



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 261 363 A5

 4(51) C 07 H 15/00
 C 07 H 5/02
 A 61 K 31/70

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 H / 305 442 4	(22)	28.07.87	(44)	26.10.88
(31)	8611084	(32)	29.07.86	(33)	FR

(71) siehe (73)
 (72) Charpiot, Brigitte; Greiner, Jacques; Blanc, Maurice Le; Manfredi, Alexandre; Riess, Jean; Zarif, Leila, FR
 (73) ATTA, Nice, FR
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von polyhydroxylierten und hochfluorierten Verbindungen

(55) polyhydroxylierte und hochfluorierte Verbindungen, Herstellungsverfahren, oberflächenaktive Mittel, biomedizinische Anwendung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer polyhydroxylierten hydrophilen Komponente, einer hochfluorierten Komponente und einer diese Komponenten miteinander verbindenden funktionellen Verbindungsgruppe, wobei die hydrophile Komponente von einem Polyol oder einem Aminopolyol abgeleitet ist und die hochfluorierte Komponente aus einer Fluorkohlenwasserstoffgruppe besteht, bei der mindestens 50 % der an das Kohlenstoffskelett gebundenen Atome Fluoratome sind und die anderen an das Kohlenstoffskelett gebundenen Atome Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatome sind und die hochfluorierte Komponente mindestens 4 Fluoratome aufweist, sowie von deren inneren Ethern und Ketalen. Diese Verbindungen können als oberflächenaktive Stoffe verwendet werden, insbesondere in Zusammensetzungen, die für biomedizinische Anwendungen als intravaskulär oder auf anderem Wege verabreichbare Sauerstoffträger vorgesehen sind.

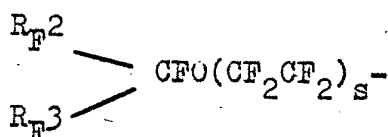
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer polyhydroxylierten hydrophilen Komponente, einer hochfluorierten Komponente und einer diese Komponenten miteinander verbindenden funktionellen Verbindungsgruppe, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Ausgangsmaterial Polyol oder Aminopolyol oder ein Derivat davon ist, einschließlich deren innere Ether oder Ketale, wobei die Hydroxylgruppe oder Teile davon geschützt sind oder wobei mindestens eine Hydroxylgruppe durch eine abgehende Gruppe ersetzt wird, und daß das Ausgangsmaterial mit einem hochfluorierten Derivat in einer an sich bekannten Art und Weise umgesetzt wird, so daß die Polyol- oder Aminopolyolkomponente durch eine funktionelle Verbindungsgruppe mit der hochfluorierten Komponente verknüpft wird, und daß den geschützten Gruppen, wenn vorhanden, der Schutz mit herkömmlichen Methoden entfernt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die funktionelle Gruppe eine solche ist, die die Bindung der hydrophilen und fluorierten Komponenten durch eine Ether-, Ester-, Amid- oder Amingruppe erlaubt.
3. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die hydrophile Komponente abgeleitet wird von einem Zucker (beispielsweise Aldopentosen, Ketopentosen, Aldohexosen, Ketohexosen, 6-Desoxyaldohexosen, 6-Desoxyketohexosen), von einem Polyol (andere als Zucker) mit mindestens 4 Hydroxylgruppen (wie Pentitole, 1-Desoxyhexitole, Hexitole, Cyclitole), von einem Aminopolyol mit mindestens 3 Hydroxylgruppen (wie 1-Amino-1-desoxypentitole, Osamine, 2-Amino-2-desoxypentitole, 1-Amino-1,6-didesoxyhexitole, 1-Amino-1-desoxyhexitole) oder von einem Diholosid (wie Maltose, Lactose, Saccharose oder Cellobiose).
4. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die hochfluorierte Komponente in Form einer R_F -W-Gruppe vorhanden ist, wobei R_F ausgewählt wird unter der folgenden umfassenden Gruppe:



R_F1 ist CF_3- , C_2F_5- oder $(CF_3)_2CF-$,

$$1 \leq s \leq 6$$



R_F2 und R_F3 sind gleich oder unterschiedlich und werden unter folgendem ausgewählt

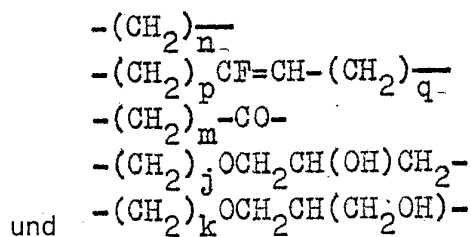
CF_3- , C_2F_5- , $n-C_3F_7$ oder $CF_3CF_2CF(CF_3)-$,

oder R_F2 und R_F3 sind zusammen $-(CF_2)_4-$ oder $-(CF_2)_5-$,

$CF_3CF_2O(CF_2CF_2O)_tCF_2-$ $0 \leq t \leq 6$

und $CF_3(CF_2)_2O[CF(CF_3)CF_2O]_uCF(CF_3)-$ $0 \leq u \leq 6$

und W wird unter der folgendes umfassenden Gruppe ausgewählt:



(wobei in den letzten drei Fällen R_F an das Kohlenstoffatom der linken Seite der W-Gruppe gebunden ist),

worin

n zwischen 1 und 12,

m zwischen 0 und 12,

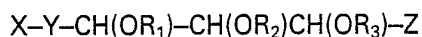
die Summe $(p + q)$ zwischen 1 und 12,

j und k zwischen 1 und 12 liegen können,

wobei es sich versteht, daß W noch ein Segment vom Polyoxyethylen-Typ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$, ein Segment vom Polyoxypropylen-Typ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}_y-$ oder ein Segment vom Polythioethylen-Typ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_y-$ oder ein Gemisch dieser Segmente bei $1 \leq y \leq 12$ enthalten kann,

und daß in der R_F -Kette ein Teil der Fluoratome durch H-, Cl- oder Br-Atome in einer Menge, daß mindestens 50% der an das Kohlenstoffskelett von R_F gebundenen Atome Fluoratome sind, ersetzt werden kann, wobei mindestens 4 Fluoratome in der Kette vorhanden sind.

5. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Verbindungen mit der allgemeinen Formel I



II

folgendes darstellt:

X: $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_5)\text{R}_6$ oder $-\text{CH}(\text{OR}_7)-$,

Y: $-\text{CH}(\text{OR}_8)-$, $-\text{CO}-$ oder $-\text{CH}(\text{NR}_5\text{R}_6)-$,

Z: $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OR}_9$ oder $-\text{CH}(\text{OR}_{10})-$,

wobei es sich versteht, daß

— wenn $\text{X} = -\text{CH}=\text{O}$ ist, dann ist $\text{Y} = -\text{CH}(\text{OR}_8)-$ oder $-\text{CH}(\text{NR}_5\text{R}_6)-$,

— wenn $\text{X} = -\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ist, dann ist $\text{Y} = -\text{CH}(\text{OR}_8)-$,

— wenn $\text{Z} = -\text{CH}(\text{OR}_{10})-$ ist, dann ist $\text{X} = -\text{CH}(\text{OR}_7)-$, und dann sind die zweiwertigen Gruppen X und Z durch eine kovalente Bindung miteinander verbunden,

— und wenn $\text{Y} = -\text{CH}(\text{NR}_5\text{R}_6)-$ ist, dann ist $\text{X} = -\text{CH}=\text{O}$ oder $-\text{CH}_2\text{OR}_4$,

und die Gruppen R_1 bis R_{10} , die gleich oder unterschiedlich sein können, werden ausgewählt unter $-\text{H}$, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{128} -ungesättigtem Alkyl, einer Desoxyosidgruppe, einer Gruppe $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$, $-\text{H}$, $-\text{[CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{O]}_y-\text{H}$ oder $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_y-\text{H}$ oder einem Gemisch dieser Gruppen, wobei $1 \leq y \leq 12$, und unter einer hochfluorierten Gruppe mit der oben erläuterten Bedeutung, unter der Voraussetzung, daß mindestens eine der R_1 - bis R_{10} -Gruppen eine Gruppe mit einem hochfluorierten Substituenten ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung hergestellt wird, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:
- 2'-(F-Hexyl)-ethyl- β -D-glucopyranosid,
 - 2'-(F-Hexyl)-ethyl- α -D-glucopyranosid,
 - 2'-(F-Octyl)-ethyl- β -D-glucopyranosid,
 - 2'-(F-Octyl)-ethyl- α -D-glucopyranosid,
 - 2'-(F-Hexyl)-ethyl- β -D-galactopyranosid,
 - 2'-(F-Hexyl)-ethyl- α -D-galactopyranosid,
 - 3'-(F-Hexyl)-propyl- β -D-xylopyranosid,
 - 3'-(F-Hexyl)-propyl- β -L-rhamnopyranosid,
 - 2'-(F-Butyl)-ethyl-4-O-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Butyl)-ethyl- β -D-maltopyranosid,
 - 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-O-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl- β -D-maltopyranosid,

2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl- α -D-maltopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl- β -D-maltopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl- α -D-maltopyranosid,
 3-(F-Butyl)-propyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 3'-(F-Butyl)-propyl- β -D-maltopyranosid,
 3-(F-Hexyl)-propyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 3'-(F-Hexyl)-propyl- β -D-maltopyranosid,
 3'-(F-Octyl)-propyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 3'-(F-Octyl)-propyl- β -D-maltopyranosid,
 11'-(F-Butyl)-undecyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 11'-(F-Butyl)-undecyl- β -D-maltopyranosid,
 11'-(F-Hexyl)-undecyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 11'-(F-Hexyl)-undecyl- β -D-maltopyranosid,
 11'-(F-Octyl)-undecyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 11'-(F-Octyl)-undecyl- β -D-maltopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-0-(β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl- β -D-lactopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl- β -D-lactopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(β -D-glycopyranosyl)- β -D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl- β -D-cellobiopyranosid, 6-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 3-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-D-glucose,
 6-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Hexyl)-propyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propyl/-D-galactose,
 3-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Hexyl)-propyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-D-glucose,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-glucose,
 6-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-galactose,
 3-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-D-glucose,
 6-0-/11'-(F-Butyl)-undecanoyl/-D-galactose,
 6-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-D-galactose,
 6-0-/11'-(F-Octyl)-undecanoyl/-D-galactose,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-xylose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-fructose,
 1-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-fructose,
 6-D-Fructofuranosyl-6-0-/3'-(F-octyl)-propanoyl/- α -D-glucopyranosid oder 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-sucrose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/- β -D-fructopyranosyl 6-0-/3'-(F-octyl)-propanoyl- α -D-glucopyranosid oder 6,6'-di-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-sucrose,
 5-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-xylitol,

