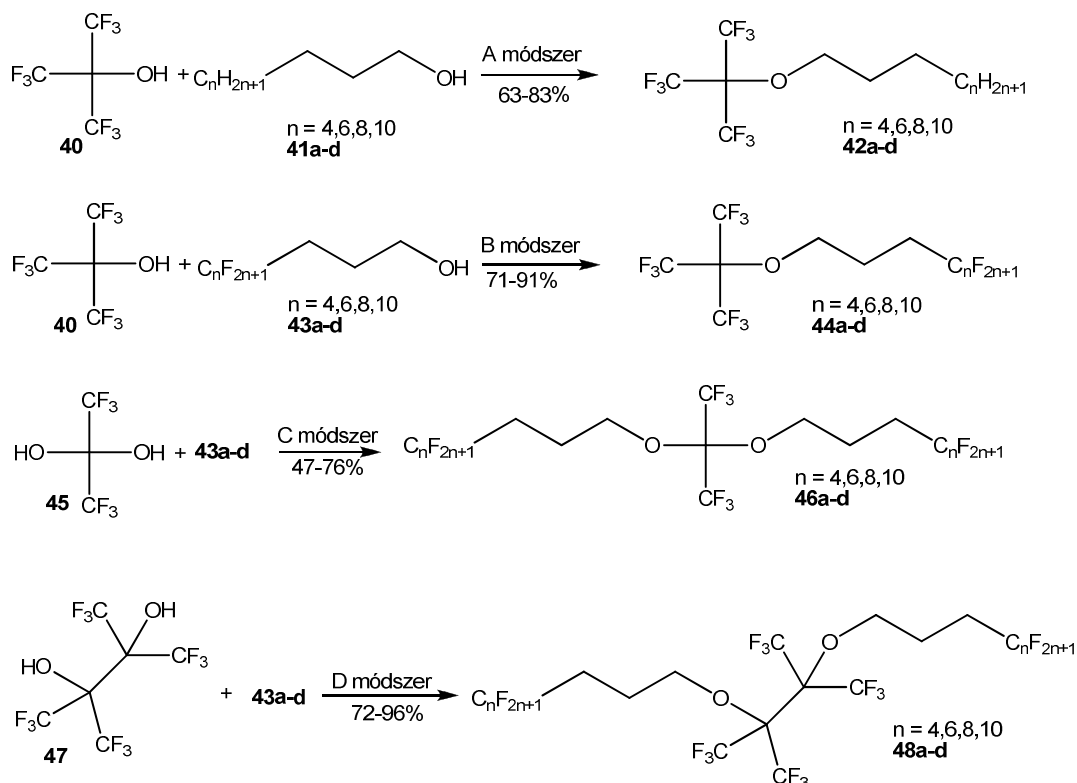
Ez utóbbi hatás tapasztalatunk és korábbi számításaink szerint egy $-(\text{CH}_2)_3$ - beépítésével gyakorlatilag megszüntethető. Később ezért csak az $\text{R}_{\text{fn}}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $m \geq 3$ szerkezetű fluoros alkoholok reaktivitását tanulmányoztuk a Mitsunobu reakció körülményei között. Első munkánkban $m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{Ph}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, és $(\text{CF}_3)_3\text{COH}$ szerepeltek savas komponensként. A $\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{OH}$ és $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ fluoros alkoholok a Mitsunobu reakcióban alkohol komponenseként nem reagáltak, ezért a belőlük levezethető étereket trifluorometánszulfonsav észterek ($\text{R}_{\text{fn}}\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $n=1,7$) felhasználásával állítottuk elő (7.10. ábra; CTRL+kattintás = [⊗]).



7.10. ábra. Éterképzés fluoros alkoholokkal és O-H savas vegyületekkel Mitsunobu-reakcióban (Ld. [Fluoros terminológia és az éterképzési reakciók diszkussziója](#); [⊗])

7.10.2. Példák ideális termék-elkülönítésre: éterek és ketálok Mitsunobu szintézise¹⁶⁹

A perfluor-*tert*-butil-alkohol (**40**), hexafluoraceton-hidrát (**45**) és perfluorpinakol (**47**) és az alifás (**41a-d**) vagy fluoros (**43a-d**) alkoholok kapcsolása jó termeléssel vezetett a homológ lipofil (**42a-d**), illetve fluorofil (**44a-d**, **46a-d**, **48a-d**) származékok képződéséhez (7.11. ábra). A reakcióelegyek feldolgozásakor csak egyszerű fázisválasztásokat alkalmaztunk, melyek az ún. "ideális tisztítás" hatékony módszerei közé tartoznak. A fluoros folyadék-szerves folyadék extrakció, a fluoros szilárd anyag - szerves folyadék szűrés és a vízgőzdesztilláció a termékek és a többi reakciókomponens igen egyszerű elkülönítését tették lehetővé.



7.11. ábra. [Éterek és ketálok Mitsunobu szintézise](#) [ⓧ]

(A: Ph_3P /DIAD-éter, majd vízgőzdesztilláció; B és C: Ph_3P /DIAD-éter, bepárlás, majd FC-72/ CH_3OH extrakció; D: Ph_3P /DIAD-éter, bepárlás, kristályos csapadék/ CH_3OH , szűrés) [ⓧ]

Megfigyeltük, hogy a fluoros éter típusú termékek nagy molekulásúlyuk ellenére is rendkívül illékonyak, melyek GC módszerrel meghatározott fluoros megoszlási hányadosa és a belőle számított specifikus fluorofilítása csak a Hildebrand-paraméter becslésére szolgáló csoportjárulék-rendszer de Wolf által történt finomítása után vált értelmezhetővé.¹⁷⁰ Eredményeink újabb példát adnak arra, hogy a CF_3 -csoportok a leghatékonyabb szerkezeti elemek a "fluorosság" növelésére.

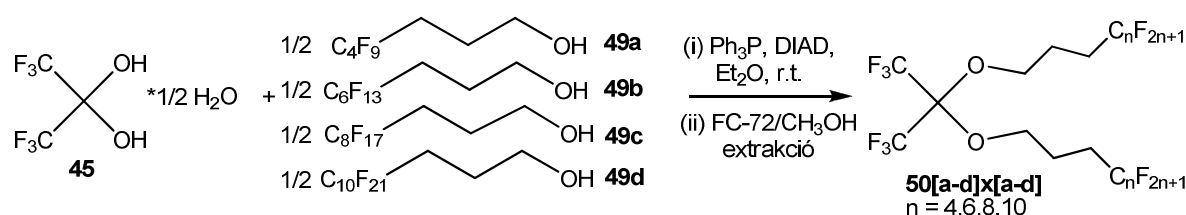
Nemes, Rábai, Szabó és munkatársai 2010-ben a $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, és $(\text{CF}_3)_3\text{COH}$ alkoholokból $(\text{ROCH}_2)_2\text{COSO}_2\text{CH}_3$ típusú alkilezőszereket állítottak elő, melyek hatékonyan alkalmazhatók egy sor fluoros azid, amin, és imidazol-származék szintéziséhez. Ezek a CF_3 -csoportban gazdag vegyületek hozzájárulhatnak egy „zöldebb” fluoros reagenskészlet bevezetéséhez.¹⁷¹

7.10.3. Fluorous ketál keverék szintézise és fluorofilításuk kollektív meghatározása [®], 172

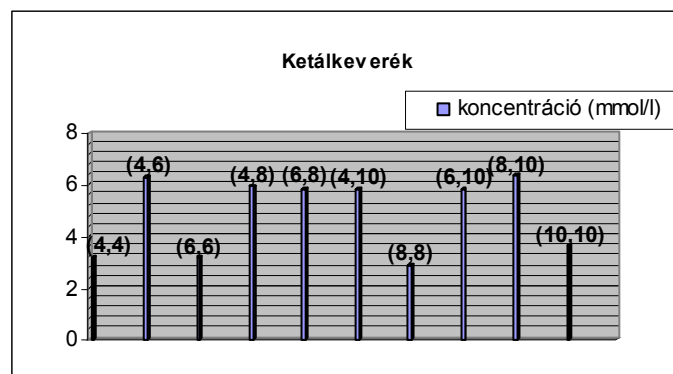
Hexafluoraceton szeszkvihidrát (**45**, 2 mmol) és 3-perfluoralkil-propanolok ($C_nF_{2n+1}(CH_2)_3OH$; **2a-d**: $n=4,6,8,10$; 1 mmol mindegyikből) keverékéből éteres oldatban a klasszikus $Ph_3P/DIAD$ (diizopropil-azodikarboxilát) reagens pár hatására egyidejűleg 10 ketál képződik (**50[a-d]x[a-d]**, 7.12. ábra).

A 10 fluorous ketál keverékét a társtermékektől fluorous extrakcióval választottuk el (FC-72/ CH_3OH). A keverék összetételét GC elemzéssel határoztuk meg, és ez a statisztikai modell alapján levezetett arányokkal összhangban volt; a diagonális kombinációk feleakkora valószínűséggel képződtek, mint a nemdiagonális változatok (7.13. ábra).

A keveréket alkotó fluorous ketálók egyedi megoszlási hányadosát és GC retenciós idejét is meghatároztuk, majd ábráztuk ezek fluorous izotermáját (f_{spec} vs. δ_i).



7.12. ábra. Tíz fluorous ketál szintézise egy csapásra ($n=4,6,8,10$)



7.13. ábra. A diagonális elemek (4,4; 6,6; 8,8; és 10,10) fele akkora valószínűséggel képződtek, mint a többiek

8.1. [Perfluoréterek és perfluortrialkilaminok koordinatív tulajdonságai](#) [®], 173

Bár amin és étercsoportot tartalmazó perfluorozott oldószereket széles körben és számos területen alkalmaznak, e komponensek koordinációs tulajdonságai alig ismertek. Általánosan elfogadott az a vélemény, hogy a perfluorozott szerkezeti részek erős elektronszívó hatására meglehetősen inertté válnak a perfluorozott láncban elhelyezkedő éter, és amin funkciós csoportok. Jelen közlemény szervesetlen monokationok és perfluortripentilamin (*F-amin*), vagy 2*H*-perfluor-5,8,11-trimetil-3,6,9,12-tetraoxapentadekán (*F-éter*) között fellépő kölcsönhatásokról számol be, amelyeket fluoros folyadékmembránban *tetrakis*-[3,5-bisz(perfluorhexil)fenil]-boráttal aktivált kation-szelektív elektród segítségével határoztak meg.

Az *F-amin* esetében nem megy végbe mérhető asszociáció egyetlen vizsgált kationnal sem, ennek formális pK_a értéke bizonyíthatóan kisebb, mint -0,5. Ez az eredmény összhangban van az *F-amin* molekulájának térszerkezetével, ami a nitrogén centrum körül közel sík geometriájú, ahogyan azt a DFT számítások is igazolták. Az *F-éter* csak igen gyenge kölcsönhatást mutat nátrium- és lítium-kationokkal szemben. Az előbbi komplexek formális asszociációs konstansa 2,3 és 1,5 M⁻¹ 1:1 kation-oldószermolekula összetétel feltételezve. Ezek az eredmények ellentétben vannak azzal a korábbi feltételezéssel, hogy az ilyen típusú vegyületek valószínűleg nem mutatnak Lewis-bázis tulajdonságot. A fluoros oldószerek szélsőségesen alacsony polaritása együtt jár ezek nagyfokú ionpár képződést elősegítő hatásával, ezért olyan *fluorofil elektrolit* sók előállítását kellett megvalósítanunk, melyekben mind a kationok, mind az anionok perfluoralkil-csoportokat viselnek. Az előállított fluorofil elektrolit só tiszta formájában egy ionos folyadék, melynek üveges átmeneti hőmérséklete, $T_g = -18,5^\circ\text{C}$ értékű. Érdekes, hogy ennek a sónak a moláris vezetőképessége igen meredeken emelkedik a nagyobb koncentráció tartományban, ami különösen hatékony fluoros elektrolittá teszi.

8.2. [Fluorofil ionofor vegyületek potenciometriás pH meghatározáshoz](#) [®], 174

Az ionhordozót tartalmazó szenzor membránok nagyobb szelektivitást és szélesebb mérési tartományt mutatnak, amennyiben előállításukhoz nem koordináló mátrixokat használunk. Figyelembe véve azt a tényt, hogy a fluoros fázisok képezik a legkevésbé poláros és polarizálható folyadék fázisokat, egy fluoros fázist használtunk ebben a munkában membránmátrixként egy sor ionofor alapú szenzor összeállításához, hogy ezzel feltárható legyen a szelektivitás végső határa. Olyan fluoros pH elektród membránokat állítottunk elő, melyeknek összetevői a következők: perfluorperhidrofenantrén, nátrium *tetrakis*-[3,5-bisz(perfluorhexil)-fenil]-borát, és egy a négy fluorofil H⁺-szelektív ionofor közül. Mindegyik ionofor magasan fluorozott trialkil-amin, három elektronvonzó perfluoralkil-csoporttal molekulánként, melyeket különböző hosszúságú alkilén-láncok választanak el a központi nitrogén atomtól: $\{[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7(\text{CH}_2)_3]_2[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{CH}_2]\text{N}$, $[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7(\text{CH}_2)_3]_2[\text{CF}_3\text{CH}_2]\text{N}$, $[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7(\text{CH}_2)_3]_3\text{N}$, és $[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7(\text{CH}_2)_5]_3\text{N}\}$. Az előbbi ionofor vegyületek fluoros mátrixban mutatott pK_a értékei $15,4 \pm 0,3$ tartományban vannak, míg a megfelelő elektródok logaritmikus szelektivitási tényezői H⁺/K⁺ összehasonlításban kisebbek, mint -12,8. A tapasztalt pK_a és a szelektivitási értékek a várakozásnak megfelelő irányvonalat követik, melyet elsősorban a szigetelő $-(\text{CH}_2)_n-$ láncok hossza határoz meg.

Ezek az elektródok az első fluoros ionofor alapú szenzorok, melyeket az irodalomban leírtak. A molekulánként 3×5 metilén-csoportot tartalmazó fluoros amin $\{[\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7(\text{CH}_2)_5]_3\text{N}\}$ felhasználásával készített szenzorok szelektivitása nemcsak nagyobb, mint az analóg nemfluoros membránt tartalmazóké, hanem azonos nagyságú, mint az irodalomban leírt, eddigi legjobb ionofor-alapú pH szenzoroké.

8.3. Fluoros polimer membránok ionofor-alapú ionszelektív potenciometriához: Mennyire inert a Teflon AF? ^{⊗, 175}

A fluoros közegek a legkisebb polaritású és legkevésbé polarizálható ismert kondenzált fázisokat alkotják. Használatuk membrán komponensként jelentősen megnövelte az ion-szelektív elektródok szelektivitását és ellenállóképességét. Jelen kutatásban egy amorf fluoros polimer ion-szelektív elektród membrán szerkezeti anyagaként történő alkalmazásáról elsőként számolunk be.

Olyan fluoros membránokon alapuló elektródokat készítettünk pH meghatározásokhoz, melyekben a fluoros polimer mátrix szerepét poli[4,5-difluor-2,2-bisz(trifluorometil)-1,3-dioxol]-co-poli(tetrafluoretilén) (87% dioxol-monomer; röviden *Teflon AF2400*) tölti be; míg lágyítószerként egy lineáris perfluoroligoéter szerepel, továbbá nátrium *tetrakis*[3,5-bisz(perfluorhexil)fenil]borát az ionforrás és a *bisz*[(perfluoroktil)propil]-2,2,2-trifluoretilamin pedig a H⁺-ionofor.

Mindegyik elektród kiváló potenciometriás szelektivitást mutat, széles pH tartományban az elektród válasza a Nernst-egyenletet követi, kiemelkedő mechanikai stabilitást mutat és megtartja szelektivitását akár 4 héten át is. Alacsony ionofor koncentráció esetén a polimer is befolyásolja az érzékenységet, különösen akkor, ha annak koncentrációja a 15% értéket meghaladja. Továbbá a membrán ellenállása erősen megnőtt magasabb polimer koncentrációk mellett, ezt a jelenséget már nem lehetett a *Mackie-Meares diffúziós* modellel értelmezni.

Azt tapasztaltuk, hogy a szelektivitás és ellenállás értékek a polimer koncentrációjától is függenek, aminek az a magyarázata, hogy a Teflon AF2400 polimer egy funkciós csoportot is tartalmaz, pontosan 854 monomer egységenként egyet. Fluoros környezetben ez a membránhoz kapcsolódó funkciós csoport képes reagálni az Na⁺, K⁺, Ca²⁺ kationokkal és a nem protonált ionofor bázissal, a megfelelő kötési állandók 103,5, 101,8, 106,8, és 104,4 M⁻¹ értékeket mutatnak. Potenciometrikus és spektroszkópai adatok azt mutatják, hogy ezek a funkciós csoportok COOH csoportok, melyek a polimerben eredetileg jelen lévő karbonsav-fluorid [C(=O)F] csoportok hidrolízisével képződtek. Magasabb ionofor koncentrációk alkalmazása gyakorlatilag teljesen megszünteti a COOH csoportoknak ezt a nem kívánt hatását. Egy másik lehetőség az, hogy a C(=O)F csoportokat kémiai reakcióval eltávolítjuk, vagy éppen ezeket a reaktív csoportokat használjuk ki újabb funkciós csoportok bevitelére.

