

- [1] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley & Sons, New York, 1988, S. 58, 1035.
- [2] F. P. Pruchnik, *Organometallic Chemistry of Transition Elements*, Plenum Press, New York, 1990, S. 23.
- [3] H. Werner, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1109–1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1077–1089.
- [4] J. E. Ellis, *Adv. Organomet. Chem.* **1990**, *31*, 1–51.
- [5] H. Willner, J. Schaebis, G. Hwang, F. Mistry, R. Jones, J. Trotter, F. Aubke, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8972–8980.
- [6] G. Hwang, C. Wang, F. Aubke, M. Bodenbinder, H. Willner, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 532–536.
- [7] H. Willner, F. Aubke, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2195–2200.
- [8] G. Hwang, C. Wang, M. Bodenbinder, H. Willner, F. Aubke, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 159–166.
- [9] C. Wang, A. R. Lewis, R. J. Batchelor, F. W. B. Einstein, H. Willner, F. Aubke, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1279–1285.
- [10] C. Wang, B. Bley, G. Balzer-Jöllenbeck, A. R. Lewis, S. C. Siu, H. Willner, F. Aubke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2071–2072.
- [11] a) E. W. Abel, S. P. Tyfield, *Adv. Organomet. Chem.* **1970**, *8*, 117–165; b) W. Beck, K. Sünkel, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1405–1421.
- [12] M. Bodenbinder, G. Balzer-Jöllenbeck, H. Willner, R. J. Batchelor, F. W. B. Einstein, C. Wang, F. Aubke, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 82–92.
- [13] C. Wang, G. Hwang, S. C. Siu, B. Bley, M. Bodenbinder, C. Bach, H. Willner, F. Aubke, *Eur. J. Inorg. Solid State Chem.*, im Druck.
- [14] K. C. Lee, F. Aubke, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *19*, 501–516.
- [15] Farblos, unregelmäßiger Kristall, $0.20 \times 0.40 \times 0.45$ mm, monoklin, $P2_1$ (Nr. 4), $a = 9.868(2)$, $b = 12.585(2)$, $c = 10.499(2)$ Å, $\beta = 106.59(2)^\circ$, $V = 1226.5(4)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{calc}} = 3.446$ g cm⁻³, $2\theta = 65^\circ$, $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71069$ Å), Messung im ω - 2θ -Modus bei 21 °C, 4829 gemessene Reflexe, davon 4604 unabhängige und bei der Verfeinerung berücksichtigte Reflexe, L_p -Korrektur, lineare Abweichung (12.3%), Absorption ($\mu = 100.6$ cm⁻¹, Ψ -Scans, relativer Transmissionskoeffizient: 0.314–1.000) und sekundäre Extinktion (Zacharias-Typ, isotrop, Koeffizient = $1.05(3) \times 10^{-6}$), Patterson-Synthese, verfeinert durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (auf F , alle Atome anisotrop), $R = 0.032$ und $wR = 0.031$ (343 Parameter, 3218 Reflexe mit $I \geq 3\sigma(I)$). Restelektronendichte an Ir: -1.16 bis $+1.12$ e Å⁻³. Alle Berechnungen wurden mit *teXsan* (Molecular Structure Corporation, The Woodlands, TX, USA, 1995) durchgeführt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-405106 angefordert werden.
- [16] I. Iqbal, T. C. Waddington, *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 2958–2961.
- [17] a) A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, S1–S83; b) S. A. Brewer, A. K. Brisdon, J. H. Holloway, E. G. Hope, L. A. Peck, P. G. Watson, *ibid.* **1995**, 2945–2948.
- [18] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *4*, 441–451.
- [19] O. Ruff, J. Fischer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1929**, *179*, 161–185.
- [20] Charakterisierung von $[\text{Ir}(\text{CO})_2][\text{Sb}_2\text{F}_{11}]_3$: weißer, hydrolyseempfindlicher Feststoff, Zersetzungstemperatur $> 120^\circ\text{C}$; erwartete Molekülmasse: 1717.7 g mol⁻¹, beobachtete Molekülmasse: 1632.5 g mol⁻¹; Bandenpositionen in den Schwingungsspektren [cm⁻¹], Daten von $[\text{Ir}^{13}\text{CO}]_2[\text{Sb}_2\text{F}_{11}]_3$ in Klammern: Raman: 2295 s (2241), 2276 s (2222), 729 w (728), 699 m (699), 668 vs (668), 641 vs (640), 604 s (604), 581 m (580), 555 m (555), 428 w (422), 289 m (289), 232 w (232), 138 m-w (136); IR: 2254 s (2203), 689 vs (689), 663 vs (664), 636 vs (635), 573 m-w (572), 531 s (513), 480 w; ¹³C-MAS-NMR: $\delta = 121$.
- [21] F. Calderazzo, U. Englert, G. Pampaloni, G. Pelliziana, R. Zamboni, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1865–1870.
- [22] L. H. Jones, R. S. McDowell, M. Goldblatt, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2349–2363.
- [23] E. W. Abel, R. A. N. McLean, S. P. Tyfield, P. S. Braterman, A. P. Walker, P. J. Hendra, *J. Mol. Spectrosc.* **1969**, *30*, 29–50.
- [24] P. K. Hurlburt, J. J. Rack, J. S. Luck, S. F. Dec, J. D. Webb, O. P. Andersen, S. H. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10003–10014.
- [25] P. Schützenberger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1868**, *10*, 188–192.
- [26] J. Browning, P. L. Goggin, R. J. Goodfellow, M. J. Morton, A. J. M. Rattray, B. F. Taylor, J. Mink, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 2061–2067.