- 5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-xylitol,
 5-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-xylitol,
 3,4-di-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-mannitol,
 2-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol,
 2-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol,
 2-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol,
 5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4-D-sorbitan,
 6-0-/11'-(F-Octyl)-undecanoyl/-1,4-D-sorbitan,
 /3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid,
 /3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid,
 /3'-(F-Octyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid,
 2-Desoxy-2-/3'-(F-octyl)-propanamid/-D-glucose,
 2-Desoxy-2-/3'-(F-octyl)-propanamid/-D-glucitol,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-myo-inositol.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die einzuführende hochfluorierte Gruppe in Form einer R_F -W-Gruppe mit der in Anspruch 4 erläuterten Bedeutung vorliegt und daß das hydrophile Ausgangsmaterial mit einem Glied der aus folgendem bestehenden Gruppe umgesetzt wird:
- (a) einem Alkohol R_F -W-OH, wobei R_F -W- etwas anderes als Acyl ist,
 - (b) einem Amin R_F -W-NH(R''), wobei R_F -W- etwas anderes als Acyl ist, R'' -H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} - ungesättigtes Alkyl oder R_F -W- ist und wobei das hydrophile Ausgangsmaterial eine abgehende Gruppe besitzt,
 - (c) einem gemischten Anhydrid R_F -W-O-CO-OAlk, wobei Alk niederes Alkyl oder ein Acylchlorid R_F -W-Cl ist, worin R_F ein Acyl ist und worin das Ausgangsmaterial ein Aminopolyol ist, und
 - (d) einem Acylchlorid R_F -W-Cl, worin R_F -W- Acyl ist,
- um folgendes zu gewinnen:
- in den Fällen (a) bzw. (d) einen Ether oder Ester vom Typ R_F -W-O- (hydrophile Komponente),
 - und in den Fällen (b) bzw. (c) ein Amin oder Amid vom Typ R_F -W-N(R'')- (hydrophile Komponente),
- und dadurch, daß die geschützten Gruppen, wenn vorhanden, einer Schutzentfernungsreaktion nach bekannten Methoden unterzogen werden.
8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 7 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I mit der in Anspruch 5 erläuterten Bedeutung, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- das Ausgangsmaterial entweder eine Verbindung ähnlich einer Verbindung nach Formel I ist, jedoch keine hochfluorierte Gruppe besitzt, und R_5 und R_6 , wenn vorhanden, etwas anderes als -H sind und worin die -OH-Gruppen des Ausgangsmaterials, die nicht substituiert werden sollen, zeitweilig geschützt werden; das Ausgangsmaterial mit einem Acylchlorid R_F -W-Cl (wenn R_F -W- ein Acyl ist) oder mit einer Verbindung R_F -W-Z' (wenn R_F -W- etwas anderes als ein Acyl ist), worin Z' -OH oder eine abgehende Gruppe ist, umgesetzt wird, um die jeweils entsprechenden Ester oder Ether der Formel I zu gewinnen und die geschützten Gruppen dann einer Schutzentfernungsreaktion unterzogen werden;
 - oder das Ausgangsmaterial eine Verbindung ähnlich einer Verbindung nach Formel I ist, jedoch keine hochfluorierte Gruppe besitzt, worin mindestens eine der folgenden Gruppen -OR₁, -OR₂, -OR₃, -OR₄, -OR₇, -OR₉, -OR₁₀ oder NR₅R₆ durch eine abgehende Gruppe ersetzt wird, und worin die -OH-Gruppen geschützt werden; das Ausgangsmaterial mit einem Alkohol R_F -W-OH oder Amin R_F -W-NHR'' umgesetzt wird, worin R_F -W- etwas anderes als Acyl ist und R'' -H, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -ungesättigtes Alkyl oder R_F -W- ist, um eine entsprechende Verbindung der Formel I zu gewinnen, worin die abgehende Gruppe des Ausgangsmaterials durch einen -O-W- R_F - oder -N(R'')-W- R_F -Substituenten ersetzt wird, und die geschützten Gruppen dann einer Schutzentfernungsreaktion unterzogen werden;
 - oder das Ausgangsmaterial eine Verbindung ähnlich einer Verbindung nach Formel I ist, die eine -NR₅R₆-Gruppe, aber keine hochfluorierte Gruppe aufweist, worin mindestens eines von R_5 und R_6 -H ist und das Ausgangsmaterial mit einem gemischten Anhydrid der Formel R_F -W-O-CO-OAlk (dabei ist R_F -W- ein Acyl und Alk ein niederes Alkyl) umgesetzt wird, um ein entsprechendes Amin der Formel I mit einer -NR₅(R_F W)-, -NR₆(R_F W)- oder -N(R_F W)₂-Gruppe zu gewinnen.
10. Verwendung der Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch**

gekennzeichnet, daß sie als oberflächenaktive Stoffe oder co-oberflächenaktive Stoffe eingesetzt werden.

11. Zusammensetzungen in Form von Lösungen, Dispersionen, Gelen, Emulsionen oder Mikroemulsionen in Wasser oder einem anderen polaren Lösungsmittel, die nichtpolare Verbindungen oder Substanzen wie hydrogencarbonierte oder nicht hydrogen-carbonierte Öle enthalten, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie mindestens eine hydrophile und fluoriierte Verbindung mit der in einem der Ansprüche 1 bis 9 erläuterten Bedeutung sowie wahlweise einen anderen oberflächenaktiven Stoff eingearbeitet enthalten.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die nichtpolaren Verbindungen oder Substanzen hochfluoriert oder perfluoriert sind.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die hochfluorierten oder perfluorierten Verbindungen oder Substanzen mit Molekülmassen zwischen etwa 400 und 700 unter mindestens einer der folgenden Verbindungen ausgewählt werden:
 Bis(F-Alkyl)-1,2-ethene und insbesondere
 Bis(F-Butyl)-1,2-ethene, F-Isopropyl-1-F-hexyl-2-ethene und Bis(F-Hexyl)-1,2-ethene,
 Perfluordecaline, Perfluormethyl-decaline, Perfluordimethyldecaline,
 Perfluordimethyladamantane, Perfluortrimethylbicyclo-/3,3,1/nonane und ihre Homologa, Ether der Formel
 $(CF_3)CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)_2$,
 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)_2$,
 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3F$, $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3F$,
 $F[CF(CF_3)CF_2O]_2CHFCF_3$, $(C_6F_{13})_2O$, die Amine
 $N(C_3F_7)_3$, $N(C_4F_9)_3$, die Perfluormethylchinolidine und Perfluorisochinolidine, die Halogenderivate
 $C_6H_{13}Br$, $C_8F_{17}Br$, $C_6F_{17}CBr_2CH_2Br$,
 1-Bromheptadecafluor-4-isopropylcyclohexan und Analoga.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eingesetzt wird als Gastträger, und insbesondere als Sauerstoffträger, in lebender Umgebung, für human- und veterinärmedizinische Anwendungen, besonders als Bluts Substitute, Kontrastmittel, Mittel zur Behandlung zerebraler und Herzischämie, für die Aufbewahrung von Organen, Geweben, Embryonen, Sperma, als Mittel, das für die kardiovaskuläre Therapie und Chirurgie nützlich ist, zum Beispiel als kardioplegische Lösung, Reperfusionslösung, koronar-angioplastische Lösung, als Mittel, das als Adjuvans in der Radiotherapie oder Chemotherapie bei Krebs einsetzbar ist, oder als Mittel, das als medizinische Trägersubstanz einsetzbar ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer chemischer Verbindungen, die einen Substituenten enthalten, der als „hochfluoriert“ angesehen werden kann, sowie deren Anwendung als oberflächenaktiver Stoffe, insbesondere in Zusammensetzungen, die für biomedizinische Anwendungen als intravaskulär oder auf anderem Wege verabreichbare Sauerstoffträger vorgesehen sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die oben genannten Zusammensetzungen und bestimmte Anwendungen wurden von M. Le Blanc und J. G. Riess in „Preparation, Properties and Industrial Applications of Organofluorine Compounds“ (Herstellung, Eigenschaften und industrielle Anwendungen von Organofluorverbindungen), Kap. 3, Herg. R. E. Banks, Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1982, beschrieben. Unter diesen Zusammensetzungen können diejenigen angeführt werden, die auf Fluorkohlenwasserstoffbasis beruhen und als Blut- und Plasmasubstitute, Präparate für die Behandlung von zerebraler und Herzischämie oder die Sensibilisierung von Tumoren für Bestrahlung oder chemotherapeutische Mittel, kardioplegische und Reperfusionslösungen, diagnostische Mittel und nicht intravaskuläre oxygenierende Mittel, beispielsweise für die Aufbewahrung von isolierten Organen und Geweben, oder für die Perfusion des Gehirns auf dem ventrikulo-sub-arachno-idalen Weg einsetzbar sind. Seit mehreren Jahren werden Fluorkohlenwasserstoffemulsionen beschrieben, in denen chemische Verbindungen insbesondere den Sauerstofftransport zu den Geweben und von Kohlendioxid zu den Lungen sichern, und einige von ihnen erfüllen gleichzeitig noch andere Funktionen, wie beispielsweise die eines diagnostischen Kontrastmittels, eines Trägers für Nährstoffe und/oder medizinische Substanzen oder Analoge davon. Diese Verbindungen gehören im weitesten Sinne zu der allgemeinen Klasse der Fluorkohlenwasserstoffderivate und perfluoralkylierten Derivate und müssen infolge ihrer Unlöslichkeit in Plasma oder Wasser mit Hilfe eines oder mehrerer oberflächenaktiven Mittel in einer Emulsion gehalten werden. Dennoch sind trotz des auf diesem Gebiet erzielten Fortschritts eine Reihe von Schwierigkeiten und Nachteile geblieben, die noch nicht gelöst wurden, wie von J. G. Riess in „Artificial Organs“, Band 8 (1), S. 44–56 (1984) sowie in der Zeitschrift „Life Support Systems“, Band 2 (4), S. 273–276 (1984) beschrieben wurde. Tatsächlich sind die Eigenschaften der bekannten und heutzutage eingesetzten oberflächenaktiven Stoffe für die Beherrschung der Emulsionen, insbesondere im Hinblick auf ihre intravaskuläre Persistenz und ihre Stabilität immer noch unzureichend.

(wobei in den drei letzten Fällen R_F an das Kohlenstoffatom der linken Seite der W-Gruppe gebunden ist),
worin

- n zwischen 1 und 12,
- m zwischen 0 und 12,
- die Summe (p + q) zwischen 1 und 12,
- j und k zwischen 1 und 12 liegen können.

Es versteht sich, daß W noch ein Segment vom Typ Polyoxyethylen $-(CH_2CH_2O)_y-$, ein Segment vom Typ Polyoxypropylen $[CH(CH_3)CH_2O]$ oder ein Segment vom Typ Polythioethylen $-(CH_2CH_2S)_y-$ oder ein Gemisch dieser Segmente bei $1 \leq y \leq 12$ enthalten kann,

und daß in der R_F -Kette ein Teil der Fluoratome durch H-, Cl-, oder Br-Atome in einer Menge, daß mindestens 50% der an das Kohlenstoffskelett von R_F gebundenen Atome Fluoratome sind, ersetzt werden kann, wobei mindestens 4 Fluoratome in der Kette vorhanden sind.

Wenn R_F -W- eine Acylgruppe ist, zum Beispiel wenn W $-(CH_2)_m-CO-$ ist, kann sie mit der hydrophilen Komponente entweder durch eine Esterbildung (die mit einer Hydroxylgruppe der hydrophilen Komponente gebildet wurde) oder durch eine Amidbindung (die mit einer Aminogruppe der hydrophilen Komponente gebildet wurde) verbunden werden. In anderen Fällen ist R_F -W- mit der hydrophilen Komponente durch eine Etherbindung oder durch eine $-N(R'')$ -Amidbindung verbunden, wobei R'' $-H$, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -ungesättigtes Alkyl sein kann oder R'' kann eine R_F -W-Gruppe mit der oben erläuterten Bedeutung sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten vorzugsweise 1 oder 2 R_F -W-Gruppen; weiterhin sind vorzugsweise mindestens 60% der mit dem Kohlenstoffskelett von R_F verbundenen Atome Fluoratome und R_F trägt mindestens fünf Fluoratome.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verbindungen mit der oben erläuterten Bedeutung, in denen R_F eine perfluorierte Gruppe ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen diejenigen, die aus der Substitution durch einen hochfluorierten Substituenten von mindestens einem der Wasserstoffatome der Hydroxyl- oder Aminogruppen stammen, die durch eine Verbindung der Formel (II)



getragen werden, worin X, Y und Z die im folgenden genannte Bedeutung haben.

Die Erfindung bezieht sich somit besonders auf die Verbindungen der Formel I



in der folgendes darstellen:

- X: $-CH=O$, $-CH_2OR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ oder $-CH(OR_7)-$,
- Y: $-CH(OR_8)-$, $-CO-$ oder $-CH(NR_5R_6)-$,
- Z: $-H$, $-CH_3$, $-CH_2OR_9$ oder $-CH(OR_{10})-$,

dabei versteht sich, daß

- wenn X $-CH=O$ ist, dann ist Y $-CH(OR_8)-$ oder $-CH(NR_5R_6)-$,
- wenn X $-CH_2N(R_5)R_6$ ist, dann ist Y $-CH(OR_8)-$,
- wenn Z $-CH(OR_{10})-$ ist, dann ist X $-CH(OR_7)-$ und dann sind die zweiwertigen Gruppen X und Z durch eine kovalente Bindung miteinander verbunden,
- und wenn Y $-CH(NR_5R_6)-$ ist, dann ist X $-CH=O$ oder $-CH_2OR_4$,

und die Gruppen R_1 bis R_{10} , die gleich oder unterschiedlich sein können, werden ausgewählt unter $-H$, C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -ungesättigtem Alkyl, einer Desoxyosidgruppe, einer $-(CH_2CH_2O)_y-$, $-[CH(CH_3)CH_2O]-H$ oder $-(CH_2CH_2S)_y-H$ -Gruppe oder einem Gemisch dieser Gruppen, wobei $1 \leq y \leq 12$, und unter einer hochfluorierten Gruppe mit der oben erläuterten Bedeutung, unter der Voraussetzung, daß mindestens eine der R_1 - bis R_{10} -Gruppen eine Gruppe mit einem hochfluorierten Substituenten ist, und diese Gruppe zum Beispiel vom Typ R_F -W- mit der oben erläuterten Bedeutung ist, sowie deren innere Ether und Ketale. Die Erfindung betrifft besonders die Verbindungen der Formel I, in denen die an Sauerstoffatome von Polyol oder Aminopolyol gebundenen nicht-fluorierten R-Gruppen und $-H$ darstellen.