9. MOLEKULASZERKEZET ÉS FIZIKAI TULAJDONSÁGOK

9.1. Olvadáspont

A molekulaszerkezet és az olvadáspont kapcsolata nyilvánvaló, bár ez nehezen foglалható könnyen érthető mondatokba. Első közelítésben a tapasztalatra kell hagyatkoznunk, majd modern termodinamikai elméletek alapján történő előrejelzéseket kell értékelnünk. *Fluoros vegyületek esetén a perfluoralkil-lánc elágazása, illetve O, vagy N heteroatom tartalma és az egész molekula fokozódó deszimmetrizálása az olvadáspont/fagyáspont csökkenését eredményezi (ld. 645. oldal; 1. ábra; [⊗]).¹⁶⁹*

9.2. Oldhatóság

Az oldhatóság megismerése a preparatív kémikus nélkülözhetetlen segítője. Sokkal könnyebb olyan vegyületeket kezelni (izolálni), melyeknek fontosabb fizikai tulajdonságait ismerjük. A tapasztalat és a fizikai-kémiai modellekből levonható kvalitatív következtetések itt is jól hasznosíthatóak. A jelenségeket a tömbfázisban fellépő intermolekuláris kölcsönhatások irányítják, melyeket legjobban termodinamikai módszerekkel lehet leírni.¹⁷⁰

Rokon vegyületek között az alacsonyabb olvadáspontú gyakran jobban oldódik a vizsgált oldószerben. Az olvadáspont és más makroszkopikus paraméterek oldhatóságra gyakorolt kvantitatív hatásait de Wolf és munkatársai [közlik a Ref ¹²⁹ lábjegyzetében, részletes elemzés nélkül.](#) [⊗]

(8) According to the MOD Theory, the solubility ($\ln \Phi_b$) can be obtained from

$$\ln \Phi_b = A + B + D + F + O + OH$$

where the terms F , O , and OH are not relevant for fluoruous biphasic systems and

$$A = (\Delta H_m/R)(1/T - 1/T_m) + (\Delta H_{trans}/R)(1/T - 1/T_{trans})$$

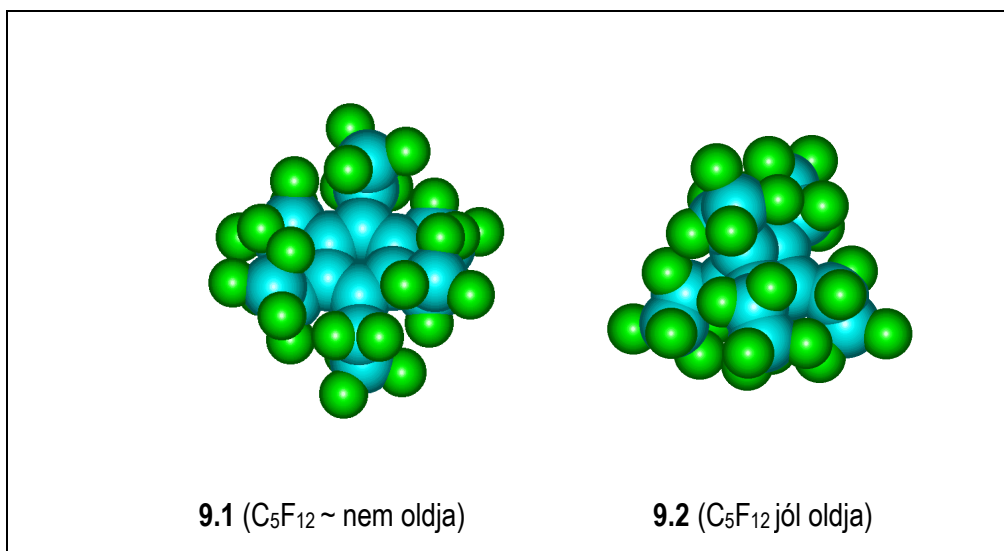
$$B = 0.5\Phi_s(V_b/V_s - 1) + 0.5 \ln(\Phi_b + \Phi_s V_b/V_s)$$

$$D = (\Phi_s^2 V_b/RT)(\delta'_b - \delta'_s)$$

Here, Φ_b and Φ_s are the volume fractions of the solute and the solvent, respectively, ΔH_m and ΔH_{trans} are the enthalpies of melting or other phase transitions, and T_m and T_{trans} are the corresponding melting or phase transition temperatures

Az előbbi inzer szemrevételezésből kiderül, hogy az oldhatóságot többek között befolyásolja az oldószer és az oldandó anyag mibenléte, azok hasonlósága (amit kohéziós paraméterük értéke jelez: $\delta_b \sim \delta_s$), a hőmérséklet, az olvadáspont, a moltérfogat és az olvadási és más fázisátmenetek entalpia értéke.

Az előbbieket illusztrálására szolgál a perfluoralkil-szubsztituált benzol vegyértékizomerek, nevezetesen a *hexakis(pentafluoretil)benzol* (9.1) és a *hexakis(pentafluoretil)prizmán* (9.2) oldhatósága C_5F_{12} oldószerben. Ez a példa jól bizonyítja azt a tényt, hogy az aromás π -elektronrendszer jóval erősebb intermolekuláris vonzó kölcsönhatások kialakulását teszi lehetővé, mint a vele izomer policiklusos cikloalkán-származék (9.1. ábra).^{176, 177}

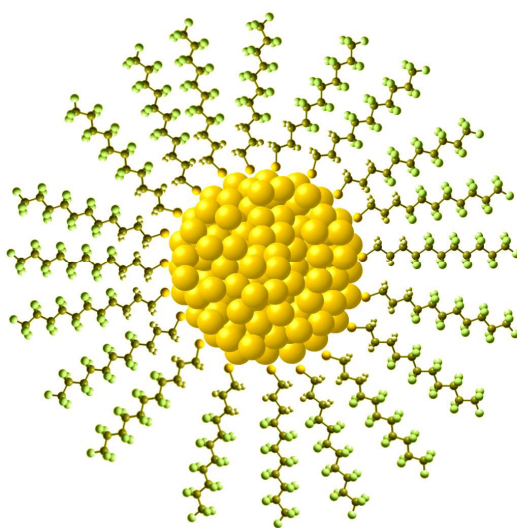


9.1. ábra. Az izomer *F*-benzol és *F*-prizmán energiaminimumban lévő konformerei és *F*-pentán oldhatósága (Szlávik Zoltán, 2001, MM+ módszerrel számított konformerek)

Egy egészen friss példa igazolja, hogy egy buckminsterfullerén alapú szupramolekuláris képződmény (fluoros vezikulum) is vízoldhatóvá tehető, ha annak felszíne hidrofil. Sajnálatos, hogy [a szerzők a vezikulum modelljét hibásan adták meg](#),[⊗] ui. annak külső és belső felszíne így magasabb energiájú lenne, mint fordított esetben, amikor a *perfluorakil-láncok* a vizes fázistól elszigetelve tartózkodnak.¹⁷⁸

9.3. Fluoros arany nanoklaszterek szintézise^{5, 179}

Előzetes közleményekben számoltunk be különböző fluoros merkaptán monoréteggel stabilizált arany nanorészecskék szintéziséről (2003,^{179a,b} 2004,⁵ 2007¹⁸⁰)[⊗] és néhány [felszíni ligandum-cserélődési reakciójáról](#). Ezek a kísérleti eredmények bizonyítják azt a korábbi intuitív feltételezésünket, hogy meglehetősen nagy mőtérfogató képződmények is fluorokarbon oldhatóvá tehetőek (ld. ['Where to winter?' \[=Hol telelnek?\] című játék](#)⁵ és [videó 2003](#)[⊗]), ha ezek felszínét önszerveződő *fluoros* monoréteg borítja (Szíjjártó Csongor, PhD értekezés, 2008[⊗]).¹⁸¹



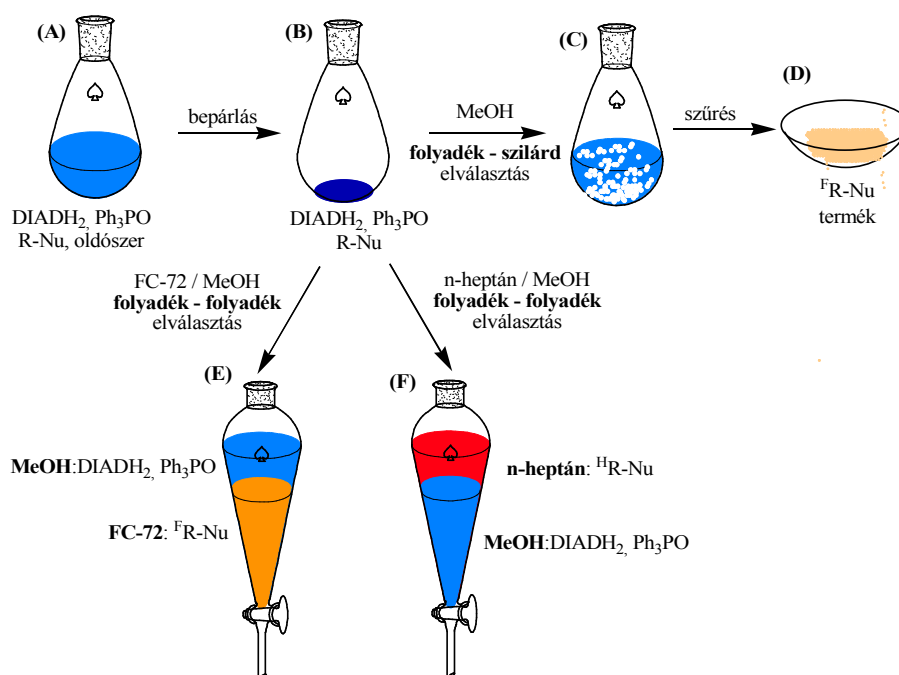
9.2 ábra. Egy $[Au_n](HSCH_2CH_2CH_2R_{f8})_m$ nanorészecske egyszerűsített modellje (Szíjjártó Csongor, PhD értekezés, 2008)

10. HATÉKONY ELVÁLASZTÁSI MŰVELETEK

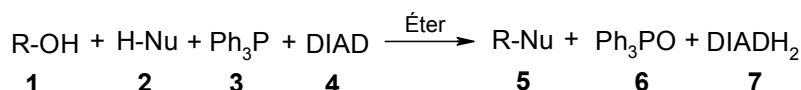
10.1. Fluoros folyadék-folyadék extrakció¹⁵⁶

A reakciók feldolgozására olyan módszereket alkalmaztunk, melyek a fluoros vagy lipofil termékeket és a használt szerves reagenseket eltérő fázisokban dúsítják (10.1. ábra). A reakció végeztével (1+2+3+4 → 5+6+7) az (A) körtelombik a termék (5, R-Nu) és a két melléktermék (6, Ph₃PO és 7, DIADH₂) oldatát tartalmazta. A feldolgozás első lépésében az oldószer lepárolása után gyakran ragacsos, néha pedig szilárd kristályos keverék marad vissza (B). A terméket mindig kristályként próbáltuk elkülöníteni, ezért előbb metanolt öntöttünk a keverékre. Mint ismeretes, ez nagyon jól oldja a melléktermékeket (6, 7) míg fluoros terméket (5) nem. Amikor kristályok kiválását tapasztaltuk (C), akkor azokat leszűrtük, hideg metanollal mostuk és így a fluoros terméket általában hófehér, tiszta kristályok alakjában kaptuk meg (D). Abban az esetben, ha még hűtés után sem tapasztaltunk kristálykiválást, akkor extrakciót alkalmaztunk a folyadék halmazállapotú fluoros termék kinyerésére. Itt a várakozásnak megfelelően az alsó fluoros fázis (FC-72) a fluoros terméket (F-5), míg a felső metanolos fázis a poláros melléktermékeket (6, 7) tartalmazta (E). A fázisok elválasztása után a fluoros oldószer (pl. FC-72) lepárlásával gyakran kaptunk tiszta terméket (GC≥98%). A folyékony halmazállapotú és lipofil N,N-dialkil-trifluorometán-szulfonamidokat (CF₃SO₂N[C_nH_{2n+1}]₂, n=7,9,11,13) viszont n-heptán/ metanol folyadék-folyadék extrakció felső fázisából frakcionált desztillációval különítettük el (F).

A folyékony fázisok jeges hűtése, vagy a metanolos fázis néhány csepp víz hozzáadásával történő hangolása a folyadék-folyadék extrakció hatékonyságát jelentősen növeli a fluoros termékek javára.



10.1. ábra. Fluoros és lipofil Mitsunobu reakció termékek ideális elkülönítése



Az oldószerhangolás mind empirikus, mind fizikai-kémiai alapon érdekes és jól követhető esemény. Ennek gyakorlati haszna jelentős, hiszen a rendelkezésünkre álló nem elegyedő oldószer-párok alkalmazási hatékonyságát jelentősen növeli.

Chu, Yua és Curran 2007-ben beszámoltak kvalitatív megfigyeléseikről, 60 fluoros és szerves oldószerpár keveredési próbáit elvégezve, több hidrofluoréter (ld. HFE-sorozat, 14. oldal) oldószeren alapuló kétfázisú rendszert azonosítottak. A HFE-sorozatba tartozó, valójában fluoros-organikus amfifil tulajdonságú vegyületek jó [környezetpolitika](#)[®] háttérrel rendelkeznek, használatuk fokozódik kedvező EPA (USA) besorolásuknak köszönhetően. A kísérleti adatok elemzése több kvalitatív szabály megfogalmazásához vezetett, melyek alkalmazása a kétfázisú katalízis és az extrakció során különösen előnyös lehet a hagyományos megoldásokhoz képest.¹⁸²

10.2. Vízgőzdesztilláció

Modern preparatív laboratóriumokban gyakran alkalmazzák a kromatográfia különböző változatait termékek izolálására és tisztítására, többnyire néhány gramm terméket eredményező szintézisekben. Ezek a biztosan működő módszerek méretnövelés esetén több feladat megoldását kívánják, hogy a kisebb méretű preparátumoknál tapasztalt eredményeket reprodukálni lehessen.

A vízgőzdesztilláció nem tartozik a rutinszerű elválasztási eljárások közé egyetemi és akadémiai laboratóriumokban. Mindamellett ez egy igen hatékony elválasztási művelet. Számos fluoros és fluorofil vegyületünk vízgőzzel illékony viszonylag magas molekula tömege ellenére is, így ezek elkülönítésekor a vízgőzdesztillációt találtuk a leghatékonyabb megoldásnak. Vízgőzzel illékonyak az alkil-perfluor-(*terc*-butil)-éter $\{(\text{CF}_3)_3\text{COC}_n\text{H}_{2n+1}\}$, 3-(perfluoralkil)-propil-perfluor-(*terc*-butil)-éter $\{(\text{CF}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_n\}$, típusú fluoros éterek (ld. 7.11. ábra, A-módszer).¹⁶⁹

10.3. Fluoros desztilláció

Több esetben a fluoros vegyületek olyan fizikai tulajdonságait is tanulmányoztuk, mint a gőznyomás, melyek újabb elválasztási módszerek kidolgozására adtak lehetőséget. Azt tapasztaltuk, hogy a csaknem elfeledett vízgőz-desztilláció igen hatékony módszer fluorofil vegyületek és más reakció-komponensek elválasztására.¹⁸³

A víznél magasabb forráspontú és a fluoros komponensekkel azok forráspontjához közeli hőmérsékleten sem elegyedő oldószerek alkalmazásával, ún. oldószergőz-desztilláció játszódik le. A vízgőz szerepét itt a szerves oldószer, például piridin vagy etilén-glikol tölti be. A módszer alkalmazásával két folyékony fázisra szételegyedő elegy gyűlik össze a szedőlombokban. [Piridin-desztillációt alkalmaztunk a 3-perfluoralkil-propén homológok szilárd-folyadék heterogén reakcióelegyeiből történő egyszerű kinyerésére.](#)[®] Az elkülönített alsó fluoros fázis vizes, majd 5% sósavas mosása és szárítása (Na_2SO_4) analitikailag tiszta terméket eredményez.¹⁵¹

10.4. Fluoros kristályosítás

Egy vegyület kristályos megjelenése (a preparatív kémikus számára) csodálatos ajándék. A kristályosítás sok türelmet és intuíciót kívánó művelet. Szobahőmérsékleten folyékony fluoros vegyületek esetén fagyasztással (mélyhűtéssel) előidézhető ez a rendkívüli tisztító hatékonysággal rendelkező folyamat. Ha sikerül, tapasztalataim szerint az elválasztás (tisztítás) eredményessége mindig felülmúlja az egyszerű desztilláció elválasztási hatékonyságát, de még az optimalizált kromatográfiáét is. Könnyen juthatunk az első oltókristályhoz, ha a hűtési/melegítési ciklust egy órán belül legalább tizenkétszer megismételjük. Ez a türelmetlenség látszatát keltő technika a gócképződés iniciálásához szükséges, melyet Jaques optikai rezolválásokhoz ajánl.¹⁸⁴