Herstellung stabiler, inverser Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen**

Veronique M. Sadtler, Marie Pierre Krafft und Jean G. Riess*

Makroemulsionen sind thermodynamisch instabile Systeme, die beim Altern zu einer irreversiblen Phasentrennung neigen. Ihre kinetische Stabilität kann aber erhöht werden, indem man den Prozessen entgegenwirkt, die zu ihrem Zusammenbruch führen; dazu gehören z. B. das Verschmelzen der Flüssigkeitströpfchen und die molekulare Diffusion (Ostwald-Reifung)^[1]. Die Herstellung stabiler inverser Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen ist sowohl vom Standpunkt der Grundlagenforschung aus als auch von dem der Anwendung her eine Herausforderung.

Wegen der Ausnahmestellung von Fluor im Periodensystem sind Fluorkohlenstoffe einzigartige Substanzen^[2]. Flüssige Fluorkohlenstoffe zeigen nur sehr schwache intermolekulare (van der Waals) Wechselwirkungen, was zur niedrigstmöglichen Assoziation führt^[3]. Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen sind somit eine hochgradig unnatürliche Kombination zwischen den am wenigsten assoziierten Flüssigkeiten und einer der am stärksten assoziierten Flüssigkeit. Ihre Bildung und Stabilisierung ist nur denkbar, wenn die sehr hohen Grenzflächenspannungen kompensiert werden können.

Der Hauptgrund für die Vergrößerung der Teilchen in direkten Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsionen ist die molekulare Diffusion^[4]. Wir fanden nun, daß derselbe Mechanismus auch bei Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen bestimmend ist. Gemäß der diesen Mechanismus beschreibenden Lifshitz-Slyozov-Gleichung^[5] [Gl. (a)] ist die Geschwindigkeit des Volumen-

$$v = d(\bar{a}^3)/dt = 8 \gamma_i C D V_m / 9 RT \quad (\text{a})$$

zuwachsen der Partikel durch molekulare Diffusion proportional zum molaren Volumen V_m der dispergierten Phase, zur Grenzflächenspannung γ_i und zu den Löslichkeits- und Diffusionskoeffizienten C bzw. D der dispergierten Phase in der kontinuierlichen Phase (\bar{a} = mittlerer Radius der Partikel).