Wenn eine der R-Substituenten eine Desoxyosidgruppe ist, dann ist die hydrophile Grundkomponente natürlich ein Diholosid und jede Zuckerkomponente des Diholosids kann einen hochfluorierten Substituenten tragen.

In vielen Fällen können die Verbindungen der Formel I offene Formen, tautomere oder analoge Formen oder cyclische Derivatstrukturen wie in „Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Lipids, Carbohydrates, Steroids“, („Handbuch der Biochemie und Molekularbiologie, Lipide, Kohlenhydrate, Steroide“), 3. Ausg., CRC Press, 1975, beschrieben, umfassen.

Die Formel I impliziert ebenfalls keine Beschränkung auf eine bestimmte Stereochemie.

Wenn zum Beispiel X CHO darstellt und Y CHOH ist, dann werden die Verbindungen der Formel I von einem Zucker vom Typ Aldose abgeleitet, dessen Struktur die tautomeren Formen (IA), (IA₁) und (IA₂) annehmen kann:

Weiterhin sind viele oberflächenaktive Stoffe toxisch und biomedizinisch offensichtlich nicht annehmbar. So sind selbst die Lezithine, deren Verwendung auf diesem Gebiet weit befürwortet wird, nicht sehr stabil und können toxische Zersetzungs- oder Oxydationsprodukte bilden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Suche nach neuen Verbindungen mit oberflächenaktiven und bioverträglichen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß eine bestimmte Gruppe oberflächenaktiver und co-oberflächenaktiver Stoffe, die zu der oben erläuterten neuen Klasse gehören, nicht die genannten Nachteile aufweisen, sondern im Gegenteil Eigenschaften besitzen, die für die zuvor erwähnten Anwendungen besonders geeignet sind. Die Anwendungen der neuen Verbindungen sind auf ihre oberflächenaktiven und bioverträglichen Eigenschaften zurückzuführen.

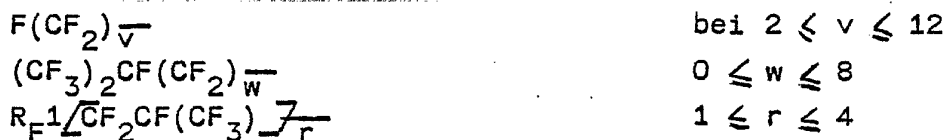
Weiterhin können sie in jeder Anwendung, in der mindestens ein oberflächenaktiver Stoff verlangt wird, als co-oberflächenaktive Stoffe verwendet werden, wenn eine geringe Menge einen synergistischen Effekt bei einem anderen oberflächenaktiven Stoff von unterschiedlichem Ursprung, wie z. B. Lezithine oder Alkylenoxidblockpolymere, die den unter dem Warenzeichen „Pluronic“ vertriebenen ähnlich sind, induziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung chemischer Verbindungen, die eine polyhydroxylierte hydrophile Komponente, eine hochfluorierte Komponente und eine diese Komponenten miteinander verbindende funktionelle Verbindungsgruppe besitzen, wobei die hydrophile Komponente von einem Polyol oder einem Aminopolyol abgeleitet ist und die hochfluorierte Komponente aus einer Fluorkohlenwasserstoffgruppe besteht, bei der mindestens 50% (und besonders 60%) der an das Kohlenstoffskelett gebundenen Atome Fluoratome sind und die anderen an das Kohlenstoffskelett gebundenen Atome Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatome sind und die hochfluorierte Komponente mindestens 4 (und im allgemeinen 5) Fluoratome aufweist, sowie deren inneren Ether und Ketale.

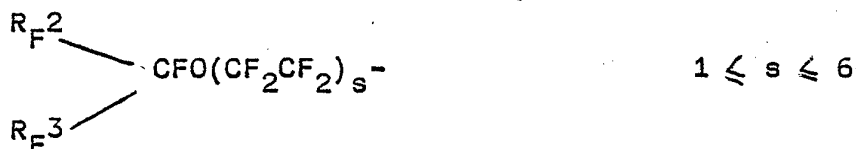
Die funktionelle Verbindungsgruppe ist zum Beispiel eine, die die Bindung der hydrophilen und fluorierten Komponenten durch eine Ether-, Ester-, Amid- oder Amingruppe erlaubt.

Die hydrophile Komponente wird beispielsweise abgeleitet von einem Zucker (wie Aldopentosen, Ketopentosen, Aldohexosen, Kethexosen, 6-Desoxyaldehydhexosen, 6-Desoxykethexosen), von einem Polyol (anderes als Zucker) mit mindestens 4 Hydroxylgruppen (wie Pentitole, 1-Desoxyhexitole, Hexitole, Cyclitole), von einem Aminopolyol mit mindestens 3 Hydroxylgruppen (wie 1-Amino-1-desoxypentitole, Osamine, 2-Amino-2-desoxypentitole, 1-Amino-1,6-didesoxyhexitole, 1-Amino-1-desoxyhexitole) oder von einem Diholosid (wie Maltose, Lactose, Saccharose oder Cellobiose).

Die hochfluorierte Komponente (R_F) kann zum Beispiel als eine R_F -W-Gruppe eingeführt werden, wobei R_F ausgewählt wird unter der folgenden umfassenden Gruppe:



R_F1 ist CF_3- , C_2F_5- oder $(CF_3)_2CF-$,



R_F2 und R_F3 sind gleich oder unterschiedlich und werden unter folgendem ausgewählt

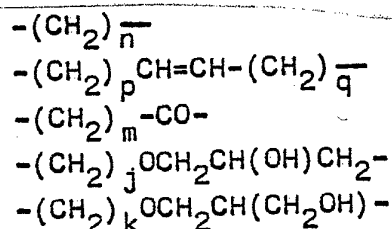
CF_3- , C_2F_5- , $n-C_3F_7$ oder $CF_3CF_2CF(CF_3)-$,

oder R_F2 und R_F3 sind zusammen $-(CF_2)_4-$ oder $-(CF_2)_5-$,

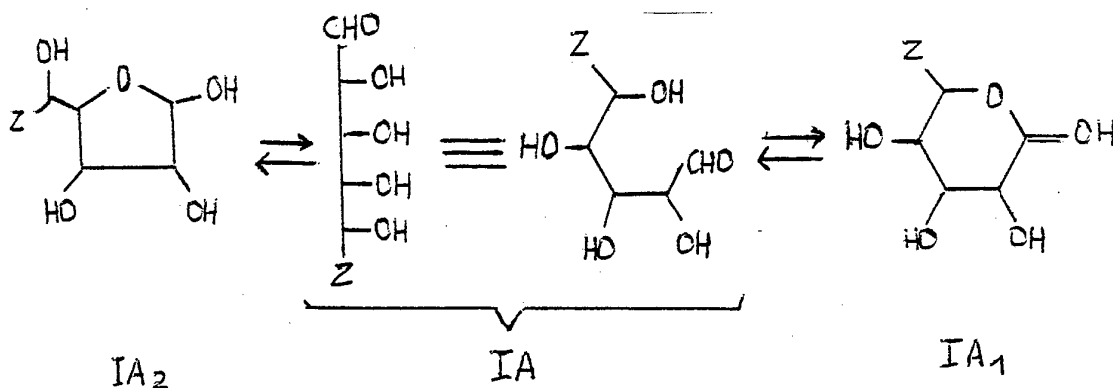
$CF_3CF_2O(CF_2CF_2O)_tCF_2-$ $0 \leq t \leq 6$

und $CF_3(CF_2)_2O[CF(CF_3)CF_2O]_uCF(CF_3)-$ $0 \leq u \leq 6$

und W wird unter der folgenden umfassenden Gruppe ausgewählt:



und



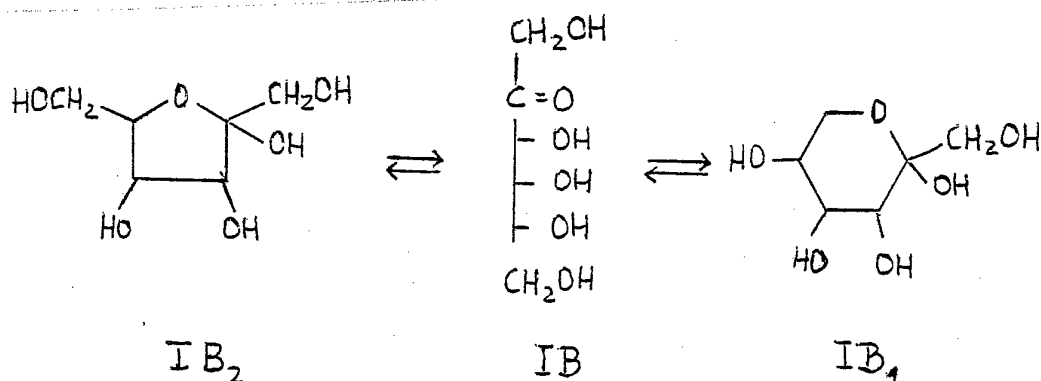
Die Struktur (IA) stellt die offene Form dar, während die Strukturen (IA₁) und (IA₂) die cyclischen (oder acetalen) Formen, d. h. eine Pyranose (IA₁) bzw. eine Furanose (IA₂) darstellen.

Wenn im ersten Fall in Formel (IA)

- ZCH₂OH darstellt, dann stellt die Formel verschiedene Hexosen, wie Glucose, Galactose, Mannose usw. dar;
- ZH darstellt, dann stellt die Formel verschiedene Pentosen, wie Ribose, Arabinose, Xylose usw. dar;
- ZCH₃ darstellt, dann stellt die Formel die verschiedenen Desoxy-6-hexosen, wie Rhamnose, Fucose usw. dar.

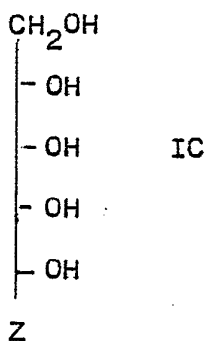
In gleicher Weise sind, wenn in der Formel IX CH₂OH darstellt, die folgenden beiden Fälle möglich:

- Wenn Y C=O darstellt, dann erhält man eine Gruppe von Cetose-Zuckern, deren Grundstrukturen die offene (IB) und die cyclische (IB₁) und die tautomere Form (IB₂) annehmen können, welche in dem Beispiel, in dem Z gleich CH₂OH ist, die Hexocetosen mit den folgenden Strukturen sind:

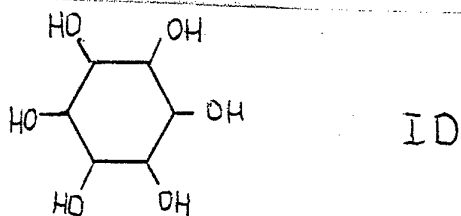


Diese Strukturen sind diejenigen unterschiedlicher Hexocetosen, von denen Fructose ein typisches Beispiel ist, die Struktur (IB₁) stellt ihre Pyranoseform dar und die Struktur (IB₂) stellt ihre Furanoseform dar. Andere Zucker dieser Gruppe sind diejenigen, die aus der Assoziation von Verbindungen stammen, die von den durch die Formeln (IA) und/oder (IB), wie beispielsweise Sucrose, Lactose, Maltose und Cellobiose, dargestellten Verbindungen abgeleitet sind.