11. A PERFLUORALKIL-LÁNCOK KÖRNYEZETI HATÁSA

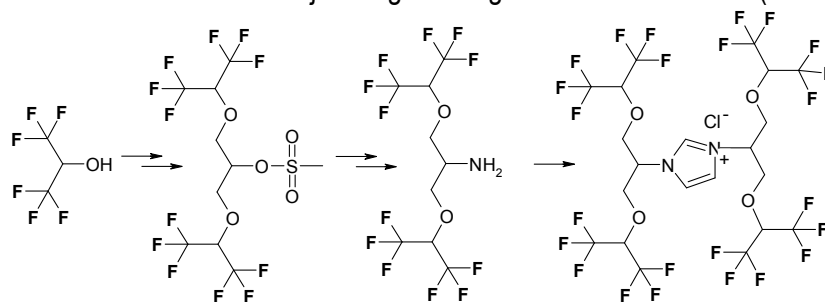
A PFOA és PFOS káros környezeti hatásainak^{3*} ismeretében Horváth 2005-ben elhangzott ISoFT'05 konferencia előadásában felhívta a figyelmet arra, hogy fluoros kémia tervezési szakaszában váltás szükséges ahhoz, hogy kizárjuk annak lehetőségét, hogy a PFOA és PFOS fluoros vegyületek oxidatív lebomlása következtében jusson a környezetbe.¹⁸⁵

„A fluoros kétfázisú kémia a termékek, és reagensek vagy katalizátorok hatékony elválasztására szolgál. Ebben a technológiában a különböző hosszúságú perfluoralkil-csoportok kulcsszerepet töltenek be a fluoros reagensek és katalizátorok felépítésében, melyekből, ha megfelelő számú kapcsolódik a reagens vagy katalizátor molekulához, akkor hatékony termék elkülönítést tesznek lehetővé. Rendes körülmények mellett a fluoros rendszerek a laboratóriumi, vagy üzemi készülékekben tartózkodnak, alacsony szintű termékfázisba történő átjutásuk, vagy üzemzavar által történő elszabadulásuk környezeti problémákat okozhat. Abban az esetben, ha ilyen katalizátor vagy reagens molekulák a környezetbe kerülnek, a nemfluorozott szerkezeti elemeik oxidálódása perfluoralkán-karbonsavak képződéséhez vezethet. Néhány ilyen karbonsav kedvezőtlen biológiai és környezeti hatással bír. Bioakkumulációjuk megakadályozásának egyik lehetősége az, hogy a fázispreferenciát meghatározó fluoros lófarkakat rövidebb (C1-4), vagy hosszabb (C10+) homológjaikkal helyettesítjük. A hosszabbak feltehetően jó termék elkülönítést biztosítanak, de jelentősen növelik a molekula tömegét. Elképzelhető, hogy a rövidebb és hosszabb fluoros lófarkak együttes alkalmazása kifizetődő megoldást jelent a módosított fázistulajdonságú reagensek és katalizátorok szempontjából. Oxigén, és nitrogén atomok fluoros láncba történő beépítése olyan tervezési stratégiaként szolgálhat, mely az elválasztási hatékonyságot és a biológiai hatást egyidejűleg befolyásolni képes.”¹⁸⁵

Ezt a stratégiát elsőként alkalmazták Horváth, Vlád és munkatársai a fluoros foszfánok előállítására kidolgozott két új moduláris szintetikus eljárásukban.^{131, 132}

Ugyanitt (ISoFT'05) Rábai felhívta a figyelmet arra, hogy újabb modellvegyületeik kísérletileg meghatározott fluoros megoszlási hányadosai (=fluorofilítási adatai) azt mutatják, hogy a CF₃-csoport a leghatékonyabb építőelem a fluorofilítási növelésére.¹⁸⁶ Ezek az eredményeik teljes összhangban vannak a fluorofilítást leíró modelljükben eredő korábbi előrejelzéseikkel.¹⁶⁹

Szabó Dénes és munkatársai 2010 decemberében egy sor trifluorometil-csoportban gazdag vegyület szintéziséről és fizikai-kémiai tulajdonságaik vizsgálatáról számoltak be (11. 1. ábra).¹⁷¹



11.1. ábra. [Trifluorometil-csoportban gazdag fluoros imidazolium-sók felépítési vázlata](#) ®

A perfluoralkán, perfluordialkiléter és perfluortrialkilamin típusú oldószerek környezetbe jutása ezek hosszú felezési ideje miatt okozhat problémákat. Az értekezés több helyen foglalkozik ezzel a kérdéskörrel, melynek egyik lehetséges megoldása az, hogy könnyebben lebomló és/vagy kedvezőbb toxikológiai profilú oldószerekkel helyettesítjük az előbbieket.^{40, 53}

^{3*} PFOS = CF₃(CF₂)₇SO₃H (perfluorooktánszulfonsav); PFOA = CF₃(CF₂)₆CO₂H (perfluorooktánsav)

12. A FLUOROUS KÉMIA JÖVŐJE?

A vonatkozó szakirodalom és a legfrissebb konferencia közlemények azt igazolják, hogy a fluorkémiaán belül a *fluoros kétfázisú rendszerek* koncepció megszületésével elkezdődött kutatási aktivitás közel két évtizede töretlen. Ennek eredménye az, hogy az indulásakor meglepőnek számító új tudományos megközelítés (=paradigma) mára sokak által használt eszközzé vált.

Az elmúlt időszak vonatkozó közleményeiben nyomon követhető a tématerület terminológiájának megszületése, fejlődése, változása és letisztulása. Ebben a folyamatban több új elnevezés született. Az angol nyelven definiált „[fluorous biphasic chemistry](#)” kifejezés orosz átírására szolgáló „[неионогенная двухфазная фторная химия](#)” megnevezés V. N. Mitkin professzorral (Orosz Tudományos Akadémia, Szibériai Tagozat, Szervetlen Kémiai Intézet, Novoszibirszk, 2003) történt levelezéseim eredménye; míg a magyar szaknyelvben mára elterjedt „*fluoros kétfázisú kémia*” kifejezést az első megjelent „[fluorous](#)” cikk szerzői Horváth és Rábai vezették be 1995-ben.¹⁸⁷

Míg a magyar *fluoros* kifejezés kémiai jelentése világos, addig angol nyelvterületen ugyanez a (=fluoros, mint a fluoro többes száma) hangsor 2005-től a *fluorozott alkil-csoportot viselő szerves vegyületek környezeti hatását* vizsgáló kutatók első világkonferenciáját is **jelenti** (12. 1 táblázat).¹⁸⁸

12.1. táblázat. *FLUOROS, An International Symposium on Fluorinated Alkyl Organics in the Environment, August 18-20, 2005, Toronto, Canada* ^{3*}

„The mandate of Fluoros was to be broad with respect to fluorinated alkyl organic chemicals and highlight research into fluorinated pesticides, pharmaceuticals, and industrial and consumer materials. Given the significant interest in PFOS and PFOA by regulators and the public at large, it is not surprising that almost the entire suite of submitted presentations revolves around these and associated materials. The questions regarding the widespread nature, high biological concentrations, sources, mechanisms of movement, environmental processing and toxic modes of action of these compounds are at the forefront of research and regulatory agendas worldwide. It is my hope and conviction that Fluoros will make a significant contribution to enhancing our understanding of these issues and promote the activities necessary to solve the environmental problems linked with the use of these materials.”

Scott Mabury
[Fluoros Chair](#)

A fluoros kémia jövőjével kapcsolatosan nehéz lenne tudományos prognózist adni, hiszen a perfluoralkánok és rokon vegyületek használatának engedélyezését ma már környezetpolitikai kérdések/döntések is befolyásolhatják. A perfluoroalkán típusú vegyületek nem mérgezőek és kémiaiilag ellenálló, rendkívül stabilis vegyületek. Az illékony változatok GWP (*Global Warming Potential*, = összesített üvegházhatás tényező, ld. Ref.^{[180, [lecture .ppt 6. ábra](#), ☒]}) értéke jóval nagyobb, mint a széndioxidé, ezért különös figyelemet kell fordítani arra, hogy ezek ne juthassanak a környezetbe. Ennek egyik megoldása a technológiai fegyelem növelése. Egy másik lehetőség az, hogy az illékony perfluoralkánokat azok magasabb forráspontú homológjaira cserélik az adott technológiákban, vagy ha a cserével járó viszkozitás növekedés nem fogadható el, akkor hexafluorpropénoxid (HFPO) alapú perfluoroligoéter típusú folyadékokat alkalmaznak. Erre a megoldásra elegáns példa a Noguchi Intézetben újabban kifejlesztett folyamatos üzemű fluoros fázisú észteresítési technológia ([Hoshi és Yoshida, 2009](#)).

A 2000-es évek elején, több helyszínen tragikus haláleseteket jegyeztek fel, melyek azonos szeriájú vérdializáló készülékekhez köthetők. Ez az eseménysorozat [fluorokarbon szindróma](#) néven jelent meg a patológiai folyóiratokban. A halálestek kivizsgálására alakult európai szakértői testület megállapította, hogy ezekért a vérdializáló készülékekben maradt tesztfolyadék, a perfluorheptán felelős. A médiában megjelenő híryanagok hatására a kémiában kevésbé jártas személyek olyan emlékképet alakíthatnak ki, hogy a *fluorokarbonok*, vagy a *fluorral* kezdődő nevű anyagok halálos veszélyt jelentenek. Ha elolvassuk a fenti szakértői jelentést, kiderül, hogy a C₇F₁₆ összegképletű (perfluoralkán- vagy más néven fluorokarbon típusú) tesztanyag a véráramba kerülve az emberi test hőmérsékletén mutatott magas parciális nyomása miatt gázbuborékokat képez, és a halál oka tüdő- és/vagy szívembólia. A levegőt senki sem tartja mérgezőnek, pedig abból is néhány mL véráramba történő injektálása halált okozhat, az előbbihez hasonló patológiai kórképpel. Nagyon fontos a törvényalkotók megfelelő szakmai tájékoztatása, nehogy egy konkrét vegyület káros hatása miatt az egész vegyületcsalád használatára kiterjedő korlátozásokat vezessenek be. A perfluoroktánszulfonsav (POSA) és perfluoroktán-karbonsav (PFOA) előbbi fejezetben tárgyalt környezeti problémái miatt a 3M (Minnesota Mining and Manufacturing, Company) 2000-ben leállította a *Scotchgard*™ elnevezésű termékek gyártását és forgalmazását.^{4*}

Az előbbi két példa pontosan leírja a kémiai anyagokkal kapcsolatos híryanagok társadalmi hatását, aminek helyes mederben tartása a hozzáértők felelőssége is. Ezért elengedhetetlen, hogy mind a szakemberek, mind az általános képzettségű olvasók a konkrét tényanyagra támaszkodó információkhoz jussanak. Úgy vélem fluorkémiai tárgyban ÉRTEKEZÉSEM ezt az igényt kielégíti.

Öröndetes viszont, hogy a hazánkban megalakult *fluoros* kutatással foglalkozó műhelyek fiatal tanítványai ([Szilávik Zoltán](#), 2000,¹⁴³; [Kiss László Ernő](#), 2001¹⁴⁷; [Vlád Gábor](#), 2006¹⁸⁹; [Bálint Ana-Mária](#), 2007¹⁴⁰; [Kaleta Zoltán](#), 2007^{190, 191}; [Dalicsek Zoltán](#), 2008⁵⁸; [Szijjártó Csongor](#), 2008¹⁸¹) doktori tevékenységükkel nemzetközi éredekldést kiváltó eredményeket hoztak létre. Az előbb idézett PhD értekezések irodalmi bevezetői egyúttal tömör összefoglalót adnak a *fluoros* kémia ismert területeiről, az elmúlt évtizedben elért fejlődéséről és fenntarthatóságának feltételeiről.

^{4*}”**Scotchgard** is a 3M brand of products used to protect fabric, furniture, and carpets from stains. The original formula for Scotchgard was discovered accidentally in 1952 by 3M chemists Patsy Sherman and Samuel Smith. Sales began in 1956, and in 1973 the two chemists received a patent for the formula. In 1999, the United States Environmental Protection Agency (EPA) began an investigation into the class of chemicals used in Scotchgard, after receiving information on the global distribution and toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS), the "key ingredient" of Scotchgard. The compound perfluorooctanesulfonamide (PFOSA), a PFOS precursor, was an ingredient and also has been described as the "key ingredient" of Scotchgard. Under US EPA pressure, in May 2000 3M announced the phaseout of the production of PFOA, PFOS, and PFOS-related products. 3M reformulated Scotchgard and since June 2003 has replaced PFOS with perfluorobutanesulfonic acid (PFBS). PFBS has a much shorter half-life in people than PFOS (a little over one month vs. 5.4 years). In May 2009 PFOS was determined to be a persistent organic pollutant (POP) by the Stockholm Convention.”
<http://en.wikipedia.org/wiki/Scotchgard>

Új tudományterületek új terminológiát kívánnak: a *fluoros* (=fluorous), a *fluorofil* (=fluorophilic), a *fluorofilítás* (=fluorophilicity), a *fluorosság* (=fluorousness), a *minimálisan fluoros* (=minimally fluororous), a *szelíden fluoros* (=light fluororous) és a *súlyosan fluoros* (=heavy fluororous) kifejezések az utóbbi években születtek. A *fluoros* kémia még fiatal, ezért 'szókincse' és eszköztára állandóan bővül.

A *fluoros* kémia jövőjét művelői határozzák meg. Elsősorban az újonnan bekapcsolódó fiatal kutatók érdekében választottam ÉRTEKEZÉSEM (2010) formabontó szerkesztését, melynek nyomtatott (64 oldal) változatához mintegy 180 eredeti forrást tartalmazó DIGITÁLIS KIEGÉSZÍTÉS tartozik. Ez utóbbi melléklet minden olyan 2010 januárjáig megjelent *fluoros* kémiai közleményt tartalmaz, melyeknek ismerete a területet művelő kutatók számára nélkülözhetetlen.

ÉRTEKEZÉSEM két részből áll: (1) NYOMTATOTT ÉRTEKEZÉS (fekete-fehér nyomtatásban: 6,2 MB), és (2) 'DIGITÁLIS ÉRTEKEZÉS' (színes változat: 393 MB). Ez az eszköz nagy segítséget jelent abban, hogy az Olvasó gyorsan – egyetlen kattintással – az értekezés leíró részéből az eredeti közleményekhez hozzáférjen. Digitális értekezésem tanulmányozása interaktív megközelítésre ad lehetőséget, ami az új módszerek, fogalmak és jelenségek megismerésének és megértésének hatékony módszere. A beépített kereszthivatkozások révén értekezésem digitális változatában könnyen követhető az egyes témák logikai kapcsolata.

A *fluoros* ismeretek gyarapodása nyomon követhető az azonos kulcsszóra kapott közlemények számával: *fluorous*, ScifiderScholar 2049 találat (2011. 01. 30.); ami nap, mint nap bővül. Az elmúlt évtizedben fokozódott a tudományterület iránti érdeklődés,¹⁹² amit nemzetközi konferenciák kiadványai,^{192a, 192b, 192c, 192d, 192e, 192f} és szakfolyóiratok különszámai is jeleznek.^{82, 84}

A *fluoros* kémia jövőjéről a Tetrahedron -Fluorous Chemistry című különszáma bevezetőjében (2002) Gladysz és Curran nagy reménységgel a következő, *ma is érvényes víziójukat* írják.⁴⁶

11.2. táblázat. [Fluorous Chemistry: from Biphasic Catalysis to a Parallel Chemical Universe and Beyond.](#)⁴⁶

....."Regardless, each of the following papers articulate a vision, and collectively they present an outstanding opportunity to objectively and critically assess the vitality of the field. We believe that the superb chemistry described therein will prompt many readers to 'take a dive to the fluoruous pool'- no special braething apparatus is required, the density makes difficult to sink, and there are lots of good things swimming there."

13. ÖSSZEFOGLALÁS

A fluoros kétfázisú rendszer koncepció első alkalmazásait dr. Horváth István Tamással együtt dolgoztam ki az Exxon Research & Engineering Co., Központi Kutató Laboratóriumában (Annandale, NJ, USA). Az 1994-ben jelent meg a "Facile catalyst separation without water: Fluorous biphasic hydroformylation of olefins" című közleményünk ([Science 1994, 266, 72-75](#)), melyre a Web of Science adatbázis 2010. február 5.-ig [782 független és 26 függő idézöt regisztrált](#).⁵⁰

A fluoros kétfázisú rendszer koncepciót bevezető első közleményünk és szabadalmunk hatására világszerte több fluoros kutatócsoport alakult. Az elmúlt másfél évtized alatt a fluoros kémia rengeteg új alkalmazáshoz vezetett, a legfontosabbakat értekezésem 3. fejezete tartalmazza.