In einer inversen Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsion läuft die molekulare Diffusion des Wassers durch die kontinuierliche Fluorkohlenstoffphase wahrscheinlich aus zwei Gründen schneller ab als die desselben Fluorkohlenstoffs durch Wasser: 1) Auch wenn keine Daten über die gegenseitigen Löslichkeiten von Wasser und Fluorkohlenstoffen vorhanden zu sein scheinen, sollte Wasser im Fluorkohlenstoff besser löslich sein als umgekehrt, weil es ein kleineres molares Volumen hat und weil es in der nur schwach assoziierten Fluorkohlenstoffphase leichter sein sollte, die zur Aufnahme von Wassermolekülen notwendigen Hohlräume zu schaffen. Nach Hildebrands Theorie ist die Löslichkeit exponentiell vom molaren Volumen abhängig^[6]; dann ist sogar zu erwarten, daß die Löslichkeit des Wassers in einem Fluorkohlenstoff um mehrere Größenordnungen höher ist als die desselben Fluorkohlenstoffs in Wasser. 2) Auch die Diffusionsfähigkeit des Wassers im Fluorkohlenstoff sollte größer sein als die des Fluorkohlenstoffs in Wasser, wie dies aus

[*] Prof. J. G. Riess, V. M. Sadtler, Dr. M. P. Krafft
Unité de Chimie Moléculaire, associée au CNRS
Université de Nice-Sophia Antipolis
Faculté des Sciences, F-06108 Nice Cedex 2 (Frankreich)
Telefax: Int. +9207 61 44
E-mail: mpk@naxos.unice.fr

[**] Diese Arbeit wurde von der Alliance Pharmaceutical Corp. und von ATTA (Applications et Transferts de Technologies Avancées) gefördert. Wir danken Dr. L. Zarif und Dr. R. Follana (Centre de Transfusion Sanguine des Alpes Maritimes) für die Toxizitätstests und Dr. A. Kabalnow (Alliance) für hilfreiche Diskussionen.

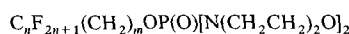
der Hayduk-Laudie-Gleichung abgeleitet werden kann^[7]; allerdings wird der Unterschied nicht so groß erwartet wie zuvor für 1) beschrieben. Das Verschmelzen von Wassertropfen in einer Fluorkohlenstoff-Phase wird durch den großen Dichteunterschied und durch die im Vergleich zu Wasser höhere Fluidität der hier verwendeten Fluorkohlenstoffe gefördert.

Trotz dieser ungünstigen Voraussetzungen können wir hier über die Herstellung stabiler Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen mit Teilchengrößen im Submikrometerbereich und enger Größenverteilung berichten. Der Schlüssel zu unserem Erfolg war die Auswahl eines geeigneten Tensidsystems. Da die kontinuierliche Phase fluoriert ist, muß das Tensid eine merkliche Affinität zu Fluorkohlenstoffen aufweisen, d. h. es muß selbst auch fluoriert sein. Daher wurde eine Reihe von ein- und doppeltketigen Perfluoroalkyl-Tensiden überprüft, darunter auch jene, die in den letzten Jahren in unserem Labor hergestellt wurden^[8]. Ihr modularer molekularer Aufbau ermöglicht die stufenweise Einstellung ihrer hydrophilen, lipophilen und fluorophilen Eigenschaften, die wiederum beträchtliche Auswirkungen auf ihre Fähigkeiten haben, kolloidale Systeme zu bilden und zu stabilisieren.

Von der Anwendungsseite her sind inverse Fluorkohlenstoff-Emulsionen für die Verabreichung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen über die Lunge wichtig. Die zu verabreichenden Wirkstoffe, darunter Tenside, Antikörper, Antioxidantien, Steroide, Nucleinsäuren, vasoaktive Wirkstoffe und cytotoxische Medikamente, sind im allgemeinen in Fluorkohlenstoffen fast unlöslich. Im Unterschied zu den gegenwärtig untersuchten Dispersionen von festen Medikamenten mit Teilchengrößen im Mikrometerbereich oder darunter^[9] könnten Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen für einheitliche reproduzierbare Verteilungen der Wirkstoffe, auch in den tieferen Teilen der Lunge, sorgen. Dies setzt allerdings voraus, daß die Emulsionen stabil sind. Man kann auch erwarten, daß die Abgabe der Wirkstoffe kontrolliert erfolgt und daß ihre Toxizität reduziert wird. Im Falle von Kohlenwasserstoffen wurde zum Beispiel gezeigt, daß Wasser-in-Öl-Emulsionen von Doxorubicin eine kontrollierte Zufuhr des Medikamentes erlaubten und geringere Nebenwirkungen zeigten als Dispersionen fester Teilchen^[10].