- Wenn A CHOH darstellt, dann stellt die Grundstruktur die Gruppe der Polyole (IC) dar

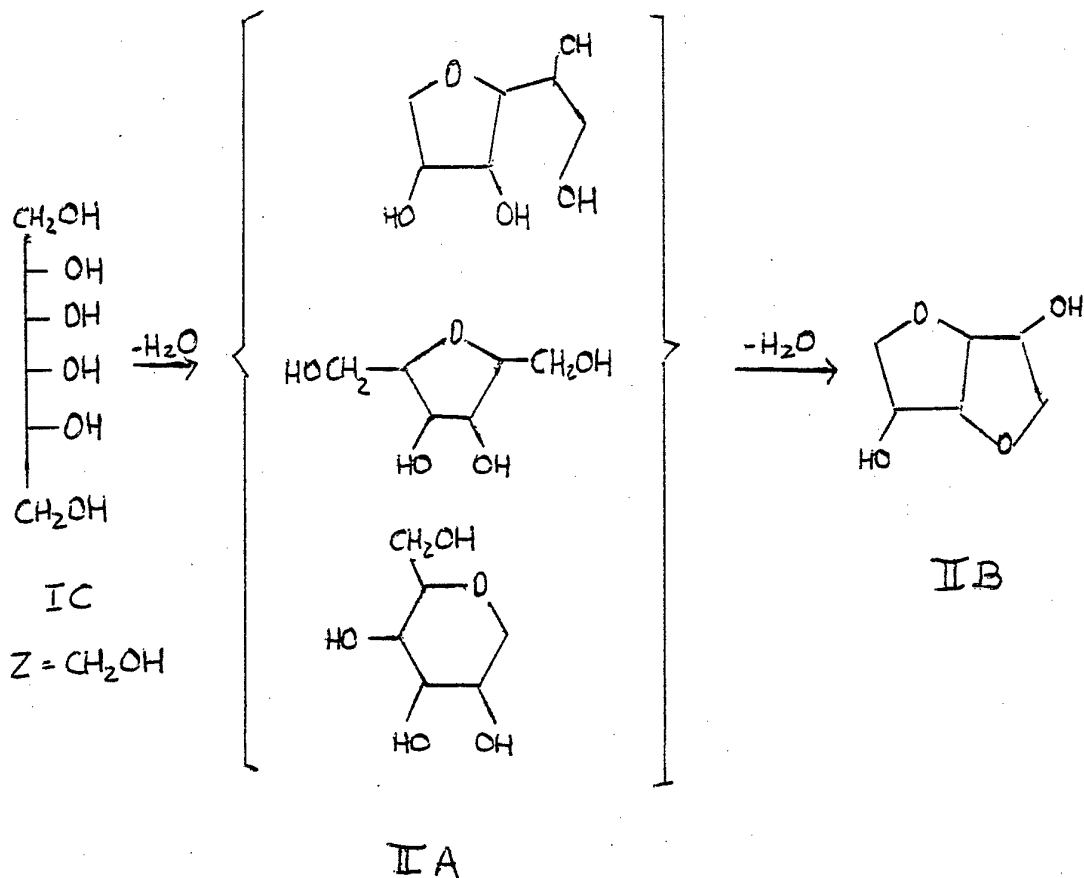


- Wenn Z CH₂OH darstellt, dann ist die Grundstruktur diejenige von Hexitolen wie beispielsweise Mannitol, Sorbitol usw.
- Wenn Z H darstellt, dann ist die Grundstruktur diejenige von Pentitolen wie beispielsweise Xylitol,
- und wenn XZ (CHOH)₂ darstellt, dann ist die Grundstruktur diejenige von Cyclitolen der Formel (ID);

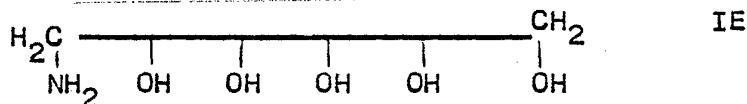


wie zum Beispiel Inositol.

Die oben erwähnten Hexitole (IC) führen nach dem folgenden Diagramm durch Dehydratisierung zu den Monoanhydriden (II A), dann zu den Dianhydriden (II B):

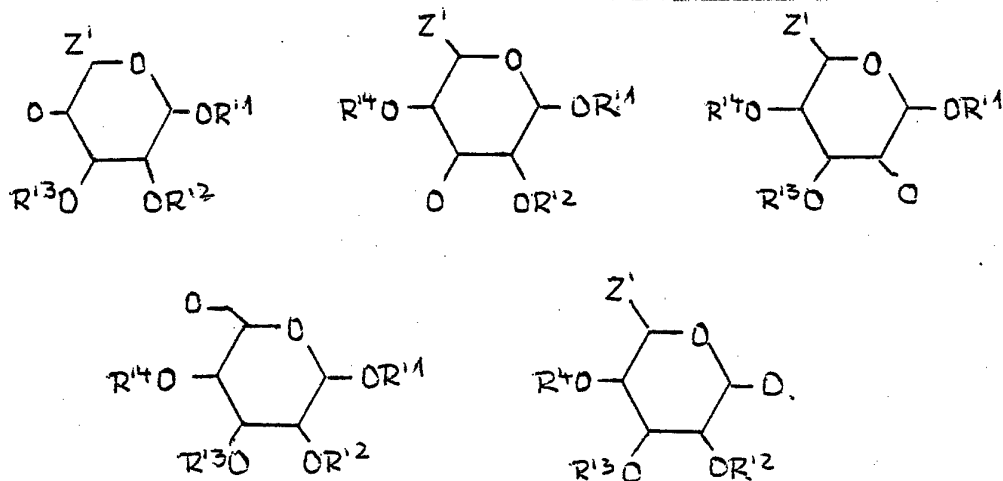


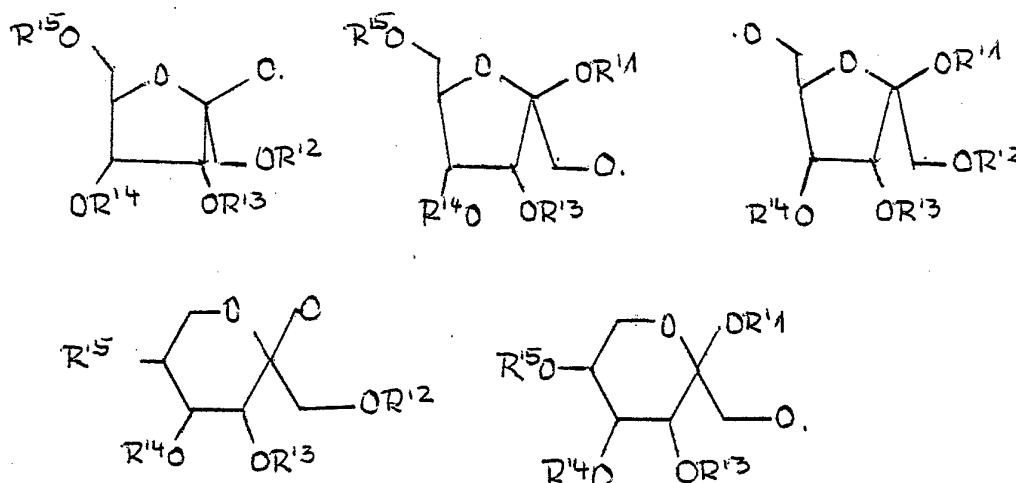
— wenn X CH_2NH_2 oder $CH_2N(R_5)R_6$ darstellt und Y deshalb $CHOH$ darstellt, dann ist die Grundstruktur Aminopolyole, für die Glucamin (IE) ein gutes Beispiel ist, wobei Z CH_2OH darstellt:



Es versteht sich, daß alle durch die vorangegangenen verschiedenen Formeln dargestellten Isomere im Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung liegen.

Es ist auch noch anzumerken, daß, wenn ein Substituent R ein anderes Saccharidradikal darstellt, dieses Radikal besonders von Glucose, Galactose oder Fructose abgeleitet werden kann und cyclische Pyranose- oder Furanoseformen haben kann, wie beispielsweise die folgenden:





worin die Substituenten R' und Z' (unabhängig) die gleiche Bedeutung wie Z und die entsprechenden R -Substituenten in Formel I haben. Dabei wird die hydrophile Komponente von einem Diholosit abgeleitet.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren für die Herstellung der neuen Verbindungen mit der oben erläuterten Bedeutung.

Dieses Verfahren ist im wesentlichen durch die Tatsache gekennzeichnet, daß das Ausgangsmaterial Polyol oder Aminopolyol oder ein Derivat davon ist, einschließlich deren innere Ether oder Ketale, wobei die Hydroxylgruppen oder Teile davon geschützt sind oder wobei mindestens eine Hydroxylgruppe durch eine abgehende Gruppe ersetzt wird, und daß das Ausgangsmaterial mit einem hochfluorierten Derivat in einer an sich bekannten Art und Weise umgesetzt wird, so daß die Polyol- oder Aminopolyolkomponente durch eine funktionelle Verbindungsgruppe mit hochfluorierten Komponente verknüpft wird, und daß den geschützten Gruppen, wenn vorhanden, der Schutz mit herkömmlichen Methoden entfernt wird.

Das hochfluorierte Derivat kann zum Beispiel ein Alkohol, ein Amin, ein Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid oder ein Acylchlorid sein.

Die abgehende Gruppe kann zum Beispiel ein Halogen (außer Fluor, vorzugsweise Brom) oder ein aktiviertes Alkoholderivat wie eine Tosylat-, Mesylat- oder Triflatgruppe sein.

Ein solches Derivat mit einer abgehenden Gruppe reagiert mit dem hochfluorierten Derivat (in Form eines Alkohols oderamins) unter Bildung einer entsprechenden Ether- oder Aminbindung.

Wenn die hochfluorierte Gruppe in Form einer R_F -W-Gruppe mit der oben erläuterten Bedeutung vorliegt, dann ist das erfindungsgemäße Verfahren im wesentlichen durch die Tatsache gekennzeichnet, daß das hydrophile Ausgangsmaterial mit der oben erläuterten Bedeutung mit einem Glied der aus folgendem bestehenden Gruppe umgesetzt wird:

- (a) einem Alkohol R_F -W-OH, wobei R_F -W- etwa anderes als Acyl ist,
- (b) einem Amin R_F -W-NH(R''), wobei R_F -W- etwas anderes als Acyl ist, R'' -H, C_1 - C_{18} Alkyl, C_2 - C_{18} ungesättigtes Alkyl oder R_F -W- ist und wobei das hydrophile Ausgangsmaterial eine abgehende Gruppe besitzt,
- (c) einem gemischten Anhydrid R_F -W-O-CO-OAlk, wobei Alk niederes Alkyl oder ein Acylchlorid R_F -W-Cl ist, worin R_F ein Acyl ist und worin das Ausgangsmaterial ein Aminopolyol ist, und
- (d) einem Acylchlorid R_F -W-Cl, worin R_F -W- Acyl ist, um folgendes zu gewinnen:

— In den Fällen (a) bzw. (d) einen Ether oder Ester vom Typ R_F -W-O-(hydrophile Komponente),

— und in den Fällen (b) bzw. (c) ein Amin oder Amid vom Typ R_F -W-N(R'')-(hydrophile Komponente),

und durch die Tatsache, daß die geschützten Gruppen, wenn vorhanden, einer Schutzentfernungsreaktion nach bekannten Methoden unterzogen werden.

Im Fall (c) müssen die -OH-Gruppen, wenn das Ausgangsmaterial mit dem Acylchlorid umgesetzt wird, geschützt werden, um das gewünschte Amid zu gewinnen.