ITTHON, AZ ELTE KÉMIAI INTÉZETÉBEN TANÍTVÁNYAIMMAL ÉS KOLLÉGÁIMMAL KÖZÖSEN VÉGZETT VIZSGÁLATAIM SORÁN A KÖVETKEZŐ KÉRDÉSEKRE KERESTÜNK ÉS ADTUNK VÁLASZT:

- Mi a kapcsolat a molekula szerkezete és fázispreferenciája között?
- Hány darab „fluoros-lófarok” szükséges ahhoz, hogy egy adott vegyület kedvezményezetten fluorokarbon oldható (=fluorofil) legyen?
- Milyen legyen a „fluoros-lófarok” szerkezete?
- Milyen reakciók alkalmasak fluoros és fluorofil vegyületek előállítására?
- Mi legyen a fluorofilítási fizikai-kémiai definíciója?
- Hogyan lehet az oldószerek hasonlóságát mennyiségileg jellemezni?
- Hogyan befolyásolja egy molekula összetétele és szerkezete annak fizikai tulajdonságait (op, fp, megoszlási hányados, oldhatóság, stb.)?
- Hogyan lehet fluoros amfifileket tervezni és szintetizálni?
- Milyen alternatív oldószerek alkalmasak a hosszú felezési idejű („persistent”) perfluoralkánok kiváltására?
- Hogyan lehet molekulánként adott számú fluoratom felhasználásával a lehető legnagyobb abszolút és relatív fluoros oldhatóságot elérni?

Eredményeink a szintetikus és alkalmazott fluoros kémia fejlődését szolgálják:

- (1) Hatékony szintéziseket és elválasztási módszereket dolgoztunk ki több kulcsfontosságú vegyületcsalád tagjaira, melyek között *fluoros amfifilek* és *fluoros* vegyületek egyaránt szerepelnek; ld. [ISoFT'05](#),^{186,⊗} [ISoFT'07](#),^{180,⊗} és [ISoFT'09](#)^{193,⊗} előadásaim_ppt anyagát.
- (2) Több új szakkifejezést vezettünk be először angol nyelvű közleményeinkben, melyeknek magyar és orosz nyelvű megfelelői egyértelmű elfogadást nyertek a felhasználók körében.
- (3) Definíáltuk a *fluorofilítást*, *specifikus fluorofilítást* (f_{spec}) és a *fluorosságot* ($\%f_{\text{ness}}$) fogalmát. Az utóbbi két paraméter és a Hildebrand-féle paraméter (δ) között lineáris kapcsolatot találtunk:¹³⁶

$$\%f_{\text{ness}}(i) = \text{constant} \times f_{\text{spec}}(i) = A - B \times \delta(i) \quad (\text{CNRL+kattintás})$$

Az előbbi egyenlet azt fejezi ki, hogy egy tetszőleges próbavegyület (i) százalékos fluorossága ($\%f_{\text{ness}}(i)$) egyenesen arányos ugyanennek a vegyületnek a kísérletileg meghatározott fluoros megoszlási hányados adatából számított specifikus fluorofilítási értékével ($f_{\text{spec}}(i)$). Mindkét paraméter értéke növekszik, ha olyan szerkezeti elemeket építünk a tervezett (i) molekulába, melyek annak csoportjárulék módszerrel számított Hildebrand-féle oldhatósági paraméterét csökkentik. Kimutattuk, hogy [a CF₃-csoport a leghatékonyabb ilyen építőegység](#).⁵

⁵ A CF₃-csoportok alkalmazásáról szóló legfrissebb on-line cikk 2011.02.16.-án jelent meg: Pozzi, G.; Quici, S.; Raffo, M. C.; Bignozzi, C. A.; Caramori, S.; Orlandi, M.; FLUOROUS MOLECULES FOR DYE-SENSITIZED SOLAR CELLS: SYNTHESIS AND PHOTOELECTROCHEMISTRY OF UNSYMMETRICAL ZINC PHTHALOCYANINE SENSITIZERS WITH BULKY FLUOROPHILIC DONOR GROUPS [dx.doi.org/10.1021/jp109846k](#); [J. Phys. Chem. C 2011, XXX, 000–000](#).[⊗] (Note added in proof /R.J. 2011.02.18/)

14. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ CSATOLT CD-LEMEZ TARTALOMJEGYZÉKE

14.0 DSc_THESIS_REVISD_2011_FEBRUÁR_10_.doc

14.1 Digital_Suppl_1_RJ_Papers_1_40

- 14.1.1 [1994 Science Fluorous biphas hydroformylation .pdf](#) [6]
- 14.1.2 [1995 EP Patent \(1995\) EP 0633062 B1 .pdf](#) [4]
- 14.1.3 [1997 T Lett Prepn of methyl 9-iodo-perfluorononanoate .pdf](#) [144]
- 14.1.4 [1998 JACS One-Phase Catal Biphas Catalyst Sepn .pdf](#) [7]
- 14.1.5 [1998 NewJChem F-amphiphiles morpholinophosphate .pdf](#) [141]
- 14.1.6 [1998 Synlett Stuttgart RfnC\(S\)OCH3 and InP .pdf](#) [148]
- 14.1.7 [1999 JFC 3-Perfluoroalkyl- propyl-L-\(+\)- tartarates .pdf](#) [145]
- 14.1.8 [1999 US Patent \(1999\) US 5981422 .pdf](#) [10]
- 14.1.9 [2000 OL Perpn of Me3Si-CH=CH2 .pdf](#) [142]
- 14.1.10 [2000 OL Supp Info Me3Si-CH=CH2 .pdf](#) [142]
- 14.1.11 [2001 Bordeaux ESFC Practice of FBC .pdf](#) [167]
- 14.1.12 [2001 JFC Improved design of fluorous molecules InP .pdf](#) [136]
- 14.1.13 [2001 JFC perfluoroalkyl propyl amines .pdf](#) [20]
- 14.1.14 [2001 ol0161662 Szlavik omega .pdf](#) [142]
- 14.1.15 [2001 ol0161662 Supp Info Szlavik omega .pdf](#) [142]
- 14.1.16 [2002 JFC Mitsunobu 1 Practice of F-Biphasic Chemistry .pdf](#) [168]
- 14.1.17 [2002 Ch22 Handbook of rj Green Chemistry Techn .pdf](#) [11]
- 14.1.18 [2003 ISIF 2003 Novosibirsk Proceedings .pdf](#) [179]
- 14.1.19 [2003 ISIF 2003 Rabai Russian version .pdf](#) [179]
- 14.1.20 [2004 Handbook C8F17\(CH2\)3I @ Rf8\(CH2\)3NH2 prepn .pdf](#) [154]
- 14.1.21 [2004 Handbook, Fluorous Part Coeff @ InP Chapter 6.pdf](#) [47]
- 14.1.22 [2004 Handbook Fun @ Games with F-Phases Chapter 10.pdf](#) [5]
- 14.1.23 [2004 Handbook Getting Started a Tabular Guide Chapter 9.pdf](#) [49]
- 14.1.24 [2004 Handbook Prepn of Rf8 iodohydrin @ Rf8\(CH2\)3OH .pdf](#) [146]
- 14.1.25 [2004 JAG ITH @ DPC Handbook .pdf](#) [43]
- 14.1.26 [2004 JFC Improved Synth of F octyl propyl amine .pdf](#) [155]
- 14.1.27 [2005 JACS Coord Properties of Fluorinated Ethers Amines .pdf](#) [173]
- 14.1.28 [2005 JFC Mitsunobu 2 Synth of F ethers @ F ketals .pdf](#) [169]
- 14.1.29 [2005 JFC Mitsunobu 3 Synth of alkyl @ Rf alkyl sec amines .pdf](#) [156]
- 14.1.30 [2006 ISIF 2006 Tomsk Proceedings .pdf](#) [179]
- 14.1.31 [2006 JFC Novel generation ponytails \(CF3\)3CO ethylamines .pdf](#) [157]
- 14.1.32 [2006 JFC Synth of Fluorous \(S\) & \(R\) 1 phenylethylamines .pdf](#) [166]
- 14.1.33 [2006 QSAR CombChem Mixture Synth of Fluorous Ketals .pdf](#) [172]
- 14.1.34 [2007 ISoFT'07 Rabai Abstract Rabai .pdf](#) [180]
- 14.1.35 [2007 Synthesis Stuttgart 3 Perfluoroalkylpropanols .pdf](#) [153]
- 14.1.36 [2007 Synth rj ToC PSP .pdf](#) [153]
- 14.1.37 [2008 Anal Chem Fluorous Ionophores for pH determ .pdf](#) [174]
- 14.1.38 [2008 JFC Fluorous propenes from Rfn iodohydrines .pdf](#) [151]
- 14.1.39 [2009 Rabai JACS How inert is Teflon AF? .pdf](#) [175]
- 14.1.40 [2010 Nemes JFC Greener Fluorous Chemistry .pdf](#) [171]

14.2 Digital_Suppl_2_Movies_for_Fun_mpg

- 14.2.1 [Fluorous biphas system at room temperature 100 .mpg](#) [5]
- 14.2.2 [Fluorous biphas system thermomorphism 5 .mpg](#) [5]
- 14.2.3 [Purple Empire .mpg](#) [5]
- 14.2.4 [Where to winter .mpg](#) [5]

14.3 Digital_Suppl_3_Other_Papers_pdf

- 14.3.1 [3M Novec 7300 segregated hydrofluoro ether .pdf](#) [38]
- 14.3.2 [1976 Gas embolism due to intravenous FC80 .pdf](#) [27c]
- 14.3.3 [1986 JFC JHSimons 7 ages of fluorine chemistry .pdf](#) [32]
- 14.3.4 [1999 JFC Hope @ Stuart FBCatalysis rev .pdf](#) [52]
- 14.3.5 [1999 JACS Bash methane oxydation .pdf](#) [2]
- 14.3.6 [2000 JACS van Koten F Wilkinson SiMe₂CH₂CH₂ .pdf](#) [130a]
- 14.3.7 [2001 GC F Methods for Synth/Sepn Org Molecules .pdf](#) [51]
- 14.3.8 [2001 JFC Smart fluorine substituents effects .pdf](#) [26b]
- 14.3.9 [2001 Orgmetallics de Wolf .pdf](#) [130b]
- 14.3.10 [2002 JACS Zhu & Curran FMS 560 mappacine .pdf](#) [105]
- 14.3.11 [2002 Nephrol Dial Transplant Fluorocarbon Syndrome .pdf](#) [27a]
- 14.3.12 [2002 Science deSimone pract approaches to green solvents .pdf](#) [73]
- 14.3.13 [2003 Appl OrgMet Chem Otera fluorous tin Lewis acids .pdf](#) [54]
- 14.3.14 [2003 T WZ F techn for soln phase high throughput Org Synth .pdf](#) [83]
- 14.3.15 [2003 ChemComm Mizuno, Fluorous peptide synth .pdf](#) [62]
- 14.3.16 [2003 Science Cole Hamilton Catal Recovery .pdf](#) [75]
- 14.3.17 [2003 Gambaretto JFC .pdf](#) [152]
- 14.3.18 [2004 Arkivoc Zhang FMS enantiomer diastereomer compd libraries .pdf](#) [85]
- 14.3.19 [2004 Chem Rev W Zhang Fluorous Synthesis of Heterocycl Syst .pdf](#) [86]
- 14.3.20 [2004 CO₂ induced miscibility Liotta & Eckert .pdf](#) [42]
- 14.3.21 [2004 ChemEngSci Cole Hamilton Continous hydroformylation .pdf](#) [77]
- 14.3.22 [2004 Handbook Ch1 Gladysz et al .pdf](#) [43]
- 14.3.23 [2004 JPhysChem B de Wolf MOD fluorophilicity .pdf](#) [137]
- 14.3.24 [2004 JOrgmetChem Cole Hamilton Hydroformylation FBS .pdf](#) [77]
- 14.3.25 [2004 OL Vlád Modular Synth F Trialkylphosphines .pdf](#) [131]
- 14.3.26 [2005 Toronto Fluoros Symp Scott Mabury Abstracts .pdf](#) [188]
- 14.3.27 [2005 Chimica Oggi Wei Zhang Mw enhanced fluorous synthesis .pdf](#) [87]
- 14.3.28 [2005 OL Soós CBS oganocatal .pdf](#) [55]
- 14.3.29 [2005 J Am Soc Nephrol FC5070 The fluorocarbon syndrome .pdf](#) [27b]
- 14.3.30 [2005 Green Chem Sheldon Green Solvents Sust Org Synth .pdf](#) [78]
- 14.3.31 [2005 Nature Biotechnology fluoros proteomics .pdf](#) [63]
- 14.3.32 [2005 op050147g Spargo Handbook fluorous review .pdf](#) [44]
- 14.3.33 [2005 T Lett Vlád PH₃ free syntheses of R₃P .pdf](#) [132]
- 14.3.34 [2006 Molecules Noguchi Inst Fluorous Lewis acid catal .pdf](#) [53]
- 14.3.35 [2006 JPhysChem A Goss, et al. Critics of fluorophilicity .pdf](#) [32]
- 14.3.36 [2006 JPhysChem B Rao fluorous nanocrystals .pdf](#) [68]
- 14.3.37 [2006 OL Soós Fluorous Lawesson .pdf](#) [191]
- 14.3.38 [2006 Science Confined Fluorous Nanodroplets .pdf](#) [67a]
- 14.3.39 [2006 Science Gladysz Fluorous to the Core .pdf](#) [67b]
- 14.3.40 [2007 JOC Bruce Yu modulator & 19F reporter .pdf](#) [160]
- 14.3.41 [2007 JOC Bruce Yu SI .pdf](#) [160]
- 14.3.42 [2007 Tetrahedron Bruce Yu Synth F oils 19F reporters .pdf](#) [161]
- 14.3.43 [2008 Anal Chem Rabai Fluorous Ionophores for pH detn .pdf](#) [174]
- 14.3.44 [2008 ChemCommun Zhang New chem biol-appl Fluorous Techn .pdf](#) [90]
- 14.3.45 [2008 ol Curran 2nd Gen tail \(CF₃\)₃CO mitsunobu .pdf](#) [165]
- 14.3.46 [2008 Synthesis fluorous bident phosphines .pdf](#) [133]
- 14.3.47 [2008 Synthesis Bruce Yu \(CF₃\)₃CO subst chelators .pdf](#) [162]
- 14.3.48 [2009 SynLett Curran Fluorous Triphasic Transport .pdf](#) [65]

- 14.3.49 [2009 Gladysz Book Chapter 02 Greener Catalysis .pdf](#) ^[79]
- 14.3.50 [2009 CC Soós Organocatalysis Just add-water .doc](#) ^[56]
- 14.3.51 [2009 CC SI Soós Organocatalysis Just add-water .pdf](#) ^[57]
- 14.3.52 [2009 AngewChem Yu Y Bruce ¹⁹F FIT \(CF₃\)₃CO .pdf](#) ^[163]
- 14.3.53 [2009 JCombChem WZ mW F synth benzodiazepin lib .pdf](#) ^[60]
- 14.3.54 [2009 Angew Chem Gouverneur ¹⁸F radiotracers .pdf](#) ^[128]
- 14.3.55 [2009 QSAR Comb Sci Hu et al fluorophilicity .pdf](#) ^[170]
- 14.3.56 [2010 SynLett Wei Zhu et al Fluorous Organocatalyst .pdf](#) ^[59]
- 14.3.57 [2009 Green Chemisty W Zhang Green Aspects Fluorous Chem .pdf](#) ^[90]
- 14.3.58 [2009 JFC Hope et al Coord chem F phosphines .pdf](#) ^[135]
- 14.3.59 [2009 JGenChem Review biphasic processes .pdf](#) ^[13]
- 14.3.60 [2009 RCMS Ying Peptides & Proteomics Mass Spec .pdf](#) ^[64]
- 14.3.61 [2010 AngewChem Nakamura F Buckminsterfullerenes .pdf](#) ^[102]
- 14.3.62 [2010 EurJOC fluorous oligosaccharide synthesis .pdf](#) ^[66]
- 14.3.63 [2010 JElectroanalChem Buhlmann Fluorous voltammetry .pdf](#) ^[69]
- 14.3.64 [2010 JFC Abell fluorous droplets microfluidics .pdf](#) ^[70]
- 14.3.65 [2010 jo Yiang & Yu Spherical F-dendrimers .pdf](#) ^[164]
- 14.3.66 [2010 SynLett Curran Tetrafibricin Fragment FMS .pdf](#) ^[61]
- 14.3.67 [2010 Green Chemistry Vallibera Fluorous Supported Pd .pdf](#) ^[81]
- 14.3.68 [2010 SYNTHESIS R_{fn}R_H thio Sust Triaryl Phosphines .pdf](#) ^[134]
- 14.3.69 [2010 SYNTHESIS R_{fn}R_H thio Sust Triaryl Phosphines Suppl .pdf](#) ^[134]

14.4 Fluorous Theses & FTIprimer

- 14.4.1 [200x FTIprimer .pdf](#) ^[25]
- 14.4.2 [2000 Szilávik Zoltán PhD Thesis .pdf](#) ^[143]
- 14.4.3 [2001 Kiss László Ernő PhD Thesis .pdf](#) ^[147]
- 14.4.4 [2006 Bálint \(Bonto\) Ana-Maria, PhD Thesis .pdf](#) ^[140]
- 14.4.5 [2006 Vlád Gábor, PhD Thesis .pdf](#) ^[189]
- 14.4.6 [2007 Kaleta Zoltán PhD Thesis .pdf](#) ^[190]
- 14.4.7 [2008 Szijjártó Csongor PhD Thesis .pdf](#) ^[181]
- 14.4.8 [2009 Dalicsek Zoltán PhD Thesis .pdf](#) ^[58]