Perfluorooctylbromid und Perfluorooctylethan wurden für diese Untersuchung als Fluorkohlenstoff-Komponenten ausgewählt, da sie die geforderten Kriterien für das Flüssigkeitsatmen erfüllen. Diese Methode wird gegenwärtig im Hinblick auf die Behandlung akuter Atmungsinsuffizienzen untersucht. Die erste der beiden Verbindungen befindet sich in der Phase II/III der klinischen Erprobung für diese Anwendung^[11]. Ihre Fluorkohlenstoff-in-Wasser-Emulsionen sind in der Phase II der klinischen Versuche als injizierbarer Sauerstoffträger (Blutersatzstoff)^[12].

Der für die Herstellung der inversen Fluorkohlenstoff-Emulsionen benutzte Emulgator wurde schließlich aus einer homologen Serie fluorierter Tenside der Bezeichnung FnCmDMP ausgewählt, die sich vom Dimorpholinophosphat ableiten^[13].



FnCmDMP

$n = 4, 6, 8, 10$ und $m = 2, 5, 11$

FnCmDMP sind hochgradig fluorophil; daß diese Substanzen spontan Membranen mit niedrigen Krümmungen bilden könnten, wird dadurch angedeutet, daß sich bei der Dispersion in Wasser eher gestreckte als sphärische Aggregate bilden^[14]. Es wurden eine Reihe von Kombinationen von Abstandshalter- und Fluorkohlenstoff-Kettenlängen m bzw. n untersucht. Die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Lagerfähigkeit von Emulsionen mit kleinen Tröpfchengrößen wurden mit F8C11DMP

erhalten. Mit den Phospholipiden, die zur Herstellung normaler Fluorkohlenstoff-in-Wasser benutzt wurden, konnten keine stabilen inversen Emulsionen hergestellt werden. Dasselbe gilt für das Kohlenwasserstoff-Dimorpholinophosphat $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{OP}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}_2$.

Die Herstellung der inversen Fluorkohlenstoff-Emulsionen erforderte zunächst die Dispergierung des perfluorierten Tensids im Fluorkohlenstoff, dann die Zugabe der wäßrigen Phase, die eine aktive Komponente enthalten kann. Die Emulgierung wurde mit einem mit niedriger Energie betriebenen Mixer eingeleitet und anschließend mit einem mechanischen Hochdruck-Homogenisierer fortgeführt. So wurde eine Reihe von Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen mit Wassergehalten von 1 bis 30% v/v hergestellt.

Eine inverse Emulsion, die Perfluorooctylbromid (95% v/v), eine 2.5proz. NaCl-Lösung in Wasser (5% v/v) und F8C11DMP (2% w/v) enthält, wurde beispielsweise wie folgt hergestellt: 40 mg F8C11DMP wurden durch vorsichtiges Rühren in 1.9 mL Perfluorooctylbromid dispergiert; 0.1 mL der 2.5proz. wäßrigen NaCl-Lösung wurden der Fluorkohlenstoffphase hinzugefügt. Die Mischung wurde mit der Hand geschüttelt. Die so entstandene grobe Vorläufer-Emulsion wurde unter hohem Druck homogenisiert (Emulsiflex B3, Avestin, 4.1×10^7 Pa, 12 Cyclen), wobei die Temperatur unter 40 °C gehalten wurde.

Die fertige Emulsion war bläulich und leicht beweglich. Der mittlere Partikeldurchmesser, wie er direkt nach der Herstellung über die Photosedimentation (Horiba Capa 700) bestimmt wurde, betrug $0.15 \pm 0.01 \mu\text{m}$. Diese Emulsion war stabil genug, um die Bedingungen der Hitzesterilisation (121 °C, 15 min, 15 Nm^{-2}) ohne signifikante Vergrößerung der Partikel (die auf $0.16 \pm 0.02 \mu\text{m}$ anwuchsen) zu überstehen. Stattdessen kann die Emulsion auch ohne feststellbare Veränderungen über eine 0.22- μm -Sterilisationsmembran filtriert werden. Die inverse Natur der Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsion ergibt sich eindeutig aus der hohen Fluidität der Emulsion, die der des Fluorkohlenstoffs ähnelt, aus der Abwesenheit elektrischer Leitfähigkeit und aus der Tatsache, daß sich die Emulsionen leicht mit Fluorkohlenstoff, nicht aber mit Wasser, verdünnen lassen. Die Möglichkeit, daß sich inverse Tensid-Vesikel gebildet haben könnten, wurde durch ein Epifluoreszenz-mikroskopisches Experiment ausgeschlossen, bei dem 5,6-Carboxyfluorescein ($2 \times 10^{-3} \text{ M}$) in die wäßrige Phase eingebracht wurde; es zeigten sich deutlich einheitliche, fluoreszierende Tröpfchen und nicht die kranzförmigen Fluoreszenzerscheinungen, die im Falle inverser Vesikel beobachtet wurden^[15]. Außerdem kann in unseren inversen Emulsionen die Menge des Wassers bis zu 30 Gew.-% (45 Vol.-%) erreichen, was bei einem Tensid/Wasser-Verhältnis, das bis herunter zu 0.03 Gew.-% geht, eindeutig nicht mit der Bildung inverser Vesikeln im Einklang steht.