Die Erfindung betrifft besonders ein Verfahren für die Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin:

— das Ausgangsmaterial entweder eine Verbindung ähnlich einer Verbindung nach Formel I ist, jedoch keine hochfluorierte Gruppe besitzt, und R_5 und R_6 , wenn vorhanden, anderes als -H sind und worin die -OH-Gruppen des Ausgangsmaterials, die nicht substituiert werden sollen, zeitweilig geschützt werden; das Ausgangsmaterial mit einem Acylchlorid R_F -W-Cl (wenn R_F -W- ein Acyl ist) oder mit einer Verbindung R_F -W- Z' (wenn R_F -W- etwas anderes als ein Acyl ist), worin Z' -OH oder eine abgehende Gruppe ist, umgesetzt wird, um die jeweils entsprechenden Ester oder Ether der Formel I zu gewinnen und die geschützten Gruppen dann einer Schutzentfernungsreaktion unterzogen werden;

— oder das Ausgangsmaterial eine Verbindung ähnlich einer Verbindung nach Formel I ist, jedoch keine hochfluorierte Gruppe besitzt, worin mindestens eine der folgenden Gruppen -OR₁, -OR₂, -OR₃, -OR₄, -OR₇, -OR₉, -OR₁₀ oder NR₅R₆ durch eine abgehende Gruppe ersetzt wird, und worin die -OH-Gruppen geschützt werden; das Ausgangsmaterial mit einem Alkohol R_F -W-OH oder Amin R_F -W-NHR'' umgesetzt wird, worin R_F -W- etwas anderes als Acyl ist und R'' -H, C_1 - C_{18} Alkyl, C_2 - C_{18} ungesättigtes Alkyl, oder R_F -W- ist, um eine entsprechende Verbindung der Formel I zu gewinnen, worin die abgehende Gruppe des Ausgangsmaterials durch einen -O-W- R_F oder -N(R'')-W- R_F Substituenten ersetzt wird, und die geschützten Gruppen dann einer Schutzentfernungsreaktion unterzogen werden;

— oder das Ausgangsmaterial eine Verbindung ähnlich einer Verbindung nach Formel I ist, die eine -NR₅R₆-Gruppe, aber keine hochfluorierte Gruppe aufweist, worin mindestens eine von R_5 und R_6 -H ist und das Ausgangsmaterial mit einem gemischten Anhydrid der Formel R_F -W-O-CO-OAlk (dabei ist R_F -W- ein Acyl und Alk ein niederes Alkyl) umgesetzt wird, um ein entsprechendes Amid der Formel I mit einer -NR₅(R_F -W)-, -NR₆(R_F -W)- oder -N(R_F -W)₂-Gruppe zu gewinnen.

Wenn das entstandene Produkt der Formel I ein Ether mit einer R_F -W-O-Gruppe ist, und W ein ungesättigtes Alkyl der Formel

kardiovaskuläre Therapie und Chirurgie nützlich ist, zum Beispiel als kardioplegische Lösung, Reperusionslösung, koronar-angioplastische Lösungen, als Mittel, das als Adjuvans in der Radiotherapie oder Chemotherapie bei Krebs einsetzbar ist, oder als Mittel, das als medizinische Trägersubstanz einsetzbar ist.

In der Regel bestehen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im wesentlichen aus 5–70% (V/V) der nichtpolaren Verbindung und 0,5–12% (V/V) mindestens eines oberflächenaktiven Stoffes, und den Rest bildet das Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser.

Das oberflächenaktive Mittel besteht mindestens aus einem der erfindungsgemäßen polyhydroxylierten und hochfluorierten oberflächenaktiven Stoffe, wahlweise in Kombination mit herkömmlichen oberflächenaktiven Stoffen, wobei die fluorierten oberflächenaktiven Stoffe in Volumen von 5 bis 100% des Gesamtvolumens der oberflächenaktiven Stoffe einnehmen.

Die Zusammensetzungen können auch die üblichen Zusatzmittel, einschließlich anorganischer Salze, im allgemeinen als Puffer, enthalten, die die Einstellung des pH-Wertes und die Herstellung einer isotonischen Zusammensetzung erlauben.

Unter den erfindungsgemäßen polyhydroxylierten und hochfluorierten oberflächenaktiven Verbindungen kann insbesondere eine der im folgenden aufgeführten Verbindungen verwendet werden:

2'-(F-Hexyl)-ethyl-β-D-glucopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-α-D-glucopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-β-D-glucopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-α-D-glucopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-β-D-galactopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-α-D-galactopyranosid,
 3'-(F-Hexyl)-propyl-β-D-xylopyranosid,
 3'-(F-Hexyl)-propyl-β-L-rhamnopyranosid,
 2'-(F-Butyl)-ethyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid,
 oder 2'-(F-Butyl)-ethyl-β-D-maltopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid,
 oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl-β-D-maltopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosid,
 oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl-α-D-maltopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid,
 oder 2'-(F-Octyl)-ethyl-β-D-maltopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosid,
 oder 2'-(F-Octyl)-ethyl-α-D-maltopyranosid,
 3'-(F-Butyl)-propyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 3'-(F-Butyl)-propyl-β-D-maltopyranosid,
 3'-(F-Hexyl)-propyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 3'-(F-Hexyl)-propyl-β-D-maltopyranosid,
 3'-(F-Octyl)-propyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 3'-(F-Octyl)-propyl-β-D-maltopyranosid,
 11'-(F-Butyl)-undecyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 11'-(F-Butyl)-undecyl-β-D-maltopyranosid,
 11'-(F-Hexyl)-undecyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 11'-(F-Hexyl)-undecyl-β-D-maltopyranosid,
 11'-(F-Octyl)-undecyl-4-O-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 11'-(F-Octyl)-undecyl-β-D-maltopyranosid,
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-O-(β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl-β-D-lactopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-O-(β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 2'-(F-Octyl)-ethyl-β-D-lactopyranosid,
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-O-(β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid
 oder 2'-(F-Octyl)-ethyl-2'-β-D-cellobiopyranosid,
 6-O-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 6-O-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 6-O-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 3-O-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-D-glucose,
 6-O-/3'-(F-Butyl)-propyl/-D-galactose,
 6-O-/3'-(F-Hexyl)-propyl/-D-galactose,
 6-O-/3'-(F-Octyl)-propyl/-D-galactose,
 3-O-/3'-(F-Butyl)-propyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Hexyl)-propyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Octyl)-propyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-D-glucose,
 3-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-glucose,
 6-O-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-D-galactose,
 6-O-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-D-galactose,
 6-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-galactose,
 3-O-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-D-glucose,
 6-O-/11'-(F-Butyl)-undecanoyl/-D-galactose,

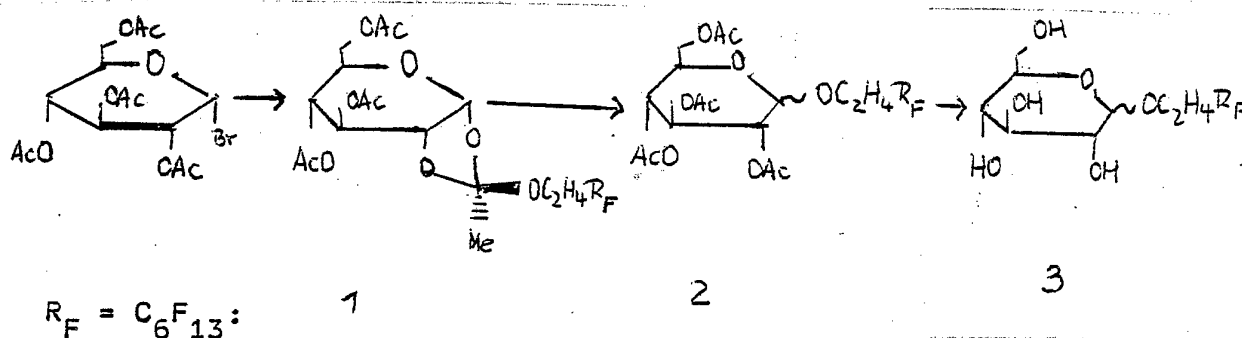
6-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-D-galactose,
 6-0-/11'-(F-Octyl)-undecanoyl/-D-galactose,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-xylose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-fructose,
 1-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-fructose,
 6-D-Fructofuranosyl-6-0-/3'-(F-octyl)-propanoyl/- α -D-glucopyranosid
 oder 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-sucrose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/- β -D-fructopyranosyl 6-0-/3'-(F-octyl)-propanoyl/- α -D-glucopyranosid,
 oder 6,6'-di-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-sucrose,
 5-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-xylitol,
 5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-xylitol,
 5-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-xylitol,
 3,4-di-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-mannitol,
 2-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol,
 2-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol,
 2-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol,
 5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4-D-sorbitan,
 6-0-/11'-(F-Octyl)-undecanoyl/-1,4-D-sorbitan,
 /3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid,
 /3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid,
 /3'-(F-Octyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid,
 2-Desoxy-2-/3'-(F-octyl)-propanamid/-D-glucose,
 2-Desoxy-2-/3'-(F-octyl)-propanamid/-D-glucitol,
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-myo-inositol.

Beispiele

Die folgenden Beispiele veranschaulichen diese unterschiedlichen Möglichkeiten, dabei versteht sich, daß die beschriebenen Verbindungen nur einige der herstellbaren sind, und daß sie auch noch durch andere als im folgenden aufgeführte Verfahren, die hier nur einige der verschiedenen möglichen Herstellungsverfahren sind, gewonnen werden können. Diese Prozesse können gleichermaßen auf optisch reine Verbindungen und auf Gemische von Stereoisomeren angewandt werden.

Beispiel 1:

2'-(F-Hexyl)-ethyl-D-glucopyranosid, 3 α und 3 β .



Stufe 1: Herstellung des Orthoesters, 1

8,22 g (20 mMol) Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid werden in 20 ml wasserfreiem Nitromethan gelöst und unter Argon mit 14,9 g (41 mMol) 2-(F-Hexyl)-ethanol und 4 ml wasserfreiem 2,6-Lutidin bei 25°C behandelt. Nach der Umsetzung des Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromids werden eine 2 M Lösung $AgNO_3$ (16 ml) und anschließend 20 ml Wasser und 50 ml Aceton zugegeben. Das Präzipitat wird über Celit gefiltert und 3x mit 50 ml Chloroform gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtrierung wird das Chloroform, und anschließend der Überschuß von perfluoralkyliertem Alkohol (0,02 mm Hg, 70°C) destilliert. Der Orthoester 1 (11 g, 79%) wird aus einem Hexan/Diisopropylether-Gemisch rekristallisiert.

Schmelzpunkt = 108–109°C — weiße Nadeln $n_D^{23} = 1,217$, (c 1,2 $CHCl_3$)

C gefunden (berechnet): 38,32 (38,05); H: 3,09 (3,34); F: 35,89 (35,57).

1H (TMS): δ (anomere H) = 5,7 ppm ($J = 5,3$ Hz); δ (CH_3 Orthoester) = 1,71 ppm

^{13}C (TMS): δ (quaternärer C) = 121 ppm; δ (anomere C) = 97 ppm, δ (OCH_2CH_2) = 56 ppm; δ (OCH_2CH_2) = 31 ppm

Stufe 2: Herstellung von Glucosid 2

9,86 g (14,2 mMol) Orthoester 1 in 40 ml wasserfreiem Nitromethan werden mit 250 mg trockenem $HgBr_2$ unter Rückfluß 2 Stunden lang behandelt. Nach dem Eindampfen wird der feste mit Chloroform extrahierte Rückstand durch Chromatographie über Siliciumdioxid gereinigt. Ausbeute: 6,21 (63%) eines Gemischs aus den Glucosiden α und β (als 2 α und 2 β bezeichnet).

Glucosid 2 β wird durch Rekristallisation in einem Hexan/Diisopropylether-Gemisch getrennt; Ausbeute: 3,80 g (39%).

Schmelzpunkt = $98-99^\circ\text{C}/\alpha_D^{23} = -6,2^\circ$ (c 2,1 CHCl₃)

C gefunden (berechnet): 38,37 (38,05); H: 3,45 (3,34); F: 33,19 (35,57)

¹H (TMS): δ (anomerer H) = 4,55 ppm (J = 7,6 Hz)

¹³C (TMS): δ (anomerer C) = 101 ppm; δ (OCH₂CH₂) = 62 ppm; δ (QCH₂CH₂) = 31,5 ppm.

Das Rekristallisationsfiltrat von Glucosid 2 β wurde durch Chromatographie (Elutionsmittel Diisopropylether) gereinigt und ergab 1,36 g (14%) Glucosid 2 α .