14.5 Wei Zhang's Reviews (Id. 22. oldal)

- 14.5.1 [1 2003 T Zhang FT sol phase high throughput OS .pdf](#) ^[83]
- 14.5.2 [2 2004 Arkivoc Zhang FMS enantio diastereomers libs .pdf](#) ^[85]
- 14.5.3 [3 2004 cr Zhang fluorous synthesis heterocycles .pdf](#) ^[87]
- 14.5.4 [4 2005 Chimica Oggi Zhang mW enhanced fluorous S .pdf](#) ^[88]
- 14.5.5 [5 2005 ISoFT05 Zhang lecture FT soln phase synth .pdf](#) ^[89]
- 14.5.6 [6 2008 CC Zhang Cai chem biol appl fluorous techn .pdf](#) ^[90]
- 14.5.7 [7 2009 Zhang GreenChemistry aspects fluorous techniques .pdf](#) ^[86]

14.6 Aldrichimica Actas (Id. 26. oldal)

- 14.6.1 [200x al chemfile v4 no9 F synthesis & separation .pdf](#) ^[supplement_only]
- 14.6.2 [2006 al acta Light Fluorous Chemistry .pdf](#) ^{[supplement_only]c}
- 14.6.3 [2007 al chemfile v7 n2 Fluorous peptide synthesis .pdf](#) ^[supplement_only]
- 14.6.4 [2007 al chemfile v7 n3 Fluorous protecting groups .pdf](#) ^[supplement_only]

14.7 FTI & Other Chem Files (Id. 26. oldal)

- 14.7.1 [2007 TCI R5064E Fluorous Chemistry TCI .pdf](#) ^[supplement_only]
- 14.7.2 [2007 Fluorous Technologies Catalogue .pdf](#) ^[supplement_only]

- 14.8 2009_IsoFT'09_Jackson_Hole_Selected_Lectures** (ld. 23. oldal)
- 14.8.1 [2009 19th ISFC @ ISoT'09 Book of Abstracts .pdf](#) [^{192d}]
 - 14.8.2 [ISoFT09 Yajima Tomoko F racemic mixture synth .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.8.3 [ISoFT09 WZhang Fluorous Green Chemistry .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.8.4 [ISoFT09 Ryu Perfluorinated Ethers as Reaction Media .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.8.5 [ISoFT09 Resnati Cryst Solids by Halogen Bonding .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.8.6 [ISoFT09 Hoshi F Lewis acids & environmental aspects .pdf](#) [l d. A1_20. oldal]
 - 14.8.7 [ISoFT09 Fluorous Peptide Synthesis .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.8.8 [ISoFT09 Fluorous Heck @ Hiyama Rabai .ppt](#) [ld. összefoglalás_56. oldal]
- 14.9 2007_IsoFT'07_Lectures_at_Yokohama_Kamakura** (ld. 23. oldal)
- 14.9.1 [2007 ISOFT07 Book of abstracts .pdf](#) [^{192c}]
 - 14.9.2 [FTI Small Molecule iSoft07 .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.9.3 [FTI Fluorous Overview 7-07 .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.9.4 [FTI Fluorous Peptide Chemistry .pdf](#) [supplement_only]
 - 14.9.5 [2007 Rabai Fluorine for Fluorous Chemistry PL .ppt](#) [¹⁸⁰]
- 14.10 2005_IsoFT'05_Lectures_at_Bordeaux_Talance** (ld. 23. oldal)
- 14.10.1 [2005 Bordeaux Talance C&EN fluorous 2005 .pdf](#) [^{192b}]
 - 11.10.2. [2005 ISOFT05 Book of Abstracts .pdf](#) [^{192a}]
 - 11.10.3. [2005 ISOFT05 WZ F-Techn's in Soln Phase Synthesis .pdf](#) [supplement_only]
 - 11.10.4. [2005 ISOFT05 Bordeaux Selected Titles .pdf](#) [supplement_only]
 - 11.10.5. [2005 Rabai Styling@Setting F Ponytails Ideal Sepn .ppt](#) [¹⁸⁶]
- 14.11 Curran_Award_Issue_JFC_References** (ld. 23-24. oldal)
- 14.11.1 [1996 ja \(6F2C\)3SnH Fluorous Synthesis .pdf](#) [⁹²]
 - 14.11.2 [1997 Science Curran Fluorous Synthesis .pdf](#) [⁹³]
 - 14.11.3 [1997 joc F SiO2 Thermal Allylation .pdf](#) [⁹⁴]
 - 14.11.4 [1997 jacs Curran F tin hydride scCO2 .pdf](#) [⁹⁵]
 - 14.11.5 [1997 joc Curran Hallberg F-Stille mW activation .pdf](#) [⁹⁶]
 - 14.11.6 [1998 Tlett disaccharide F-benzyl protect group .pdf](#) [⁹⁷]
 - 14.11.7 [1999 joc mW Stille high speed .pdf](#) [⁹⁸]
 - 14.11.8 [2000 joc light fluoros phosphines sepn F SPE .pdf](#) [⁹⁹]
 - 14.11.9 [2000 Tetrahedron Takeuchi F chiral BINOL asym .pdf](#) [¹⁰⁰]
 - 14.11.10 [2001 joc Curran F Boc Carbamates .pdf](#) [¹⁰¹]
 - 14.11.11 [2001 ja Fluorous Triphasic Reactions Transportative .pdf](#) [¹⁰²]
 - 14.11.12 [2001 Science Curran Fluorous Mixture Synthesis .pdf](#) [¹⁰³]
 - 14.11.13 [2002 cr Joshida tag strategy for sepn & recovery .pdf](#) [¹⁰⁴]
 - 14.11.14 [2002 ja Curran Quasiracemic Synthesis by Fluorous Tagging .pdf](#) [¹⁰⁵]
 - 14.11.15 [2002 Tetrahedron DPC & JAG Parallel Chemical Universe .pdf](#) [⁴⁶]
 - 14.11.16 [2004 Handbook definitions of fluoros .pdf](#) [^{43, cf. Chapter 1}]
 - 14.11.17 [2004 ol Curran reverse fluoros SPE .pdf](#) [¹⁰⁶]
 - 14.11.18 [2005 ol Yu increasing Pfb's by solvent tuning .pdf](#) [¹⁰⁷]
 - 14.11.19 [2005 Organic Processes Book rev Handbook of Fluorous Chemistry .pdf](#) [⁴⁴]
 - 14.11.20 [2005 Tlett oligo EG sorting tags parallel comb synth .pdf](#) [¹⁰⁸]
 - 14.11.21 [2006 Tetrahedron F-SiO2 SPE Review .pdf](#) [¹⁰⁹]
 - 14.11.22 [2007 Tetrahedron New fluoros organic biphasic via solvent tuning .pdf](#) [¹⁸²]
 - 14.11.23 [2008 JFC Curran award issue Creative work F chem .pdf](#) [^{91 (a)}]
 - 14.11.24 [2008 JFC Editorial Curran award issue .pdf](#) [^{91 (b)}]

15. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- ¹ (a) Haggin, J. *Chem. & Eng. News* **1993**, 71, 27; (b) Crabtree, R. H. ASPECTS OF METHANE CHEMISTRY, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987-1007; (c) B. K. Warren and S. T. Oyama, *Heterogeneous Hydrocarbon Oxidation* (American Chemical Society, Washington, D.C., 1996).
- ² (a) Basch, H.; Mogi, K.; Musaev, Morokuma, K. "MECHANISM OF THE METHANE - METHANOL CONVERSION REACTION CATALYZED BY METHANE MONOOXYGENASE: A DENSITY FUNCTION STUDY". [*J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7249–7256](#); (b) Rosenzweig, A. C.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J.; Nordlund, P. "CRYSTAL STRUCTURE OF BACTERIAL NON-HAEM IRON HYDROXYLASE THAT CATALYSES THE BIOLOGICAL OXIDATION OF METHANE". *Nature* **1993**, 366, 537–543.
- ³ Horváth, I. T. A PERSONAL VIEW OF THE HISTORY OF FLUOROUS CHEMISTRY. In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany, pp. 5-10.
- ⁴ FLUOROUS MULTIPHASE CATALYST OR REAGENT SYSTEMS FOR ENVIRONMENTALLY FRIENDLY OXIDATION OR HYDROFORMYLATION OR EXTRACTION PROCESSES. Horvath, I. T.; Rabai, J. (Exxon Research and Engineering Co., USA). [*Eur. Pat. Appl. \(1995\)*](#), 11 pp. EP 633062 A1 19950111 Application: EP 94-304877 19940704. Priority: US 93-88706 19930708.
- ⁵ Rábai, J. [FUN AND GAMES WITH FLUOROS CHEMISTRY](#) In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany, pp. 574-585.
- ⁶ Horváth, I. T., Rábai, J. FACILE CATALYST SEPARATION WITHOUT WATER: FLUOROUS BIPHASE HYDROFORMYLATION OF OLEFINS. [*Science* **1994**, 266, 72-75](#).
- ⁷ Horváth, I. T., Kiss, G.; Cook, R. A.; Bond, J. E.; Stevens, P. A.; Rábai, J.; Mozeleski, E. J. MOLECULAR ENGINEERING IN HOMOGENEOUS CATALYSIS: ONE-PHASE CATALYSIS COUPLED WITH BIPHASE CATALYST SEPARATION. THE FLUOROUS-SOLUBLE HRh(CO){P[CH₂CH₂(CF₂)₅-CF₃]₃}₃ HYDROFORMYLATION SYSTEM. [*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3133-3143](#).
- ⁸ (a) Barton, A. F. M. SOLUBILITY PARAMETERS. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 731-753; (b) Barton, A.F.M. *CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1983.
- ⁹ Rábai, J. SALTING OUT SELECTIVE EXTRACTION - A NOVEL METHOD FOR THE OPTICAL RESOLUTION OF CHIRAL SULFINYL CARBOXYLIC ACIDS AND ITS APPLICATION FOR THE CONVENIENT DETERMINATION OF OPTICAL PURITY. [*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1631-1633](#); @ [*Angew. Chem.* **1992**, 104, 1648-1650](#).
- ¹⁰ METAL-FLUORINATED AND METAL-PERFLUORINATED COMPLEXES AS CATALYSTS AND EXTRACTANTS FOR MULTIPHASE SYSTEMS. Horváth, I. T.; Rábai, J. (Exxon Research and Engineering Co., USA). U.S. (1999), 8 pp., Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 502,339, abandoned. [US 5981422 A 19991109](#). Application: US 97-918828 19970826.
- ¹¹ Rábai, J.; Szilávik, Z.; Horváth, I. T. [CHEMISTRY IN FLUOROUS BIPHASIC SYSTEMS](#). Chapter 22, in: *Handbook of Green Chemistry and Technology*, Eds. Clark, J.; Maquarrie, D. Blackwell, 2002, Oxford.

-
- ¹² I. T. Horváth, F. Joó, Eds. *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*, Kluwer, Dordrecht, 1995.
- ¹³ Karakhanov, E. A.; Maksimov, A. L. BIPHASIC CATALYSIS IN PETROCHEMICAL PROCESSES. [Russian Journal of General Chemistry 2009, 79, 1370–1383](#). Original Russian Text © Karakhanov, E.A.; Maksimov, A.L. 2009, published in *Rossiiskii Khimicheskii Zhurnal*, 2009, 52, 125–135.
- ¹⁴ Lo Nostro, P. PHASE SEPARATION PROPERTIES OF FLUOROCARBONS, HYDROCARBONS AND THEIR COPOLYMERS. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1995**, 56, 245-287.
- ¹⁵ de Wolf, E.; van Koten, G; Deelman, B.-J. FLUOROUS PHASE SEPARATION TECHNIQUES IN CATALYSIS. [Chem. Soc. Rev. 1999, 28, 37-41](#).
- ¹⁶ Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-phase Organometallic Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998
- ¹⁷ Welton, T. ROOM-TEMPERATURE IONIC LIQUIDS. SOLVENTS FOR SYNTHESIS AND CATALYSIS. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2084.
- ¹⁸ Fink, R.; Hancu, D.; Valentine, R.; Beckman, E. J. TOWARD THE DEVELOPMENT OF “CO₂-PHILIC” HYDROCARBONS. 1. USE OF SIDE-CHAIN FUNCTIONALIZATION TO LOWER THE MISCIBILITY PRESSURE OF POLYDIMETHYLSILOXANES IN CO₂. *J. Phys. Chem. B.* **1999**, 103, 6441-6444.
- ¹⁹ Bartel-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.* **1999**, 190-192, 587-605.
- ²⁰ Szlavik, Z.; Tárkányi, G.; Gömör, Á.; Tarczay, Gy.; and Rábai, J. CONVENIENT SYNTHESSES AND CHARACTERIZATION OF FLUOROPHILIC PERFLUOROCTYL-PROPYL AMINES AND AB INITIO CALCULATIONS OF PROTON AFFINITIES OF RELATED MODEL COMPOUNDS. [J. Fluorine Chem. 2001, 108, 7-14](#).
- ²¹ Horváth, I.T. FLUOROUS BIPHASE CHEMISTRY. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 641-650.
- ²² Cavazzini, M.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. PERFLUOROCARBON-SOLUBLE CATALYSTS AND REAGENTS AND THE APPLICATION OF FBS (FLUOROUS BIPHASE SYSTEM) TO ORGANIC SYNTHESIS. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 183-193.
- ²³ Fish, R. H. FLUOROUS BIPHASIC CATALYSIS: A NEW PARADIGM FOR THE SEPARATION OF HOMOGENEOUS CATALYSTS FROM THEIR REACTION SUBSTRATES AND PRODUCTS. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1677-1680.
- ²⁴ Baker, T. R., Tumas, W. HOMOGENEOUS CATALYSIS: TOWARD GREENER CHEMISTRY. *Science* **1999**, 284, 1477-1479.
- ²⁵ Curran, D. P., Luo, Z., [FLUOROUS TECHNOLOGIES PRIMER: A SHORT INTRODUCTION TO FLUOROUS TECHNIQUES FOR THE SYNTHESIS AND SEPARATION OF ORGANIC MOLECULES](#). <http://www.fluorous.com>
- ²⁶ (a) Smart, B. E. Chapter 3. CHARACTERISTICS OF C–F SYSTEMS. In: *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications* (Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C., eds). Plenum Press, New York, 1994, pp. 57-88; (b) Smart, B. E. FLUORINE SUBSTITUENT EFFECTS (ON BIOACTIVITY). [J. Fluorine Chem. 2001, 109, 3-11](#).

-
- ²⁷ (a) Editorial Comment: Bernard Canaud on behalf of the European Expert Panel, Department of Nephrology, Lapeyronie Hospital, Montpellier, France. PERFORMANCE LIQUID TEST AS A CAUSE FOR SUDDEN DEATH OF DIALYSIS PATIENTS: PERFLUOROHYDROCARBON, A PREVIOUSLY UNRECOGNIZED HAZARD FOR DIALYSIS PATIENTS. [Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 545-548](#); (b) Canaud, B.; Aljama, P.; Tielemans, C.; Gasparovic, V.; Gutierrez, A.; Locatelli, F. PATHOCHEMICAL TOXICITY OF PERFLUOROCARBON-5070, A LIQUID TEST PERFORMANCE FLUID PREVIOUSLY USED IN DIALYZER MANUFACTURING, CONFIRMED IN ANIMAL EXPERIMENT. [J. Am. Soc. Nephrol. 2005, 16, 1819-1823](#); (c) Sass, D. J.; van Dyke R. A.; Wood, E. H.; Johnson, S. A.; Didisheim, P. GAS EMBOLISM DUE TO INTRAVENOUS FC 80 LIQUID FLUOROCARBON. [J. Appl. Physiol. 1976, 40, 745-751](#).
- ²⁸ May, G. *Chem. Br.* **1997**, 34-cc.
- ²⁹ Riess, J. G. FLUOROCARBON EMULSIONS – DESIGNING AN EFFICIENT SHUTTLE SERVICE FOR THE RESPIRATORY GASES – THE SO-CALLED 'BLOOD SUBSTITUTES'. In: *Fluorine Chemistry at the Millenium. Fascinated by Fluorine* (Banks, R. E., ed.) Elsevier, Amsterdam, 2000, pp. 385-431.
- ³⁰ Clayton, Jr., J. W. FLUOROCARBON TOXICITY AND BIOLOGICAL ACTION. *Fluorine Chem. Rev.* **1967**, 1, 197-242.
- ³¹ (a) Hildebrand, J. H.; Cochran, D. R. F. LIQUID-LIQUID SOLUBILITY OF PERFLUOROMETHYLCYCLOHEXANE WITH BENZENE, CARBON TETRACHLORIDE, CHLOROBENZENE, CHLOROFORM AND TOLUENE. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 22-25; (b) Hildebrand, J.H.; Fisher, B. B.; Benesi, H. A. SOLUBILITY OF PERFLUORO-N-HEPTANE WITH BENZENE, CARBON TETRACHLORIDE, CHLOROFORM, N-HEPTANE AND 2,2,4-TRIMETHYLPENTANE. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4348-4351.
- ³² Simons, J. H. THE SEVEN AGES OF FLUORINE CHEMISTRY. [J. Fluorine Chem. 1986, 32, 7-24](#).
- ³³ Scott, R. L. THE ANOMALOUS BEHAVIOR OF FLUOROCARBON SOLUTIONS. *J. Phys. Chem.* **1958**, 62, 136-145.
- ³⁴ Scott, R. L. THE SOLUBILITY OF FLUOROCARBONS. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4090-4093.
- ³⁵ Grosse, A. V.; Cady, G. H. PROPERTIES OF FLUOROCARBONS. *Ind. Eng. Chem.* **1947**, 39, 367-374.
- ³⁶ Ravishankara, A. R.; Solomon, S.; Turnipseed, A. A.; Warren, R. F. ATMOSPHERIC LIFETIMES OF LONG-LIVED HALOGENATED SPECIES. *Science* **1993**, 259, 194-199.
- ³⁷ Gladysz, J. A.; Emnet, C. FLUOROUS SOLVENTS AND RELATED MEDIA. In: In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany, pp. 11-23.
- ³⁸ [3M Novec Fluids: Product Description](#), 2009.
- ³⁹ Dimitrov, S.; Kamenska, V.; Walker, J. D.; Windlec, W.; Purdy, R.; Lewis, M.; Mekenyan, O. PREDICTING THE BIODEGRADATION PRODUCTS OF PERFLUORONATED CHEMICALS USING CATABOL. [SAK and QSAR in Environmental Research 2004, 15, 69-82](#).
- ⁴⁰ Malinverno, G.; Comombo, I.; Visca, M. TOXICOLOGICAL PROFILE OF HYDROFLUOROPOLYETHERS. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2005**, 41, 228-239.