Die Lagerstabilität der inversen Fluorkohlenstoff-Emulsion wurde durch Photosedimentationsmessungen bei 25 °C überwacht. Nach ca. 4.5 Monaten betrug der mittlere Partikeldurchmesser immer noch nur $0.27 \pm 0.02 \mu\text{m}$; die Teilchengrößenverteilung blieb dabei, wie Abbildung 1 zeigt, recht scharf. Daß der Mechanismus des Teilchenwachstums in inversen Fluorkohlenstoff-Emulsionen tatsächlich auf der molekularen Diffusion basiert, wird durch die folgenden Befunde angezeigt: a) Das mittlere Volumen der Wassertropfen nimmt mit der Zeit linear zu, wie Abbildung 1 dies sowohl für die erhitzten als auch für die filtrierten Emulsionen zeigt; b) die Verteilungsfunktion, also das Verhältnis a_i/\bar{a} des Partikelradius a_i zum mittleren Radius \bar{a} , verändert sich mit der Zeit nicht^[4, 5], und c) die Zugabe von NaCl trägt durch die verminderte Löslichkeit von Wasser in Fluorkohlenstoff zur Stabilisierung der Emulsionen bei.

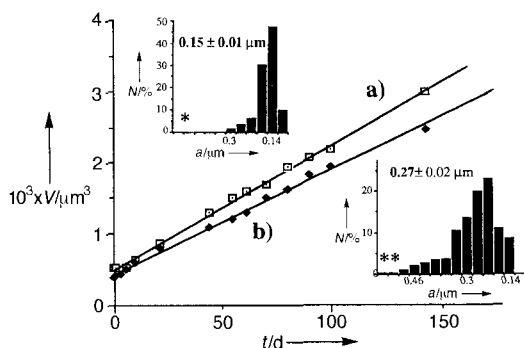


Abb. 1. Lineare Abhängigkeit des mittleren Volumens V der Wassertropfchen von der Zeit t in einer inversen Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsion (95% v/v Perfluorooctylbromid, 5% v/v Salzlösung, 2% (Perfluorooctyl)undecyldimorpholinophosphat F8C11DMP) a) nach 15 min Erhitzen auf 121 °C und b) nach Filtration über eine 0,22-µm-Sterilisiermembran. Die Einschübe zeigen die Histogramme der Größenverteilung der erhitzten Emulsion, wie sie direkt nach der Herstellung (*) und nach 140 Tagen bei 25 °C (**) gemessen wurden. N = prozentualer Anteil der Partikel mit einem bestimmten Radius a . Die Werte $0,29 \pm 0,02 \mu\text{m}$ und $0,27 \pm 0,02 \mu\text{m}$ beziehen sich auf die mittleren Radien \bar{a} .

Eine Reihe von Medikamenten, darunter Antibiotica (Doxycyclin, Gentamycin, Erythromycin), vasoaktive Bronchodilatoren (Epinephrin, Tolazolin), mucolytische (Acetylcystein), Antituberkulose- (Ethambutol, Pyrazinamid), cholinergene (Acetylcholinchlorid), Glucocorticoid- (Prednison) und Antitumor-Wirkstoffe (Cyclophosphamid), konnten in inversen Fluorkohlenstoff-Emulsionen ohne signifikanten Verlust der Stabilität eingebaut werden. So wurde beispielsweise eine ähnliche wie die zuvor beschriebene inverse Fluorkohlenstoff-Emulsion mit 0,1 mL einer wässrigen Lösung von Tolazolin (3% w/v in 2,5proz. NaCl-Lösung) hergestellt. Der mittlere Teilchendurchmesser, bestimmt durch Photosedimentationsmessungen, betrug nach der Präparation 0,15 µm, nach der Hitzesterilisation 0,17 µm und 0,23 µm nach einem Monat Lagerung bei 25 °C.