F = $62-63^\circ/\alpha_D^{23} = +73,7^\circ$ (c 1 CHCl₃)

C: 38,11 (38,05); H: 3,30 (3,34)

¹H (TMS): δ (anomerer H) = 5,0 ppm (H = 3,8 Hz)

¹³C (TMS): δ (anomerer C) = 96 ppm; δ (OCH₂CH₂) = 62 ppm; δ (OCH₂CH₂) = 31 ppm.

Stufe 3.1: Herstellung von 2'-(F-Hexyl)-ethyl- β -D-glucopyranosid, 3 β

3,34 g (4,81 mMol) 2'-(F-Hexyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid 2 β werden über Nacht mit 20 ml eines Gemisches aus MeOH/Et₃N/H₂O (2/1/1) gerührt. Nach dem Eindampfen der Lösungsmittel, Chromatographie über Siliciumdioxid und Rekristallisierung aus AcOEt werden 2,41 g Glucopyranosid 3 β in Form weißer Flocken gewonnen (95%).

Schmelzpunkt = $145^\circ\text{C}/\alpha_D^{24} = -14,4^\circ$ (c 1 MeOH)

C: 32,07 (31,95); H: 2,76 (2,87); F: 47,52 (46,93)

¹H (TMS): δ (anomerer H) = 4,3 ppm (H = 8 Hz)

¹³C (TMS): δ (anomerer C) = 105 ppm; δ (OCH₂CH₂) = 63 ppm; δ (OCH₂CH₂) = 33 ppm.

Stufe 3.2: Herstellung von 2'-(F-Hexyl)-ethyl- α -D-glucopyranosid, 3 α

0,81 g (1,2 mMol) 2'-(F-Hexyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid 2 α werden mit 5,2 ml eines Gemisches aus MeOH/Et₃N/H₂O (2/1/1) gerührt.

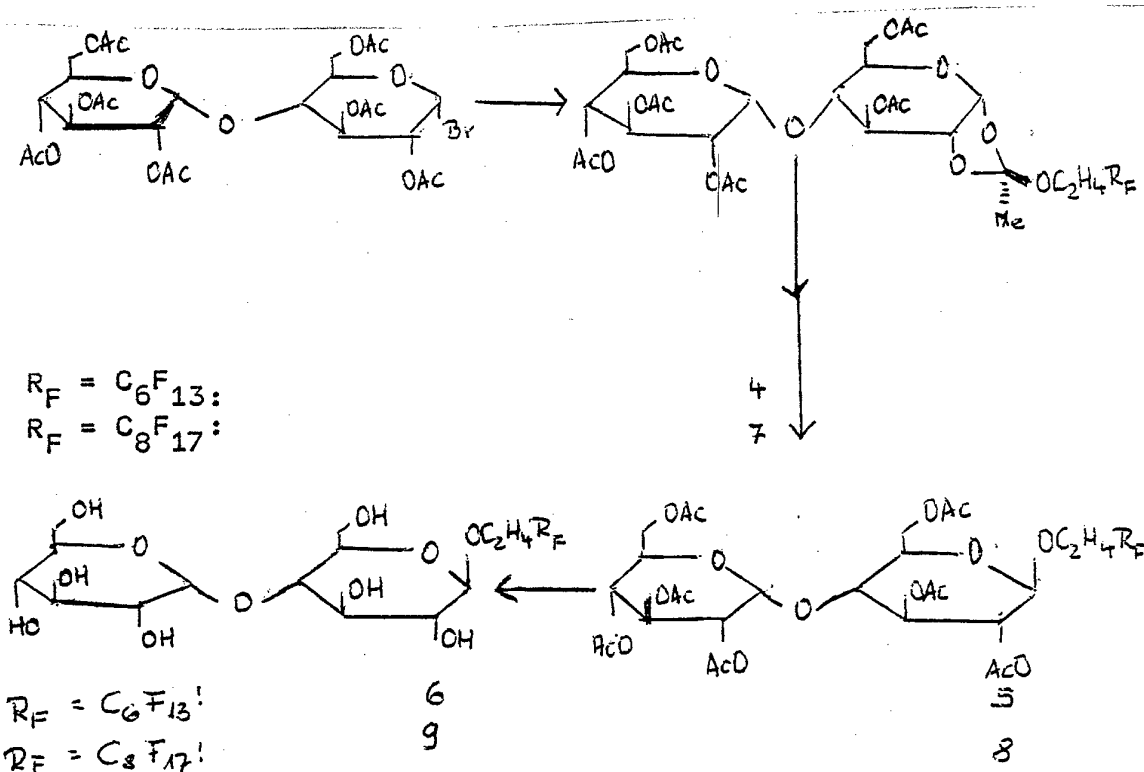
Nach der Eindampfung und Chromatographie über Siliciumdioxid werden 509 mg (81%) von 3 α gewonnen.

$\alpha_D^{26} = +65,6^\circ$ (c 1 MeO)

C: 32,11 (31,95); H: 2,75 (2,87); F: 46,97 (46,93).

Beispiel 2:

Herstellung von 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-O-(α -D-glucopyranosyl)- β (oder α)-D-glucopyranosid (oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl- β -(oder α)-D-maltopyranosid), 6 α und 6 β



Der in Beispiel 1 beschriebene Prozeß wird wiederholt. In Stufe 1 läßt man 26 g (37,2 mMol) Hepta-O-acetyl- α -D-maltopyranosylbromid mit 22,7 g (62,3 mMol) 2-(F-Hexyl)-ethanol reagieren und erhält nach der Chromatographie (Hexan/AcOEt 1/1) 29 g (79%) Orthoester 4.

Schmelzpunkt = $101-102^\circ/\alpha_D^{20} = +61,7^\circ$ (c 1,7 CHCl₃)

C: 41,46 (41,56); H: 4,06 (4,00); F: 24,22 (25,13).

^1H (TMS): δ (anomerer H-1) = 5,71 ppm ($J = 4,8\text{ Hz}$); δ (CH_3 Orthoester) = 1,77 ppm
 ^{13}C (TMS): δ (quaternärer C) = 122 ppm; δ (anomerer C-1) = 97 ppm; δ (anomerer C-1') = 95 ppm.

In Stufe 2 führen 25 g (25,5 mMol) Orthoester 4 zu 21 g (84% Maltosid 5 α und 5 β). Maltosid 5 β wird durch Rekristallisation in MeOH getrennt:

Schmelzpunkt = $132\text{--}135^\circ\text{C}/\alpha/\text{D}^{21} = +38,0^\circ$ (c 1,2 CHCl_3)
 C: 41,74 (41,56); H: 4,00 (4,00); F: 24,75 (25,13).
 ^1H (TMS): δ (anomerer H-1') = 5,35 ppm ($J = 5,4\text{ Hz}$)
 ^{13}C (TMS): δ (anomerer C-1) = 100,5 ppm; δ (anomerer C-1') = 96 ppm.

In Stufe 3 werden 7,5 g (7,6 mMol) Maltosid 5 β desacetyliert, was nach der Chromatographie 4,5 g (86%) 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid, 6 β ergibt.

$\alpha/\text{D}^{26} = +30,8^\circ$ (c 1,1 H_2O)
 C: 34,76 (34,90); H: 3,56 (3,66); F: 35,50 (35,88).
 ^1H (TMS): δ (anomerer H-1') = 5,18 ppm ($J = 3,2\text{ Hz}$); δ (anomerer H-1) = 4,35 ppm ($J = 8\text{ Hz}$)
 ^{13}C (TMS): δ (anomerer C-1) = 104,6 ppm; δ (anomerer C-1') = 103 ppm.

Die gleiche Behandlung eines Gemischs aus 5 α und 5 β Maltopyranosid ergibt nach der Trennung durch HPLC (Umkehrphase, Elutionsmittel MeOH/ H_2O 65/35) das 2'-(F-Hexyl)-ethyl- α -D-maltopyranosid, 6 α .

$\alpha/\text{D} = +78,8^\circ$ (c 1,5 H_2O)
 C: 34,67 (34,90); H: 3,80 (3,66); F: 35,05 (35,88)
 ^{13}C (TMS): δ (anomerer C-1) = 100,7 ppm; δ (anomerer C-1') = 103,1 ppm.

Beispiel 3:

Herstellung von 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(α -D-glucopyranosyl)- α (β)-D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl- α (β)-D-maltopyranosid, 9 α und 9 β

Nach dem gleichen wie in Beispiel 1 beschriebenen Prozeß führen 32 g (45,8 mMol) Hepta-0-acetyl- α -D-maltopyranosylbromid, das mit 35 g (75,4 mMol) 2-F-Octyl-ethanol behandelt worden war, nach der Chromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel Hexan/ AcOEt 1/1) zu 39 g (79%) Orthoester 7.

Schmelzpunkt = $95\text{--}96^\circ\text{C}/\alpha/\text{D}^{23} = +55,3^\circ$ (c 2 CHCl_3)
 C: 39,91 (39,94); H: 3,62 (3,63); F: 29,62 (29,83).
 ^1H (TMS): δ (CH_3 Orthoester) = 1,77 ppm.
 ^{13}C (TMS): δ (quaternärer C) = 121,7 ppm; δ (anomerer C-1) = 97 ppm; δ (anomerer C-1') = 95,2 ppm.

In Stufe 2 ergibt Rückflußkochen von 36,5 g (33,7 mMol) Orthoester 7 mit 0,58 g HgBr_2 in wasserfreiem Nitromethan nach der Rekristallisation des Rohprodukts 13 g (35%) 2'-(F-Octyl)-ethyl-hepta-0-acetyl- β -D-maltopyranosid, 8 β .

Schmelzpunkt = $154\text{--}155^\circ\text{C}/\alpha/\text{D}^{24} = +33,8^\circ$ (c 1,2 CHCl_3)
 C: 39,86 (39,94); H: 3,59 (3,63); F: 29,42 (29,83).
 ^{13}C (TMS): δ (anomerer C-1) = 100,5 ppm; δ (anomerer C-1') = 95,7 ppm.

In Stufe 3 ergibt die Desacetylierung von 6,07 g (5,61 mMol) 2'-(F-Octyl)-ethyl-hepta-0-acetyl- β -D-maltopyranosid 8 β 4,16 g (94%) 2'-(F-Octyl)-ethyl- β -D-maltopyranosid 9 β .

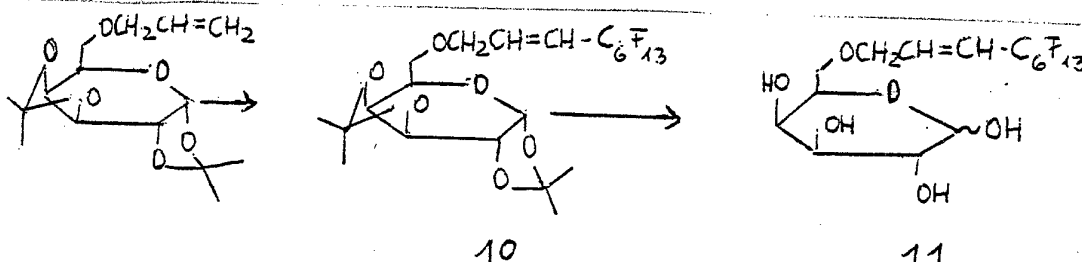
Schmelzpunkt = $175^\circ\text{C}/\alpha/\text{D}^{26} = +30,4^\circ$ (c 1,1 MeOH)
 C: 33,37 (33,52); H: 2,93 (3,20); F: 39,75 (40,96).
 ^{13}C (TMS): δ (anomerer C-1) = 104,5 ppm; δ (anomerer C-1') = 102,9 ppm.

Die Herstellung eines Gemischs aus 9 α und 9 β ist ebenfalls möglich. Durch Umsetzung von 41,3 g (59 mMol) Hepta-0-acetyl- α -D-maltopyranosylbromid mit 59 g 2-F-Octyl-ethanol werden nach Behandlung und Rekristallisation aus Diisopropylether 56,5 g (88%) Orthoester 7 gewonnen.

In Stufe 2 wird Verbindung 7 wie oben zu Verbindung 8 ($\alpha + \beta$) umgesetzt, die desacetyliert wird und nach der Chromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 65/25/4) 21,9 g (53% aus Verbindung 7) eines Gemischs aus 9 α und 9 β ergibt.