-
- ⁴¹ Wuebbles, D. J.; Calm, J. M. AN ENVIRONMENTAL RATIONALE FOR RETENTION OF ENDANGERED CHEMICALS. *Science* **1997**, 278, 1090-1091.
- ⁴² West, K. N.; Hallett, J.P.; Jones, R. S.; Bush, D.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. CO₂-INDUCED MISCIBILITY OF FLUOROUS AND ORGANIC SOLVENTS FOR RECYCLING HOMOGENEOUS CATALYSTS. [*Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, 43, 4827-4832.](#)
- ⁴³ Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): [*Handbook of Fluorous Chemistry*](#), Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany.
- ⁴⁴ Spargo, P. L.; BOOK REVIEW. [*Organic Process Research & Development* **2005**, 9, 1019-1020.](#)
- ⁴⁵ Horváth, I. T.; Curran, D. P.; Gladysz, J. A. [FLUOROUS CHEMISTRY: SCOPE AND DEFINITION](#), In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany, pp. 1-4.
- ⁴⁶ Gladysz, J. A.; Curran, D. P. [FLUOROUS CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO A PARALLEL CHEMICAL UNIVERSE AND BEYOND](#). *Tetrahedron* **2002**, 58, 3823-3825.
- ⁴⁷ Gladysz, J. A.; Emnet, C., Rábai, J. [PARTITION COEFFICIENTS INVOLVING FLUOROUS SOLVENTS](#), In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany, pp. 56-100.
- ⁴⁸ Curran, D. P. FLUOROUS CHEMISTRY IN PITTSBURGH: 1996–2008, [*J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 898–902.](#)
- ⁴⁹ Rábai, J. [GETTING STARTED IN SYNTHESIS: A TABULAR GUIDE TO SELECTED MONOFUNCTIONAL FLUOROUS COMPOUNDS](#) In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany; pp. 156-174.
- ⁵⁰ Ld. Ref.[6] idézői, In: Rábai, J. [MTA DOKTORA PÁLYÁZAT: RÁBAI JÓZSEF ÖSSZES KÖZLEMÉNYE ÉS IDÉZŐI. FORRÁS: WEB OF SCIENCE, 2010. FEBRUÁR](#), *Kézirat*, 16-62. oldal.
- ⁵¹ Curran, D. P; Lee, Z. FLUOROUS TECHNIQUES FOR THE SYNTHESIS AND SEPARATION OF ORGANIC MOLECULES. [*Green Chemistry*](#), **2001**, G3-G7.
- ⁵² Hope, E. G.; Stuart, A. M. FLUOROUS BIPHASE CATALYSIS. [*J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 75-83.](#)
- ⁵³ Yoshida, A.; Hao, X.; Yamazaki, O.; Nishikido, J.; DEVELOPMENT OF FLUOROUS LEWIS ACID-CATALYZED REACTIONS. [*Molecules* **2006**, 11, 627-640.](#)
- ⁵⁴ Imakura, Y.; Nishiguchi, S.; Orita, A.; Otera, J. ASSESSMENT OF FLUOROALKYLITIN COMPOUNDS AS FLUOROUS LEWIS ACID CATALYSTS. [*Appl. Organometal. Chem.* **2003**, 17, 795-799.](#)
- ⁵⁵ Dalicsek, Z.; Pollreisz, F.; Gömöry, Á.; Soós, T. RECOVERABLE FLUOROUS CBS METHODOLOGY FOR ASYMMETRIC REDUCTION OF KETONES. *Organic Letters* **2005**, 7, 3243-3246.
- ⁵⁶ Dalicsek, Z.; Pollreisz, F.; Soós, T. EFFICIENT SEPARATION OF A TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED ORGANOCATALYST: JUST ADD WATER. [*Chem. Commun.*, **2009**, 4587 – 4589.](#)

-
- ⁵⁷ Dalicsek, Z.; Pollreisz, F.; Soós, T. EFFICIENT SEPARATION OF A TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED ORGANOCATALYST: JUST ADD WATER. [Supplementary material for Ref. \[56\]](#).
- ⁵⁸ Dalicsek Zoltán, ÚJ FÁZISJELÖLT KATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA SZERVES SZINTÉZISEKBEN, [Doktori értekezés](#), Budapest, 2009.
- ⁵⁹ Wang, L.; Cai, C.; Curran, D. P.; Wei Zhang, W. ENANTIOSELECTIVE α -CHLORINATION OF ALDEHYDES WITH RECYCLABLE FLUOROUS (S)-PYRROLIDINE–THIOUREA BIFUNCTIONAL ORGANOCATALYST. [Synlett 2010, 433–436](#).
- ⁶⁰ Zhou, H.; Zhang, W.; Yan, B. USE OF CYCLOHEXYLISOCYANIDE AND METHYL 2-ISOCYANOACETATE AS CONVERTIBLE ISOCYANIDES FOR MICROWAVE-ASSISTED FLUOROUS SYNTHESIS OF 1,4-BENZODIAZEPINE-2,5-DIONE LIBRARY. [J. Comb. Chem. 2009, 12, 206–214](#).
- ⁶¹ Curran, D. P.; Zhang, K. FLUOROUS MIXTURE SYNTHESIS OF FOUR STEREOISOMERS OF THE C21-C40 FRAGMENT OF TETRAFIBRICIN. [Synlett. 2010, 667–671](#).
- ⁶² Mizuno, M.; Goto, K.; Miura, T.; Hosaka, D.; Inazu, T. A NOVEL PEPTIDE SYNTHESIS USING FLUOROUS CHEMISTRY. [Chem. Commun. 2003, 972–973](#).
- ⁶³ Brittain, S. M.; Ficarro, S. B.; Brock, A.; Peters, E. C. ENRICHMENT AND ANALYSIS OF PEPTIDE SUBSETS USING FLUOROUS AFFINITY TAGS AND MASS SPECTROMETRY. [Nature Biotechnology 2005, 23, 463–468](#).
- ⁶⁴ Ying, W.; Perlman, D. H.; Li, L.; Théberge, R.; E. Costello, C. E.; McComb, M. E. HIGHLY EFFICIENT AND SELECTIVE ENRICHMENT OF PEPTIDE SUBSETS COMBINING FLUOROUS CHEMISTRY WITH REVERSED PHASE CHROMATOGRAPHY. [Rapid Commun. Mass Spectrom. 2009; 23, 4019–4030](#).
- ⁶⁵ Montanari, Y.; Yu, M. S.; Curran, D. P. THIEME CHEMISTRY JOURNAL AWARDEES – WHERE THEY NOW? CATALYTIC TRANSPORT WITH AN AMINE CARRIER IN A FLUOROUS TRIPHASIC REACTION. [Synlett 2009, 554–557](#).
- ⁶⁶ Yang, B.; Jing, Y.; Huang, X. FLUOROUS ASSISTED ONE-POT OLIGOSACCHARIDE SYNTHESIS. [Eur. J. Org. Chem. 2010, 1290–1298](#).
- ⁶⁷ (a) Sato, S.; Iida, J.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. FLUOROUS NANODROPLETS STRUCTURALLY CONFINED IN AN ORGANOPALLADIUM SPHERE. [Science 2006, 313, 1273–1276](#); (b) Gladysz, J. A. FLUOROUS TO THE CORE. [Science 2006, 313, 1249–1250](#).
- ⁶⁸ Voggu, R.; Biswas, K.; Govindaraj, A.; Rao, C. N. R. USE OF FLUOROUS CHEMISTRY IN THE SOLUBILIZATION AND PHASE TRANSFER OF NANOCRYSTALS, NANORODS, AND NANOTUBES. [J. Phys. Chem. B, 2006, 110, 20752–20755](#).
- ⁶⁹ Olson, E. J.; Boswell, P. G.; Givot, B. L.; Yao, L. J.; Bühlmann, P. ELECTROCHEMISTRY IN MEDIA OF EXCEPTIONALLY LOW POLARITY: VOLTAMMETRY WITH A FLUOROUS SOLVENT. [J. Electroanal. Chem. 2010, 639, 154–160](#).
- ⁷⁰ Holt, D. J.; Payne, R. J.; Abell, C. SYNTHESIS OF NOVEL FLUOROUS SURFACTANTS FOR MICRODROPLET STABILISATION IN FLUOROUS OIL STREAMS. [J. Fluorine Chem. 2010, 131, 398–400](#).

- ⁷¹ Mayot, E.; Kleinschmidt, F.; Baret, J.-C.; El Harrak, A.; Griffiths, A. NEW PERFLUORINATED SURFACTANTS FOR APPLICATION IN DIGITAL MICROFLUIDICS. [*"The 19th International Symposium on Fluorine Chemistry and the 3rd International Symposium of Fluorous Technologies" \(19thISFC@ISoFT09\)*](#) Jackson Hole, August 23-28, 2009, Wyoming, USA. Lecture no. 56, p. 33.
- ⁷² Nassar, R. A.; Scanga, R.; Miller, B.; Li, X.; Gang, H.; Hutchison, B. J. SYNTHESIS AND EVALUATION OF PERFLUOROPOLYETHER-POLYETHYLENEGLYCOL SURFACTANTS TO ENABLE WATER-IN-FLUOROCARBON MICROFLUIDICS. [*"The 19th International Symposium on Fluorine Chemistry and the 3rd International Symposium of Fluorous Technologies" \(19thISFC@ISoFT09\)*](#) Jackson Hole, August 23-28, 2009, Wyoming, USA. Lecture no. 181, p. 97.
- ⁷³ De Simone, J. PRACTICAL APPROACHES TO GREEN SOLVENTS. [*Science* **2002**, *297*, 799-803.](#)
- ⁷⁴ Cole-Hamilton, D. J. CATALYST SEPARATION, RECOVERY, HOMOGENEOUS CATALYSIS-NEW APPROACHES TO CATALYST SEPARATION, RECOVERY, AND RECYCLING. [*Science* **2003**, *299*, 1702-1706.](#)
- ⁷⁵ Mathison, C. R.; Cole-Hamilton, D. J., FLUOROUS BIPHASIC CATALYSIS. In: Cole-Hamilton, D. J.; Tooze, R. P. (Eds.), *Catalyst Separation, Recovery and Recycling*, Springer, 2006. pp. 145–181.
- ⁷⁶ Juliette, J. J. J.; Rutherford, D.; Horváth, I. T.; Gladysz, J. A. TRANSITION METAL CATALYSIS IN FLUOROUS MEDIA: PRACTICAL APPLICATION OF A NEW IMMOBILIZATION PRINCIPLE TO RHODIUM-CATALYZED HYDROBORATIONS OF ALKENES AND ALKYNES. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2696-2704.
- ⁷⁷ Adams, D. J.; Cole-Hamilton, D. J.; Hope, E. G.; Pogorzelec, P. J.; Stuart, A. M. HYDROFORMYLATION IN FLUOROUS SOLVENTS. [*J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1413–1417.](#)
- ⁷⁸ Sheldon, R. A. GREEN SOLVENTS FOR SUSTAINABLE ORGANIC SYNTHESIS: STATE OF THE ART. [*Green Chem.* **2005**, *7*, 267–278.](#)
- ⁷⁹ Gladysz, J. A. "CATALYSIS INVOLVING FLUOROUS PHASES: FUNDAMENTALS AND DIRECTIONS FOR GREENER METHODOLOGIES". In: [*Handbook of Green Chemistry, Anastas, P., Ed; Volume 1: HOMOGENEOUS CATALYSIS; Crabtree, R. H. Volume Ed; Wiley/VCH, Weinheim, 2009, pp. 17-38.*](#)
- ⁸⁰ (a) Horváth István Tamás, SZEMÉLYES KÖZLÉS (2008); (b) Ld. Ref. [¹⁸⁵];
(b) Horváth, I. T. SUSTAINABLE FLUOROUS CHEMISTRY. *ACS Award for Creative Work in Fluorine Chemistry: Symposium in Honor of Russell P. Hughes, 239th ACS National Meeting*, March 21-25, 2010, San Francisco, http://abstracts.acs.org/chem/239nm/program/view.php?obj_id=5647&terms=
- ⁸¹ Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Petrucci, F.; Prastaro, A.; Niembro, S.; Shafir, A.; Vallribera, A. PERFLUORO-TAGGED, PHOSPHINE-FREE PALLADIUM NANOPARTICLES SUPPORTED ON SILICA GEL: APPLICATION TO ALKYNYLATION OF ARYL HALIDES, SUZUKI-MIAURA CROSS-COUPING, AND HECK REACTIONS UNDER AEROBIC CONDITIONS. [*Green. Chem.* **2010**, *12*, 150-158.](#)
- ⁸² (a) Zhang, W. Editorial, FLUOROUS CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO HIGH-THROUGHOUT SYNTHESIS OF SMALL MOLECULES AND SEPARATION/IMMOBILIZATION OF BIOMOLECULES. *QSAR Comb Sci* **2006**, *25*, 679-679; (b) Zhang W. (Ed.), FLUOROUS SYNTHESIS. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 675-806.

-
- ⁸³ ZHANG, W. FLUOROUS TECHNOLOGIES FOR SOLUTION-PHASE HIGH-THROUGHPUT ORGANIC SYNTHESIS. [*Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475-4489.](#)
- ⁸⁴ Gladysz, J. A.; Curran, D. P. FLUOROUS CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO A PARALLEL CHEMICAL UNIVERSE AND BEYOND. [*Tetrahedron* **2002**, *58*, 3823-3825;](#) and the following articles, pp. 3826-4132.
- ⁸⁵ Zhang, W. FLUOROUS MIXTURE SYNTHESIS (FMS) OF ENANTIOMERS, DIASTEREOMERS, AND COMPOUND LIBRARIES. [*ARKIVOC* **2004**, \(i\) 101-109.](#)
- ⁸⁶ Zhang, W. FLUOROUS SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC SYSTEMS. [*Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531-2556.](#)
- ⁸⁷ Zhang, W. MICROWAVE-ENHANCED FLUOROUS SYNTHESIS. [*Chimica Oggi/Chemistry Today \(supplement\)* **2004**, *23* \(3\) 12-14.](#)
- ⁸⁸ Zhang, W. APPLICATION OF FLUOROUS TECHNOLOGIES IN SOLUTION-PHASE SYNTHESIS. [*1st International Symposium on Fluorous Technologies Bordeaux-Talence, France, July 4-6, 2005. Lecture.*](#)
- ⁸⁹ Zhang, W.; Cai, C., NEW CHEMICAL AND BIOLOGICAL APPLICATIONS OF FLUOROUS TECHNOLOGIES. [*Chem. Commun.* **2008**, 5686-5694.](#)
- ⁹⁰ Zhang, W. GREEN CHEMISTRY ASPECTS OF FLUOROUS TECHNIQUES—OPPORTUNITIES AND CHALLENGES FOR SMALL-SCALE ORGANIC SYNTHESIS. [*Green Chem.* **2009**, *11*, 911-920.](#)
- ⁹¹ (a) Curran, D. P. FLUOROUS CHEMISTRY IN PITTSBURGH: 1996-2008. [*J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 898-902;](#) (b) Editorial (William R. Dolbier Jr., and G. K. Surya Prakash), 2008 ACS AWARD ISSUE "FOR CREATIVE WORK IN FLUORINE CHEMISTRY", DENNIS P. CURRAN. [*J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 896-897.](#)
- ⁹² Curran, D. P.; Hadida, S. TRIS(2-(PERFLUOROHEXYL)ETHYL)TIN HYDRIDE: A NEW FLUOROUS REAGENT FOR USE IN TRADITIONAL ORGANIC SYNTHESIS AND LIQUID PHASE COMBINATORIAL SYNTHESIS. [*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531-2532.](#)
- ⁹³ Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S.-Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. FLUOROUS SYNTHESIS: A FLUOROUS-PHASE STRATEGY FOR IMPROVING SEPARATION EFFICIENCY IN ORGANIC SYNTHESIS. [*Science* **1997**, *275*, 823-826.](#)
- ⁹⁴ Curran, D. P.; Hadida, S.; He, M. THERMAL ALLYLATIONS OF ALDEHYDES WITH A FLUOROUS ALLYLSTANNANE. SEPARATION OF ORGANIC AND FLUOROUS PRODUCTS BY SOLID PHASE EXTRACTION WITH FLUOROUS REVERSE PHASE SILICA GEL. [*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714-6715.](#)
- ⁹⁵ Hadida, S.; Michael S. Super, M. S.; Beckman, E. J.; Curran, D. P. RADICAL REACTIONS WITH ALKYL AND FLUOROALKYL (FLUOROUS) TIN HYDRIDE REAGENTS IN SUPERCRITICAL CO₂. [*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7406-7407.](#)
- ⁹⁶ Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. RAPID FLUOROUS STILLE COUPLING REACTIONS CONDUCTED UNDER MICROWAVE IRRADIATION. [*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583-5587.](#)
- ⁹⁷ Curran, D. P.; Ferritto, R.; Hua, Y. PREPARATION OF A FLUOROUS BENZYL PROTECTING GROUP AND ITS USE IN A FLUOROUS SYNTHESIS APPROACH TO A DISACCHARIDE. [*Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4937-4940.](#)