Erste toxikologische Daten von Wasser-in-Fluorkohlenstoff-Emulsionen sind ermutigend. Die intravenöse Verabreichung einer Dispersion von F8C11DMP in 0,9proz. NaCl-Lösung an Mäuse ergab bei Konzentrationen von bis zu 2 g kg⁻¹ Körpergewicht keine akute Toxizität (abgeschlossenes Versuchsprotokoll; alle zehn behandelten Tiere überlebten), was auf einen intravenösen LD₅₀-Wert von >2 g kg⁻¹ hinweist. Intraperitoneale Verabreichung derselben, in Perfluorooctylbromid dispergierten Verbindung ergab einen intraperitonealen LD₅₀-Wert von etwa 4 g kg⁻¹. Im Falle des F8C2DMP überlebten alle zehn Tiere bei einer intraperitonealen Dosis von 2 g kg⁻¹ Körpergewicht. Auch zeigte keines dieser Tenside hämolytische Aktivität. Eine reverse Emulsion (Perfluorooctylbromid, 95% v/v; 0,9proz. wässrige NaCl-Lösung in Wasser, 5% v/v; F8C11DMP, 1% w/v) wurde intraperitoneal in zehn Mäuse injiziert (25 mL kg⁻¹ Körpergewicht); nach einem Monat waren alle Tiere noch am Leben. Während dieser Zeit wurden keine signifikanten Störungen in ihrem Wachstum oder Verhalten festgestellt.

Eingegangen am 1. Februar,
veränderte Fassung am 13. Mai 1996 [Z 8777]

Stichworte: Emulsionen · Fluorkohlenstoffe · Tenside

- [1] *Encyclopedia of Emulsion Technology*, Vol. 1 (Hrsg.: P. Becher), M. Dekker, New York, 1983.
- [2] R. E. Banks, in *Fluorine in Medicine* (Hrsg.: R. E. Banks, K. C. Lowe), Rapra Technology Ltd., Shawbury, 1994; B. Smart in *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks), Plenum Press, New York, 1994; J. G. Riess, *New J. Chem.* 1995, 19, 893–911.
- [3] T. M. Reed III in *Fluorine Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: J. H. Simmons), Academic Press, New York, 1964, S. 133; P. Mukerjee, T. Handa, *J. Phys. Chem.* 1981, 85, 2298–2303.