Beispiel 4:

Herstellung von 6-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/D-galactose, 11



Stufe 1: Herstellung von 6-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl-/1,2:3,4-di-0-isopropyliden- α -D-galactopyranose, 10

Unter Argon werden 1,25 g (4,13 mMol) 6-0-(2'-propenyl)-1,2:3,4-di-0-isopropyliden- α -D-galactopyranose, 100 mg Kupferchlorid, 5 ml F-Hexyliodid, 1 ml Ethanolamin und 5 ml t-Butanol 24 Stunden lang auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen und der Zugabe von 20 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert. Die nach der Behandlung gewonnene viskose Flüssigkeit wird

über Siliciumdioxid (Elutionsmittel Hexan/Ether 6/4) chromatographiert und ergibt 2,34 g (91 %) Galactopyranosid 10 (cis + trans).

$$[\alpha]_D^{21} = -38,1^\circ (c = 1,4 \text{ CHCl}_3)$$

C: 41,02 (40,79); H: 3,75 (3,75); F: 40,33 (39,94).

IR (Film): $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1685 \text{ cm}^{-1}$

^1H (TMS): δ (anomerer H) = 5,50 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$); $\delta(\text{CH}=\text{CH}) = 6,4\text{--}5,6 \text{ ppm}$

^{19}F (CCl_3F): $\delta(\text{CF}_2\text{--C}=\text{C cis}) = -108 \text{ ppm}$; $\delta(\text{CF}_2\text{--C}=\text{C trans}) = -122 \text{ ppm}$; cis/trans-Verhältnis 15/85.

Stufe 2: Herstellung von 6-O-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose, 11

1 g (1,8 mMol) der Zwischenverbindung 10 wird 15 Minuten bei Raumtemperatur mit einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und Wasser (9/1 V/V) gerührt. Nach Einengung der Lösung und Chromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel AcOEt/ CH_3OH 4/1), werden 0,82 g (95 %) 6-O-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose, 11 gewonnen.

Schmelzpunkt = 109°C / $[\alpha]_D = +13,2^\circ (c 1,4 \text{ MeOH})$

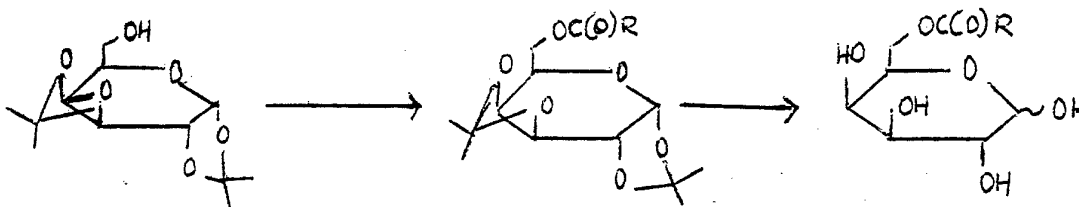
C: 33,22 (33,47); H: 2,80 (2,81); F: 45,11 (45,88).

IR (KBr): $\nu(\text{OH}) = 3420 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1685 \text{ cm}^{-1}$

^{19}F (CCl_3F): $\delta(\text{CF}_2\text{C cis}) = -107 \text{ ppm}$; $\delta(\text{CF}_2\text{C}=\text{C trans}) = -111 \text{ ppm}$; cis/trans-Verhältnis 15/85.

Beispiel 5:

Herstellung von 6-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-galactose, 13



R = $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_4$:
 $\text{C}_8\text{F}_{13}(\text{CH}_2)_{10}$:

12

14

13

15

14,2 g (27,9 mMol) 3'-(F-Octyl)-propanoylchlorid werden tropfenweise zu einer Lösung aus 7,21 g (27,7 mMol) 1,2:3,4 Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und 3 ml Pyridin in 250 ml wasserfreiem CHCl_3 gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, anschließend wird das Chloroform eingedampft und Ether zugegeben. Die organische Phase wird bis zur Neutralität gewaschen, anschließend über Na_2SO_4 getrocknet.

Nach der Filtrierung, Eindampfung und Rekristallisation aus Hexan werden 18,6 g (91 %) 6-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose, 12, gewonnen.

Schmelzpunkt = $90\text{--}90,5^\circ\text{C}$ / $[\alpha]_D^{22} = -20,1^\circ (c 1,1 \text{ CHCl}_3)$

C: 37,88 (37,62); H: 3,03 (3,16); F: 45,19 (43,98).

^1H (TMS): δ (anomerer H) = 5,53 ppm ($J = 5,6 \text{ Hz}$).

In der zweiten Stufe werden 5,04 g (6,87 mMol) der Zwischenverbindung 12 30 Minuten bei Raumtemperatur mit 25 ml eines Gemischs aus CF_3COOH und H_2O (9/1 V/V) gerührt. Nach der Eindampfung und Rekristallisation aus Methanol werden 4,44 g (99 %) 6-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-galactose, 13, gewonnen:

Schmelzpunkt = $165\text{--}166^\circ\text{C}$ / $[\alpha]_D^{20} = +36,2^\circ (c 1,2 \text{ DMSO})$

C = 31,56 (31,21); H: 2,23 (2,31); F: 48,28 (49,36).

IR (KBr): $\nu(\text{OH}) = 3430 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$.

Beispiel 6:

Herstellung von 6-O-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-D-galactose, 15

Die wie in Stufe 1 von Beispiel 5 beschriebene Reaktion von 11,47 g (21 mMol) 11-(F-Hexyl)-undecanoylchlorid mit 5,72 g (22 mMol) 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose führt nach der Behandlung und Chromatographie über Siliciumdioxid (Hexan/AcOEt 3/2) zu 15,7 g (96 %) der Zwischenverbindung 14.

Schmelzpunkt = 33°C / $[\alpha]_D^{25} = -18,4^\circ (c 1,5 \text{ CHCl}_3)$

C: 46,94 (46,65); H: 5,13 (5,27); F: 32,99 (33,08).

^1H (TMS): δ (anomerer H) = 5,53 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$).

In Stufe 2 ergeben 3,45 g (4,62 mMol) von Verbindung 14, die mit einem Gemisch aus $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ behandelt worden war, nach der Rekristallisation aus MeOH 2,1 g (68 %) von Verbindung 15.

Schmelzpunkt = 128°C / $[\alpha]_D^{26} = +35,0^\circ (c 1,1 \text{ DMSO})$

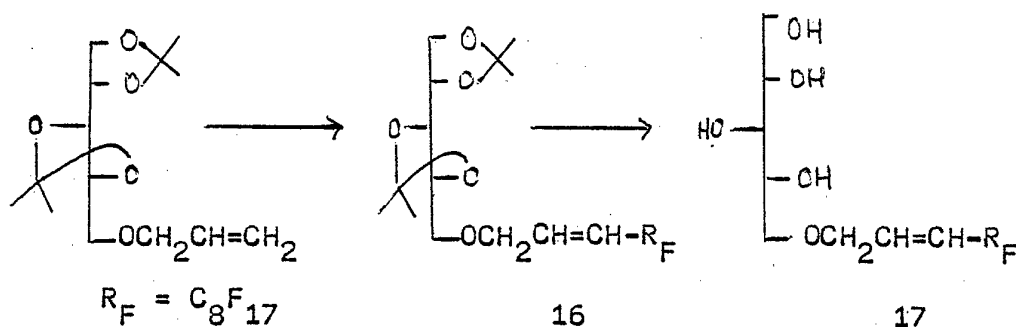
C: 41,62 (44,35); H: 4,69 (5,52); F: 37,09 (30,18).

IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$

^{13}C (TMS): $\delta(\text{C}=\text{O}) = 174,1 \text{ ppm}$.

Beispiel 7:

Herstellung von 5-O-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol, 17



Stufe 1: Herstellung von 5-O-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-1,2:3,4-di-O-isopropyliden-xylitol, 16

Eine Lösung von 17,6 g (64,7 mmol) 5-(O-(2'-Propenyl)-1,2,3,4-di-o-isopropyliden-xylitol in t-Butanol läßt man in Gegenwart von Kupferchlorid und Ethanolamin 60 Stunden bei Rückfluß mit 70,5 ml F-Octyljodid reagieren. Anschließend wird Wasser zugegeben und das Gemisch viermal mit Ether extrahiert. Der Ether wird gewaschen, bis Neutralität erreicht ist, anschließend über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, was nach der Destillation zu 39,5 g (88%) der Zwischenverbindung 16 führt.

Siedepunkt = 117–118°C/0,005 mg Hg

C: 38,57 (38,27); H: 3,57 (3,37); F: 47,52 (46,78).

IR (Film): $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1697 \text{ cm}^{-1}$

 $^1\text{H(TMS)}: \delta (\text{CH}=\text{CH}) = 5,68\text{--}6,57 \text{ ppm}$ ¹⁹F (CCl₃F): δ (CF₂CH=CH cis) = -108,4 ppm; δ (CF₂CH=CH trans) = -112,3 ppm; Verhältnis cis/trans: 14/86.

Stufe 2: Herstellung von 5-O-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol, 17

16,1 g (23,3 mmol) der Zwischenverbindung 16 werden mit einem Gemisch aus $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9/1 — V/V) 30 Minuten lang behandelt. Nach dem Eindampfen und der Chromatographie werden 12,1 g (85 %) 5-O-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol 17 gewonnen.

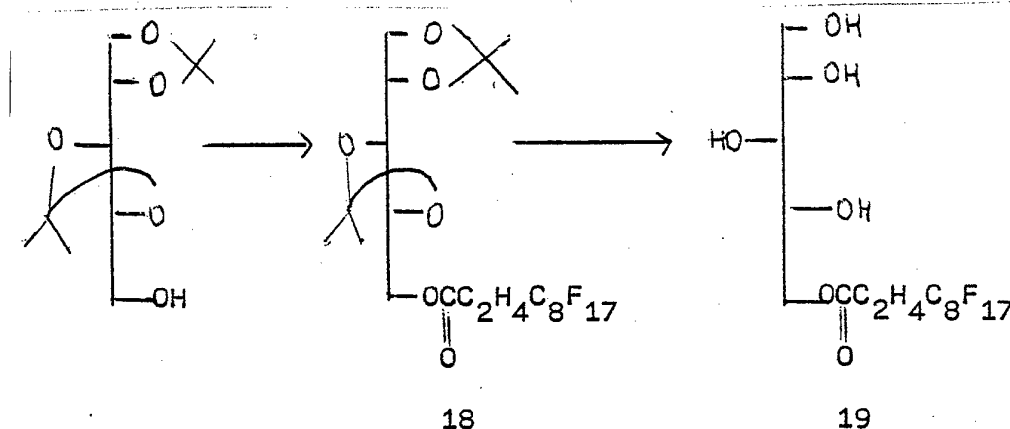
C: 31,03 (31,49); H: 2,47 (2,48); F: 51,53 (52,92).

IR (KBr): ν (OH) = 3346 cm^{-1} ; ν (C=C) = 1678 cm^{-1}

¹⁹F (CCl₃F): δ (CF₂CH=CH cis) = -108,4 ppm; δ (CF₂CH=CH trans) = -112,3 ppm Verhältnis cis/trans: 6/94.

Beispiel 8:

Herstellung von 5-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-xylitol, 19



Stufe 1: Herstellung von 5-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl-1,2:3,4-di-O-isopropyliden-xylitol, 18

Zu 2,8g (12mMol) trockenem 1,2:3,4-d-0-Isopropyliden-xylitol, das in 50ml CHCl_3 und 1ml Pyridin gelöst ist, werden tropfenweise in 10ml wasserfreiem CHCl_3 gelöste 4,2g (8,2mMol) 3-(F-Octyl)-propanoylchlorid gegeben. Nach der Chromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ 12/1) werden 5,55g (95%) der Verbindung 18 gewonnen.

C: 37,39 (37,40); H: 3,39 (3,28); F: 46,07 (45,72).

IR (Film): $\nu(\text{C=O}) = 1747 \text{ cm}^{-1}$

¹H (TMS): δ (CH₃) = 1,42 ppm; 1,33 ppm Verhältnis 3/1; δ (C₂H₄) = 2,55–2,70 ppm ^{13}C (TMS): δ (C=O) = 171 ppm

Stufe 2: Herstellung von 5-O-3'-(F-Octyl)-propanoyl/-xylitol, 19

21,42 g (30 mmol) der Verbindung 18, die 30 Minuten mit 15 ml eines Gemischs aus Trifluoressigsäure/Wasser (9/1 V/V) behandelt worden war, ergaben 11,67 g (62%) 5-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl-xylitol, 19.