-
- ⁹⁸ Olofsson, K.; Kim, S.-Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. HIGH-SPEED, HIGHLY FLUOROUS ORGANIC REACTIONS. [*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4539-4541.](#)
- ⁹⁹ Zhang, Q.; Luo, Z.; Curran, D. P. SEPARATION OF "LIGHT FLUOROUS" REAGENTS AND CATALYSTS BY FLUOROUS SOLID-PHASE EXTRACTION: SYNTHESIS AND STUDY OF A FAMILY OF TRIARYLPHOSPHINES BEARING LINEAR AND BRANCHED FLUOROUS TAGS. [*J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8866-8873.](#)
- ¹⁰⁰ Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Curran, D. P. PREPARATION OF A FLUOROUS CHIRAL BINOL DERIVATIVE AND APPLICATION TO AN ASYMMETRIC PROTONATION REACTION. [*Tetrahedron* **2000**, *56*, 351-356.](#)
- ¹⁰¹ Luo, Z.; Williams, J.; Read, R. W.; Curran, D. P. FLUOROUS BOC (FBOC) CARBAMATES: NEW AMINE PROTECTING GROUPS FOR USE IN FLUOROUS SYNTHESIS. [*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4261-4266.](#)
- ¹⁰² Nakamura, H.; Linciau, B.; Curran, D. P. FLUOROUS TRIPHASIC REACTIONS: TRANSPORTATIVE DEPROTECTION OF FLUOROUS SILYL ETHERS WITH CONCOMITANT PURIFICATION. [*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10119-10120.](#)
- ¹⁰³ Luo, Z.; Zhang Q.; Oderaotoshi, Y.; Curran, D. P. FLUOROUS MIXTURE SYNTHESIS: A FLUOROUS-TAGGING STRATEGY FOR THE SYNTHESIS AND SEPARATION OF MIXTURES OF ORGANIC COMPOUNDS. [*Science* **2001**, *291*, 1766-1769.](#)
- ¹⁰⁴ Yoshida, J.-i.; Itami, K. TAG STRATEGY FOR SEPARATION AND RECOVERY. [*Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3693-3716.](#)
- ¹⁰⁵ Zhang, Q.; Rivkin, A.; Curran, D. P. QUASIRACEMIC SYNTHESIS: CONCEPTS AND IMPLEMENTATION WITH A FLUOROUS TAGGING STRATEGY TO MAKE BOTH ENANTIOMERS OF PYRIDOVERICIN AND MAPPICINE. [*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5774-5781.](#)
- ¹⁰⁶ Matsugi, M.; Curran, D. P. REVERSE FLUOROUS SOLID-PHASE EXTRACTION: A NEW TECHNIQUE FOR RAPID SEPARATION OF FLUOROUS COMPOUNDS. [*OrgLett* **2004**, *6*, 2717-2720.](#)
- ¹⁰⁷ Yu, M. S.; Curran, D. P.; Nagashima, T. INCREASING FLUOROUS PARTITION COEFFICIENTS BY SOLVENT TUNING. [*OrgLett* **2005**, *7*, 3677-3680.](#)
- ¹⁰⁸ Wilcox, C. S.; Turkyilmaz, S. OLIGOMERIC ETHYLENE GLYCOLS AS SORTING TAGS FOR PARALLEL AND COMBINATORIAL MIXTURE SYNTHESIS. [*Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1827-1829.](#)
- ¹⁰⁹ Zhang, W.; Curran, D. P. Tetrahedron report number 777. SYNTHETIC APPLICATIONS OF FLUOROUS SOLID-PHASE EXTRACTION (F-SPE). [*Tetrahedron* **2006**, *62*, 11837-11865.](#)
- ¹¹⁰ Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H. FLUOROUS-TETHERED QUENCHING REAGENTS FOR SOLUTION PHASE PARALLEL SYNTHESIS. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4225-4228.
- ¹¹¹ Zhang, W.; Curran, D. P.; Chen, C. H.-T. USE OF FLUOROUS SILICA GEL TO SEPARATE FLUOROUS THIOL QUENCHING DERIVATIVES IN SOLUTION-PHASE PARALLEL SYNTHESIS. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3871-3875.
- ¹¹² Gerard, B.; Cencic, R.; Pelletier, J.; Porco, J. A., Jr. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF THE COMPLEX ROCAGLATE (-)-SILVESTROL. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7831-7834.

- ¹¹³ Bucher, B.; Curran, D. P. SELECTIVE SULFONYLATION OF 1,2-DIOLS AND DERIVATIVES CATALYZED BY A RECOVERABLE FLUOROUS TIN OXIDE. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9617–9621.
- ¹¹⁴ Ryu, I.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsyu, M.; Luo, Z. Y.; Curran, D. P. RADICAL CARBONYLATIONS WITH FLUOROUS ALLYL TIN REAGENTS. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2367–2370.
- ¹¹⁵ Manzoni, L.; Castelli, R. RAPID SYNTHESIS OF OLIGOSACCHARIDES USING AN ANOMERIC FLUOROUS SILYL PROTECTING GROUP. *OrgLett* **2004**, *6* (23), pp 4195–4198
- ¹¹⁶ Wang, X.; Nelson, S. G.; Curran, D. P. THE AZIDO ACID APPROACH TO β -PEPTIDES: PARALLEL SYNTHESIS OF A TRI- β -PEPTIDE LIBRARY BY FLUOROUS TAGGING. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6141–6145.
- ¹¹⁷ McCairn, M. C.; Turner, M. L. RAPID SYNTHESIS AND FLUOROUS-PHASE PURIFICATION OF α -PERFLUOROHXYLOLIGO-THIOPHENES. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1045–1047.
- ¹¹⁸ McAllister, L. A.; McCormick, R. A.; James, K. M.; Brand, S.; Willetts, N.; Procter, D. J. A FLUOROUS, PUMMERER CYCLATIVE-CAPTURE STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF N-HETEROCYCLES. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 1032–1046.
- ¹¹⁹ Trabanco, A. A.; Vega, J. A.; Fernández, M. A. FLUOROUS-TAGGED CARBAMATES FOR THE PD-CATALYZED AMINATION OF ARYL HALIDES. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8146–8148.
- ¹²⁰ Schwinn, D.; Bannwarth, W. PERFLUORO-TAGGED BENZYLOXYCARBONYL PROTECTING GROUP AND ITS APPLICATION IN FLUOROUS BIPHASIC SYSTEMS. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 255–264.
- ¹²¹ Curran, D. P.; Amatore, M.; Campbell, M.; Go, E.; Guthrie, D.; Luo, Z. SYNTHESIS AND REACTIONS OF FLUOROUS CARBOBENZYLOXY (^FCBZ) DERIVATIVES OF α -AMINO ACIDS. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4643–4467.
- ¹²² Luo, Z. Y.; Williams, J.; Read, R. W.; Curran, D. P. FLUOROUS BOC (FBOC) CARBAMATES: NEW AMINE PROTECTING GROUPS FOR USE IN FLUOROUS SYNTHESIS. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4261–4266.
- ¹²³ Chen, C. H.-T.; Zhang, W. FLUOMAR, A FLUOROUS VERSION OF THE MARSHALL RESIN FOR SOLUTION-PHASE LIBRARY SYNTHESIS. *OrgLett* **2003**, *5*, 1015–1017.
- ¹²⁴ Palmacci, E. R.; Hewitt, M. C.; Seeberger, P. H. CAP-TAG-NOVEL METHODS FOR THE RAPID PURIFICATION OF OLIGOSACCHARIDES PREPARED BY AUTOMATED SOLID-PHASE SYNTHESIS. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4433–4437.
- ¹²⁵ Zhang, W. *Chem. Rev.* FLUOROUS LINKER-FACILITATED CHEMICAL SYNTHESIS. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 749–795.
- ¹²⁶ (a) Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Lowe, H. *Microreactors*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000; (b) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. GREENER APPROACHES TO ORGANIC SYNTHESIS USING MICROREACTOR TECHNOLOGY, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300–2318.
- ¹²⁷ (a) Mikami, K.; Yamanaka, M.; Islam, M. N.; Kudo, K.; Seino, N.; Shinoda, M. 'FLUOROUS NANOFLOW' SYSTEM FOR THE MUKAIYAMA ALDOL REACTION CATALYZED BY THE LOWEST CONCENTRATION OF THE LANTHANIDE COMPLEX WITH BIS(PERFLUOROOCTANESULFONYL)-AMIDE PONYTAIL. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10593–10597; (b) Mikami, K.; Yamanaka, M.; Islam, M. N.; Tono, T.; Itoh, Y.; Shinoda, M.; Kudo, K.

NANOFLOW MICROREACTOR FOR DRAMATIC INCREASE NOT ONLY IN REACTIVITY BUT ALSO IN SELECTIVITY: BAEYER–VILLIGER OXIDATION BY AQUEOUS HYDROGEN PEROXIDE USING LOWEST CONCENTRATION OF A FLUOROUS LANTHANIDE CATALYST. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 592-596.

¹²⁸ Bejot, R.; Fowler, T.; Carroll, L.; Boldon, S.; Moore, J. E.; Declerck, J.; Gouverneur, V. FLUOROUS SYNTHESIS OF ¹⁸F RADIOTRACERS WITH THE [¹⁸F]FLUORIDE ION: NUCLEOPHILIC FLUORINATION AS THE DETAGGING PROCESS. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 586-589.

¹²⁹ FTI, Inc. <http://www.fluorous.com>. (2010_FLUOROUS_APPLICATION_NOTES)

¹³⁰ (a) Richter, B.; van Koten, G.; Deelman, B.-J., FLUOROUS VERSIONS OF WILKINSON'S CATALYST. ACTIVITY IN FLUOROUS HYDROGENATION OF 1-ALKENES AND RECYCLING BY FLUOROUS BIPHASIC SEPARATION. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3945-3951; (b) de Wolf, E.; Speets, E. A.; Deelman, B.-J.; van Koten, G., RECYCLING OF RHODIUM-BASED HYDROSILYLATION CATALYSTS; A FLUOROUS APPROACH. *Organometallics* **2001**, *20*, 3686-3690.

¹³¹ Vlád, G.; Richter, G.F.; Horváth, I. T. MODULAR SYNTHESIS OF FLUOROUS TRIALKYLPHOSPHINES. *OrgLett* **2004**, *6*, 4559-4561.

¹³² Vlád, G.; Richter, F. U.; Horváth, I. T. SYNTHESIS OF FLUOROUS TRIALKYL PHOSPHINES WITH THE COMPLETE EXCLUSION OF PH₃. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8605–8608.

¹³³ Berven, B. M.; Koutsantonis, G. A. HIGHLY FLUOROUS BIDENTATE PHOPSHINES. *Synthesis*, **2008**, 2626-2630.

¹³⁴ (a) López-Vinasco, A. M.; Bruce, M.; González-Aguirre, P.; Rosas-Hernández, A.; Amador-Bedolla, C.; Erika Martin, E. SYNTHESIS OF ALKYL AND FLUOROALKYL CHAINS CONTAINING THIOETHER-PHOSPHINES. *Synthesis* **2010**, 4101–4106; (b) [Supporting Information](#) (pp. 1-48).

¹³⁵ Gudmunsen, D.; Hope, E. G.; Paige, D. R.; Stuart, A. M. COORDINATION CHEMISTRY OF PERFLUOROALKYLATED PHOSPHOROUS(III) LIGANDS. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 942–950.

¹³⁶ Kiss, L. E., Kövesdi, I., Rábai, J. AN IMPROVED DESIGN OF FLUOROPHILIC MOLECULES: PREDICTION OF THE LN *P* FLUOROUS PARTITION COEFFICIENT, FLUOROPHILICITY, USING 3D QSAR DESCRIPTORS AND NEURAL NETWORKS. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 95-109.

¹³⁷ de Wolf, E.; Ruelle, P. ; van den Broeke, J.; Deelman, B.-J.; van Koten, G. PREDICTION OF PARTITION COEFFICIENTS OF FLUOROUS AND NONFLUOROUS SOLUTES IN FLUOROUS BIPHASIC SOLVENT SYSTEMS BY MOBILE ORDER AND DISORDER THEORY. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 1458–1466.

¹³⁸ Gladysz, J. A.; Emnet, C.; Rabai, J. PARTITION COEFFICIENTS INVOLVING FLUOROUS SOLVENTS. In: Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horvath, I. T. (Eds.): *Handbook of Fluorous Chemistry*, Weinheim, Wiley-VCH: 2004, pp. 56-100.

¹³⁹ Goss, K.-U.; Bronner, G. WHAT IS SO SPECIAL ABOUT THE SORPTION BEHAVIOR OF HIGHLY FLUORINATED COMPOUNDS? *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 9518-9522.

¹⁴⁰ Bálint Ana-Maria (született: Bonto Ana-Maria), FLUOROS AMINOK, -ÉTEREK ÉS -KETÁLOK SZINTÉZISE ÉS FIZIKAI TULAJDONSÁGAIK VIZSGÁLATA, [Doktori értekezés](#), ELTE, TTK, Kémia Doktori Iskola, Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2006

¹⁴¹ Sadtler, M. V.; Jeanneaux, F.; Krafft, M.-P.; Rábai, J.; Riess, J. G. PERFLUOROALKYLATED AMPHIPHILES WITH A MORPHOLINOPHOSPHATE OR A DIMORPHOLINOPHOSPHATE POLAR HEAD GROUP. [New J. Chem. 1998, 609-613.](#)

¹⁴² Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Skribanek, Z.; Vass, E.; Rábai, J. A NOVEL STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF OMEGA-FUNCTIONALIZED PERFLUOROALKYL IODIDES. [OrgLett 2001, 3, 2365-2366](#); @ [Supporting Information](#)

¹⁴³ Szlávik Zoltán, FORDÍTOTT FLUOROS AMFIFILEK SZINTÉZISE, [Doktori értekezés](#), ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2000.

¹⁴⁴ Szlávik, Z.; Csámpai, A.; Krafft, M.-P.; Riess, J.-G.; Rábai, J. THE PREPARATION OF METHYL 9-iodo-perfluorononanoate: AN ACCESS TO REVERSE FLUORINATED AMPHIPHILES. [Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8757-8760.](#)

¹⁴⁵ Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Tarczay, Gy.; Gömöry, Á.; Rábai, J. SYNTHESIS OF 3-PERFLUOROALKYL-PROPYL-ESTERS OF L-(+)-TARTARIC ACID. [J. Fluorine Chem. 1999, 98, 83-87.](#)

¹⁴⁶ Rábai, J.; Kövesi, I.; Bonto, A.-M. PERFLUOROOCYTOPROPYL ALCOHOL. RADICAL ADDITION OF PERFLUOROOCYTOPYL IODIDE TO TRIALLYL BORATE, FOLLOWED BY REDUCTIVE DEHALOGENATION AND AQUEOUS DEPROTECTION. In: Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. (Eds.) [Handbook of Fluorous Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH, 2004. pp. 419-420.](#)

¹⁴⁷ Kiss László Ernő, FLUOROFIL VEGYÜLETEK TERVEZÉSE ÉS SZINTÉZISE, [Doktori értekezés](#), ELTE TTK, Kémia Doktori Iskola, Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2001.

¹⁴⁸ Kiss, L. E.; Rábai, J.; Varga, L.; Kövesdi, I. METHYL PERFLUOROOCYTOPANETHIONATE AS A TOOL FOR INDIRECT PERFLUOROALKYLMETHYLATION AND PERFLUOROALKYLATION OF AMINES. [Synlett 1998, 1243-1245.](#)

¹⁴⁹ Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Ágnes Gömöry, Á.; Rábai, J. APPLICATION OF TRIMETHYLVINYLSILANE AS A CONVENIENT SYNTHETIC PRECURSOR OF (PERFLUOROALKYL)-ETHENES: AN UNUSUAL FLUORIDE-INDUCED ELIMINATION-DESILYLATION COUPLED REACTION. [OrgLett 2000, 2, 2347 – 2349.](#) @ [Supporting Information](#).