- [4] S. S. Davis, H. P. Round, T. S. Purewal, *J. Colloid Interface Sci.* 1981, 80, 508–511; A. S. Kabalnov, Y. D. Aprosino, O. B. Pavlova-Verevskina, A. V. Pertsov, E. D. Shchukin, *Kolloidn. Zh.* 1986, 48, 27–32; L. Trevino, L. Solé-Violan, P. Daumur, B. Devallez, M. Postel, J. G. Riess, *New J. Chem.* 1993, 17, 275–278.
- [5] I. M. Lifshitz, V. V. Slyozov, *Sov. Phys. JETP (Engl. Transl.)* 1959, 35, 331–339; L. C. Wagner, *Z. Elektrochem.* 1961, 65, 581–591.
- [6] Hildebrands Theorie erlaubt die qualitative Abschätzung der Löslichkeiten C_{1-2} und C_{2-1} zweier Flüssigkeiten ineinander anhand der folgenden vereinfachten Gleichungen: $-RT \ln C_{1-2} \sim V_{m1}(\delta_1 - \delta_2)^2$ und $-RT \ln C_{2-1} \sim V_{m2}(\delta_1 - \delta_2)^2$, wobei δ_1 und δ_2 die Löslichkeitsparameter und V_{m1} und V_{m2} die molaren Volumina sind. Siehe: *Regular and Related Solutions* (Hrsg.: J. H. Hildebrand, J. M. Frausnitz, R. L. Scott), Van Nostrand Reinhold, New York, 1970.
- [7] Der Diffusionskoeffizient kann mit einer Version der Stokes-Einstein-Gleichung für kleine Moleküle abgeschätzt werden, z.B. mit der Hayduk-Laudie-Gleichung: $D \sim V_m^{-0.589}$ (siehe: W. Hayduk, H. Laudie, *AIChE J.* 1974, 20, 611–615).
- [8] J. Greiner, J. G. Riess, P. Vierling in *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (Hrsg.: R. Filler, T. Kobayashi, L. M. Yagupolski), Elsevier, Amsterdam, 1993, S. 339; J. G. Riess, M. P. Krafft, L. Zarif, *Mater. Res. Soc. Bull.* 1996, im Druck.
- [9] M. R. Wolfson, J. S. Greenspan, T. H. Shaffer, *Pediatr. Res.* 1992, 29, 336A; T. H. Shaffer, M. R. Wolfson, J. S. Greenspan, S. D. Rubenstein, R. G. Stern in *Proceed. Vth Int. Symp. Blood Substitutes* (San Diego, March 1993), Vol. 1 (Hrsg.: T. M. S. Chang, J. G. Riess, R. M. Winslow) in *Artif. Cells Blood Subst. Immob. Biotech.* 1994, 22, 315–326.
- [10] S. Fukushima, M. Nishida, T. Shibata, K. Juni, M. Nakano, N. Uchida, T. Ohkuma, Y. Yamashita, M. Takahashi, *J. Pharmacobio-Dyn.* 1986, 9, s-17.
- [11] R. B. Hirschl, T. Pranikoff, P. Gauger, R. J. Schreiner, R. Dechert, R. H. Bartlett, *Lancet* 1995, 346, 1201–1202.
- [12] P. E. Keipert, *Artif. Cells. Blood Subst. Immob. Biotech.* 1995, 23, 381–394; T. F. Zuck, J. G. Riess, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1994, 295–324; J. A. Wahr, A. Trouwborst, R. K. Spence, C. P. Henny, A. C. Cernaianu, G. P. Graziano, K. K. Tremper, K. E. Flaim, P. E. Keipert, N. S. Faithfull, J. J. Clymer, *Anesth. Analg. (Paris)* 1996, 82, 103–107.
- [13] M. P. Krafft, P. Vierling, J. G. Riess, *Eur. J. Med. Chem.* 1991, 26, 545–550.
- [14] F. Giulieri, M. P. Krafft, J. G. Riess, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1583–1584; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1514–1515.
- [15] H. Kunieda, K. Nakamura, U. Olsson, B. Lindman, *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 9525–9531.

LUCY – ein Programm zur Konstitutions- ermittlung aus NMR-Korrelationsexperimenten**

Christoph Steinbeck*

Spätestens durch die Einführung der gradientenunterstützten NMR-Spektroskopie sind Meßzeit und Aufwand für die Aufnahme zweidimensionaler CH-Korrelationen für Routineanwendungen vertretbar. Damit steht auch die zur Konstitutionsermittlung seit langem als sehr wertvoll geschätzte langreichweitige CH-Korrelation (HMBC^[1]) weithin zur Verfügung. Der Gedanke, diese spektroskopischen Informationen in der computergestützten, automatisierten Strukturaufklärung zu verwenden, liegt nahe. Wenngleich Lindley et al. bereits 1983^[2] die Verwendung von 2D-Information in einem Computerprogramm zur Strukturgenerierung aufzeigten, wurden erst zu Beginn der 90er Jahre brauchbare Ansätze in CASE-Systemen (Computer assisted structure elucidation) publiziert.

Mit LUCY wird nun ein Programm vorgestellt, mit dem auf einem gewöhnlichen PC die Konstitution einer unbekannten Verbindung auf der Basis des HMBC-Experimentes bestimmt werden kann. Benötigt werden die Summenformel, das Breit-

[*] Dr. C. Steinbeck
Department of Chemistry, Tufts University
62 Talbot Avenue, Medford, MA 02155 (USA)
Telefax: Int. + 617/627-3443
E-mail: stein@microvirus.chem.tufts.edu

[**] Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Breitmaier für die Idee und die Anregungen zu diesem Projekt.