¹⁵⁰ Rábai, J. [FLUORINE CHEMISTRY FOR FLUOROUS CHEMISTRY](#). *The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies (ISOFT'07)* July 29 - August 1, 2007, Yokohama-Kamakura, Japan. [Book of Abstracts](#), Noguchi Institute, pp. 39-42.

¹⁵¹ Szijjártó, C.; Ivanko, P.; Takács, F. T.; Szabó, D.; Rábai, J. SYNTHESIS OF FLUOROUS PROPENES FROM 3-PERFLUOROALKYL-2-iodo-1-PROPANOLS. [J. Fluorine Chem. 2008, 129, 386-389.](#)

¹⁵² Gambaretto, G.; Conte, L.; Fornasieri, G.; Zarantonello, C.; Tonei, D.; Sassi, A.; Bertani, R. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A NEW CLASS OF POLYFLUORINATED ALKANES: TETRAKIS(PERFLUOROALKYL)ALKANE. [J. Fluorine Chem. 2003, 121, 57-63.](#)

-
- ¹⁵³ Rábai, J.; Szíjjártó, Cs.; Ivanko, P.; Szabó, D. 3-(PERFLUOROALKYL)PROPANOLS: VALUABLE BUILDING BLOCKS FOR FLUOROUS CHEMISTRY. [Synthesis 2007, 2581-2584.](#)
- ¹⁵⁴ Rábai, J.; Abudurexiti, A.; Szabó, D. [PERFLUOROOCTYLPROPYL AMINE. USE OF PERFLUOROOCTYLPROPYL IODIDE FOR A GABRIEL SYNTHESIS OF A FLUOROPHILIC AMINE.](#)
In: Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horvath, I. T. (Eds.) *Handbook of Fluorous Chemistry*, Weinheim: Wiley - VCH, 2004. pp. 421-423.
- ¹⁵⁵ Abudurexiti, A.; Halász, G.; Csámpai, A.; Gömöry, Á.; Rábai, J., IMPROVED SYNTHESIS OF PERFLUOROOCTYL-PROPYL AMINE. [J. Fluorine Chem. 2004, 125, 1143-1146.](#)
- ¹⁵⁶ Bálint, A.-M.; Bodor, A.; Gömöry, Á.; Vékey, K.; Szabó, D.; Rábai, J. MITSUNOBU SYNTHESIS OF SYMMETRICAL ALKYL AND POLYFLUOROALKYL SECONDARY AMINES. [J. Fluorine Chem. 2005, 126, 1524-1530.](#)
- ¹⁵⁷ Szabó, D., Mohl, J., Bálint, A.-M., Bodor, A., Rábai, J. NOVEL GENERATION PONYTAILS IN FLUOROUS CHEMISTRY: SYNTHESIS OF PRIMARY, SECONDARY, AND TERTIARY (NONAFLURO-TERT-BUTYLOXY)ETHYL AMINES. [J. Fluorine Chem. 2006, 127, 1496-1504.](#)
- ¹⁵⁸ Pavlik, F. J. US Patent 3,385,904 (Minnesota Mining and Manufacturing Co.) May 28, 1968 (application: October 30, 1962); *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 26753x.
- ¹⁵⁹ Knunyants, I. L., Dyatkin, B. L. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 5, 923–925.
- ¹⁶⁰ Jiang, Z.-X.; Yu, B. Y., THE SYNTHESIS OF A GEMINALLY PERFLURO-TERT-BUTYLATED β -AMINO ACID AND ITS PROTECTED FORMS AS A POTENTIAL PHARMACOKINETIC MODULATOR AND RECEPTOR FOR PEPTIDE BASED PHARMACEUTICALS. [J. Org. Chem. 2007, 72, 1464-1467](#) and [Supporting Information.](#)
- ¹⁶¹ Jiang, Z.-X.; Yu, B. Y., THE DESIGN AND SYNTHESIS OF HIGHLY BRANCHED AND SPHERICALLY SYMMETRIC FLUORINATED OILS AND AMPHILES. [Tetrahedron 2007, 63, 3982-3988.](#)
- ¹⁶² Jiang, Z.-X.; Yu, B. Y., THE DESIGN AND SYNTHESIS OF HIGHLY BRANCHED AND SPHERICALLY SYMMETRIC FLUORINATED MACROCYCLIC CHELATORS. [Synthesis 2008, \(2\) 215-220.](#)
- ¹⁶³ Jiang, Z.-X.; Liu, X.; Yeong, E. K.; Yu, Y. B., SYMMETRY-GUIDED DESIGN AND FLUOROUS SYNTHESIS OF A STABLE AND RAPIDLY EXCRETED IMAGING TRACER FOR ^{19}F MRI. [Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4755-4758.](#)
- ¹⁶⁴ Jiang, Z.-X.; Yu, Y. B., FLUOROUS MIXTURE SYNTHESIS OF ASYMMETRIC DENDRIMERS, Article ASAP, [J. Org. Chem. 2010, 75, 2044–2048](#); DOI: 10.1021/jo100102a
- ¹⁶⁵ Chu, Q.; Henry, C.; Curran, D. P. SECOND-GENERATION TAGS FOR FLUOROUS CHEMISTRY EXEMPLIFIED WITH A NEW FLUOROUS MITSUNOBU REAGENT. [OrgLett 2008, 10, 2453-2456.](#)
- ¹⁶⁶ Szabó, D., Nemes, A., Kövesdi, I., Farkas, V., Hollósi, M., Rábai, J. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF FLUOROUS (S)- AND (R)-1-PHENYLETHYLAMINES THAT EFFECT HEAT FACILITATED RESOLUTION OF ($\pm$)-2-(8-CARBOXY-1-NAPHTHYLSULFINYL)BENZOIC ACID VIA DIASTEREOMERIC SALT FORMATION AND STUDY OF THEIR CIRCULAR DICHROISM. [J. Fluorine Chem. 2006, 127, 1405-1414.](#)

¹⁶⁷ Rábai, J.; L.E. Kiss, L. E.; Kövesdi, I.; Szilávik, Z.; Borbás, E. K.; Szabó, D.; Csámpai, A.; Pashinnik, V.E.; Shermolovich, Y.G. PRACTICE OF FLUOROUS BIPHASE CHEMISTRY (FBC): SYNTHESIS AND DESIGN OF HIGHER GENERATION FLUOROPHILIC COMPOUNDS. [*13th European Symposium on Fluorine Chemistry*](#), July 15-20, 2001, Bordeaux, France

¹⁶⁸ Rábai, J.; Szabó, D.; Borbás, E. K.; Kövesi, I.; Kövesdi, I.; Csámpai, A.; Gömöry, Á.; Pashinnik, V. E.; Shermolovich, Y. G. PRACTICE OF FLUOROUS BIPHASE CHEMISTRY: CONVENIENT SYNTHESIS OF NOVEL FLUOROPHILIC ETHERS VIA A MITSUNOBU REACTION. [*J. Fluorine Chem.* **2002**, *114*, 199-207.](#)

¹⁶⁹ Szabó, D.; Bonto, A.-M.; Kövesdi, I.; Gömöry, Á.; Rábai, J. SYNTHESIS OF NOVEL LIPOPHILIC AND/OR FLUOROPHILIC ETHERS OF PERFLUORO-TERT-BUTYL ALCOHOL, PERFLUOROPINACOL AND HEXAFLUOROACETONE HYDRATE VIA A MITSUNOBU REACTION: TYPICAL CASES OF IDEAL PRODUCT SEPARATION. [*J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 641-652.](#)

¹⁷⁰ (a) Hu, G.-X.; Zou, J.-W.; Zeng, M.; Pan, S.-F.; Yu, Q.-S. 2D AND 3D-QSPR MODELS FOR THE FLUOROPHILICITY OF ORGANIC COMPOUNDS IN CONSIDERATION OF CHIRALITY. [*QSAR Comb. Sci.* **2009**, *28*, 1112 – 1122;](#) (b) Ref.^[137].

¹⁷¹ Nemes, A.; Tölgyesi, L.; Bodor, A.; Rábai, J.; Szabó, D. GREENER FLUOROUS CHEMISTRY: CONVENIENT PREPARATION OF NEW TYPES OF 'CF₃-RICH' SECONDARY ALKYL MESYLATES AND THEIR USE FOR THE SYNTHESIS OF AZIDES, AMINES, IMIDAZOLES AND IMIDAZOLIUM SALTS. [*J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1368–1376.](#)

¹⁷² Rábai, J.; Bálint, A.-M.; Szijjártó, C.; Szabó, D. MIXTURE SYNTHESIS OF FLUOROUS KETALS: MITSUNOBU REACTION OF HOMOLOGOUS 3-PERFLUOROALKYL-PROPANOLS WITH HEXAFLUOROACETONE SESQUIHYDRATE AND COLLECTIVE DETERMINATION OF FLUOROPHILICITY VALUES. [*QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 761-765.](#)

¹⁷³ Boswell, P. G.; Lugert, E. C.; Rábai, J.; Amin, E. A.; Bühlmann, P. COORDINATIVE PROPERTIES OF HIGHLY FLUORINATED SOLVENTS WITH AMINO AND ETHER GROUPS. [*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16976 – 16984.](#)

¹⁷⁴ Boswell, P. G.; Szijjártó, Cs.; Jurisch, M.; Gladysz, J. A.; Rábai, J.; Buehlmann, P. FLUOROPHILIC IONOPHORES FOR POTENTIOMETRIC PH DETERMINATIONS WITH FLUOROUS MEMBRANES OF EXCEPTIONAL SELECTIVITY. [*Anal. Chem.* **2008**, *80*, 2084-2090.](#) ¹⁷⁵ Lai, C.-Z.; Koseoglu, S. S.; Lugert, E. C.; Boswell, P. G.; Rábai, J.; Lodge, T. P.; Bühlmann, P. FLUOROUS POLYMERIC MEMBRANES FOR IONOPHORE-BASED ION-SELECTIVE POTENTIOMETRY: HOW INERT IS TEFLON AF? [*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1598–1606.](#)

¹⁷⁶ Barlow, M. G.; Haszeldine, R. N.; Hubbard R., THE VALENCE-BOND ISOMERS OF HEXAKIS (TRIFLUOROMETHYL)- AND HEXAKIS(PENTAFLUOROETHYL)-BENZENES. *Chem. Commun.* **1969**, 202-203.

¹⁷⁷ Flowers, W. T.; Haszeldine, R. N.; Kemp, J.E.G., BENZOCYCLOBUTENE AND STABLE XYLENE FORMATION FROM HEXAKIS(PENTAFLUOROETHYLBENZENE). *Chem. Commun.* **1969**, 203-203.

¹⁷⁸ Homma, T.; Harano, K.; Isobe, H.; Nakamura, E. NANOMETER-SIZED FLUOROUS FULLERENE VESICLES IN WATER AND ON SOLID SURFACES. [*Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1665 –1668.](#)

- ¹⁷⁹(a) Rábai, J.; Bonto, A.-M.; Miedziak, M.; Szabó, D. 'FLUOROUS CHEMISTRY AND ITS APPLICATION PERSPECTIVES IN THE FIELD OF FLUOROORGANIC AND FLUORINORGANIC COMPOUNDS.' *The First International Siberian Workshop-Advanced Inorganic Fluorides*, 2003. Novosibirsk, Russia. [Proceedings of ISIF-2003. pp. 198-201.](#) ISBN 5-901688-04-5 E; (b) Rábai, J.; Bonto, A.-M.; Miedziak, M.; Szabó, D. НЕИОНОГЕННАЯ ДВУХФАЗНАЯ ФТОРНАЯ ХИМИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЁ ПРИМЕНЕНИЯ В ОБЛАСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА. [Russian Translation. 2003, pp. 232-236;](#) ISBN 5-901688-04-5.
- ¹⁸⁰ Rábai, J. FLUORINE FOR FLUOROUS CHEMISTRY, *The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies (ISOFT'07) SEIKEN SYMPOSIUM #50*, July 29—August 1, 2007, Yokohama-Kamakura, Japan; [Book of Abstracts](#), pp. 39-42.; @ [lecture](#) .ppt
- ¹⁸¹ Szíjjártó Csongor, FLUOROS FELSZÍNŰ NANORÉSZECSEK ÉS KATALIZÁTOROK SZINTÉZISE, JELLEMZÉSE ÉS ALKALMAZHATÓSÁGI TERÜLETEINEK VIZSGÁLATA, [Doktori értekezés](#), ELTE TTK, Kémia Doktori Iskola, Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2008.
- ¹⁸² Chu, Q.; Yu, M. S.; Curran, D. P. NEW FLUOROUS/ORGANIC BIPHASIC SYSTEMS ACHIEVED BY SOLVENT TUNING. [Tetrahedron 2007, 63, 9890–9895.](#)
- ¹⁸³ Takács Ferenc Tamás, KÍSÉRLETEK FLUOROFIL REAGENSEK ÉS INTERMEDIÉREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA, Szakdolgozat, ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2005.
- ¹⁸⁴ Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS. Wiley-Interscience, New York, 1981.
- ¹⁸⁵ Horváth, I. T. CHANGING DESIGNER ISSUES IN FLUOROUS CHEMISTRY. *International Symposium on Fluorous Technologies (ISoF'05)*, 2005, Bordeaux/ Talence, France, [Book of Abstracts](#), p. 6.
- ¹⁸⁶ Rábai, J. STYLING AND SETTING FLUOROUS PONYTAILS FOR ENGINEERED PRODUCT SEPARATIONS. *International Symposium on Fluorous Technologies (ISoF'05)*, 2005, Bordeaux/ Talence, France, [Book of Abstracts](#), p. 10.; @ [lecture](#) .ppt
- ¹⁸⁷ (a) Horváth, I. T., Rábai, J.: FLUOROS KÉTFÁZISÚ RENDSZEREK KÉMIAI ALKALMAZÁSAI. *MKE Komplexkémiai Kollokvium*, Mátraháza, 1995; (b) *idem*, *MKE Vegyészkonferencia*, Debrecen, 1995; (c) Rábai, J.: FLUOROFILIZÁCIÓ: ALAPELVEK ÉS ALKALMAZÁSOK. *MTA Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottság ülése*, Budapest, 1995; (d) Kiss, L. E.; Kövesdi, I.; Rábai, J.: FLUOROFILITÁS PONTOS ELŐREJELZÉSE 3D QSAR ALKALMAZÁSÁVAL. *MKE Vegyészkonferencia*, Eger, 1999.
- ¹⁸⁸ Scott Mabury, *Fluoros Chair*, [FLUOROS, AN INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON FLUORINATED ALKYL ORGANICS IN THE ENVIRONMENT](#), August 18-20, 2005, Toronto, Canada.
- ¹⁸⁹ Vlád Gábor, ALKIL-IZOCIANÁTOK CIKLOOLIGOMERIZÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA ÉS FLUOROS TRIALKILFOSZFINOK ELŐÁLLÍTÁSA, [Doktori értekezés](#), ELTE TTK, Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2006., pp. 94
- ¹⁹⁰ Kaleta Zoltán, FLUOROS FÁZISJELELŐLÉSI MÓDSZER FEJLESZTÉSE; A FLUOROS LAWESSON REAGENS SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA, [Doktori értekezés](#), ELTE TTK Kémia Doktori Iskola, MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, Budapest, 2007., pp. 101

¹⁹¹ Kaleta, Z.; Makowski, B. T.; Soós, T.; Dembinski, R. THIONATION USING FLUOROUS LAWESSON'S REAGENT, [OrgLett](#) **2006**, *8*, 1625-1628.

¹⁹² (a) *International Symposium on Fluorous Technologies (ISoF'05)*, 2005, Bordeaux/ Talence, France, [Book of Abstracts](#),

(b) Freemantle, M. FLUOROUS BEGINS TO FLOURISH, [C&EN](#), **2005**, *83* (83) 39-42;

(c) *The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies (ISoFT07)*, 2009, Yokohama-Kamakura, Japan, [Book of Abstracts](#);

(d) *The 19th International Symposium on Fluorine Chemistry and The 3rd International Symposium on Fluorous Technologies (19thISFC@ISoFT09)*, 2009, Jackson Hole, WY, USA, [Book of Abstracts](#);

(e) *16th European Symposium on Fluorine Chemistry*, 2010, Ljubljana, Slovenia, [Book of Abstracts](#), pp. 73-75;

(f) *ISoFT'11*, 2011, Hong-Kong, China, http://www.cityu.edu.hk/bch/isoft11/htm/01_introduction.htm; [First Circular](#);

¹⁹³ Rábai, J.; Csapó, Á.; Szijjártó, Cs.; Mitkin, V.N. „CONVENIENT SYNTHESIS OF FLUOROUS SILOXANES /HALOSILANES AND THEIR APPLICATION FOR HECK-AND HIYAMA COUPLINGS.” *The 3rd International Symposium on Fluorous Technologies (19thISFC@ISoFT09)*, 2009, Jackson Hole, WY, USA; [Book of Abstracts](#), p. 68.; @ [Cf. Lecture](#) .ppt