Schmelzpunkt = 111–115°C

C: 30,81 (30,69); H: 2,28 (2,41); F: 51,20 (51,57).

IR (KBr): $\nu(\text{OH}) = 3460, 3300, 3210 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$

¹H (TMS): δ (OH) = 4,74 ppm; δ (CH₂OCO) = 4,27 ppm (J = 6,4 Hz) ^{13}C (TMS): δ (C=O) = 173 ppm.

Beispiel 9:**Herstellung von 5-O-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-xylitol, 21**

In der gleichen wie in Stufe 1 von Beispiel 8 beschriebenen Weise ergibt die Reaktion von 6 g (25,9 mMol) 1,2:3,4-di-O-Isopropyliden-xylitol mit 11,6 g (22,2 mMol) 11-(F-Hexyl)-undecanoylchlorid nach der Behandlung 13 g (82%) der Verbindung 20.

C: 46,28 (46,80); H: 5,40 (5,47); F: 34,42 (34,37).

IR (Film): $\nu(\text{C=O}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$

^1H (TMS): $\delta(\text{CH}_3) = 1,37 \text{ ppm}; 1,43 \text{ ppm}$ (12 H)

^{13}C (TMS): $\delta(\text{C=O}) = 173,7 \text{ ppm}$.

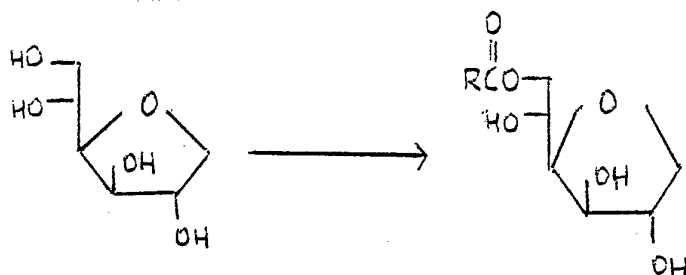
In Stufe 2 ergeben 11,8 g (16,4 mMol) von Verbindung 20 im Kontakt mit 32 ml eines Gemischs aus Trifluoressigsäure/Wasser (9/1) 10 g (95%) 5-O-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl-xylitol, 21.

Schmelzpunkt: 89–90°C

C: 41,57 (41,38); H: 5,05 (4,89); F: 38,38 (38,68).

IR (KBr): $\nu(\text{OH}) = 3450 \text{ cm}^{-1}, 3320 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$

^{13}C (TMS): $\delta(\text{C=O}) = 175,4 \text{ ppm}; \delta(\text{CH}_2\text{CF}_2) = 31,6 \text{ ppm}$

Beispiel 10:**6-O-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/1,4-D-sorbitan, 22**

22

R = $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2$:

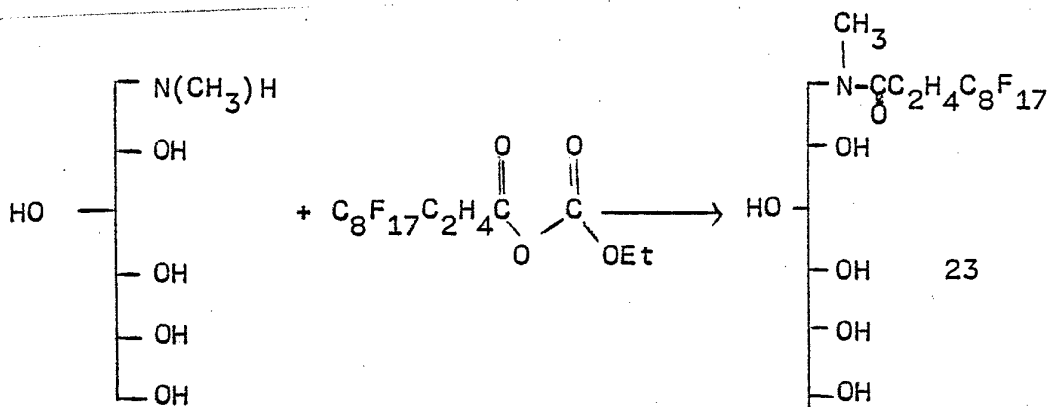
Eine Lösung von 9,22 g (18 mMol) 3-(F-Octyl)-propanoylchlorid in wasserfreiem Chloroform wird tropfenweise zu 5,89 g (35,9 mMol) 1,4-D-Sorbitan in 22 ml wasserfreiem Pyridin gegeben. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird das Präzipitat gefiltert, mit Wasser und anschließend mit CHCl_3 gewaschen, was nach der Kristallisation aus MeOH 6,85 (60%) von Verbindung 22 ergibt.

Schmelzpunkt: 134–136°C / $\alpha_D^{18} = -2^\circ$ (c 1 DMSO)

C: 32,04 (31,99); H: 2,39 (2,37); F: 50,62 (50,60)

IR: $\nu(\text{OH}) = 3440 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$

^{13}C (TMS): $\delta(\text{C=O}) = 172 \text{ ppm}; \delta(\text{CH}_2\text{OCO}) = 69,1 \text{ ppm}$ ms (Cl: NH_3); $\text{M}^+ 638$ (34%).

Beispiel 11: /3'-(F-Octyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid, 23

23

Zu 5,12 g (10,4 mMol) 3-(F-Octyl)-propansäure in 20 ml wasserfreiem Diethylether gibt man bei 0°C 1 ml (13,2 mMol) wasserfreies Pyridin und anschließend 1,36 g (12,5 mMol) Ethylchloroformiat. Die aktivierte perfluoralkylierte Säure wird nach der Filtrierung zu 2,03 g (10,4 mMol) N-Methyl-D-glucamin in 25 ml wasserfreiem MeOH bei 50°C gegeben. Nach 1,5 Stunden bei 50°C und einer Nacht bei 0°C wird das Gemisch gefiltert. Das Präzipitat wird aus MeOH rekristallisiert und 3,23 g (60%) von Verbindung 23 werden gewonnen. Nach der Chromatographie über Siliciumdioxid (Elutionsmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1/1) und der Rekristallisation in Methanol oder Dioxan werden 2,23 g (32%) /3'-(F-Octyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid 23 gewonnen.

Schmelzpunkt = 79–81°C / $\alpha_D^{20} = -8,0^\circ$ (c 1,2 DMSO)

C: 32,17 (32,30); H: 3,09 (3,01); F: 48,18 (48,25).

IR (KBr): $\nu(\text{OH}) = 3360 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C=O}) = 1630 \text{ cm}^{-1}$

^1H (TMS): $\delta(\text{NCH}_3) = 2,95 \text{ ppm}$

Allgemein gesagt wurden die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt:

2'-(F-Octyl)-ethyl-β-D-glucopyranosid; 2'-(F-Octyl)-ethyl-α-D-glucopyranosid;
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-β-D-galactopyranosid;
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-α-D-galactopyranosid;
 3'-(F-Hexyl)-propyl-β-D-xylopyranosid;
 3'-(F-Hexyl)-propyl-β-L-rhamnopyranosid;
 2'-(F-Butyl)-ethyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 2'-(F-Butyl)-ethyl-β-D-maltopyranosid;
 3'-(F-Butyl)-propyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 3'-(F-Butyl)-propyl-β-D-maltopyranosid;
 3'-(F-Hexyl)-propyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 3'-(F-Hexyl)-propyl-β-D-maltopyranosid;
 3'-(F-Octyl)-propyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 3'-(F-Octyl)-propyl-β-D-maltopyranosid;
 11'-(F-Butyl)-undecyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 11'-(F-Butyl)-undecyl-β-D-maltopyranosid;
 11'-(F-Hexyl)-undecyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 11'-(F-Hexyl)-undecyl-β-D-maltopyranosid;
 11'-(F-Octyl)-undecyl-4-0-(α-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 11'-(F-Octyl)-undecyl-β-D-maltopyranosid;
 2'-(F-Hexyl)-ethyl-4-0-(β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 2'-(F-Hexyl)-ethyl-β-D-lactopyranosid;
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl-β-D-lactopyranosid;
 2'-(F-Octyl)-ethyl-4-0-(β-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid oder 2'-(F-Octyl)-ethyl-β-D-cellobiopyranosid;
 6-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose;
 6-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Hexyl)-propyl/-D-galactose,
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propyl/-D-galactose,
 3-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Hexyl)-propyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-D-glucose;
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-glucose;
 3-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-D-glucose;
 6-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-D-galactose;
 6-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-D-galactose;
 6-0-/11'-(F-Butyl)-undecanoyl/-D-galactose;
 6-0-/11'-(F-Octyl)-undecanoyl/-D-galactose;
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-xylose;
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-fructose;
 1-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-fructose;
 β-D-Fructofuranosyl-6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-α-D-glucopyranosid oder 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-sucrose;
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-β-D-fructopyranosyl;
 6-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-α-D-glucopyranosid, oder
 6,6'-di-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-sucrose;
 5-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-xylitol;
 5-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-xylitol;
 5-0-/3'-(F-Butyl)-propyl/-xylitol;
 5-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-xylitol;
 5-0-/3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-xylitol;
 5-0-/11'-(F-Hexyl)-undecanoyl/-xylitol;
 3,4-di-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-mannitol;
 2-0-/3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol;
 2-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol;
 2-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol;
 5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol;
 6-0-/11'-(F-Octyl)-undecanoyl/-1,4-D-sorbitan;
 /3'-(F-Pentyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid;
 /3'-(F-Heptyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid;
 2-Desoxy-2-/3'-(F-Octyl)-propanamid/-D-glucose;
 2-Desoxy-2-/3'-(F-Octyl)-propanamid/-D-glucitol;
 3-0-/3'-(F-Octyl)-propananoyl/-myo-isositol.

Die starke Oberflächenwirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wird insbesondere durch die starke Senkung der Oberflächenspannung (γ_s) veranschaulicht, die sie bewirken, wenn sie zu Wasser gegeben werden, wie durch die bei 20°C gemessenen und in MilliNewton m^{-1} (mNm^{-1}) ausgedrückten und in der folgenden Tabelle zusammengefaßten Beispiele der Oberflächenspannungen gezeigt wird.

Verbindung	Konzentration in Wasser	γ_s (mNm^{-1}) ($\pm 0,3$)	γ_i (mNm^{-1}) ($\pm 0,3$)
2'-(F-Hexyl)-ethyl-D-maltopyranosid, 6	0,1 %	25,2	4,7
2'-(F-Octyl)-ethyl-D-maltopyranosid, 9	0,1 %	22,3	2,6
5-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-xylitol	0,1 %	19,7	2,4

Verbindung	Konzentration in Wasser	γ_s (mNm ⁻¹) ($\pm 0,3$)	γ_i (mNm ⁻¹) ($\pm 0,3$)
5-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-xylitol	0,01 %	17,8	1,0
6-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose,	0,05 %	20,2	1,4
6-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose, 11	0,01 %	20,9	1,4

Noch besser wird die Wirkung dieser Verbindungen auf die Grenzfläche zwischen Wasser und Fluorkohlenwasserstoffen durch die sehr starke Verringerung der Grenzflächenspannung (γ_i) zwischen Wasser und Perfluordecalin (56 mNm⁻¹ in Abwesenheit eines oberflächenaktiven Stoffes) demonstriert, wie durch die in der gleichen Tabelle aufgeführten Beispiele dargestellt wird. Der co-oberflächenaktive Charakter der erfindungsgemäßen Verbindungen wird insbesondere durch die starke Verringerung der Oberflächenspannung (γ_s) veranschaulicht, die sie bewirken, wenn sie einer Lösung von Pluronic F-68, 1 g/l in Wasser (einem handelsüblichen oberflächenaktiven Stoff, der für die Herstellung von Emulsionen von Fluorkohlenwasserstoffen für die biomedizinische Verwendung, wie beispielsweise Flusol-DA oder Oxypherol verwendet wird), zugegeben werden, und zwar von $\gamma_s = 47 \pm 0,3 \text{ mNm}^{-1}$ auf die für einige Beispiele in der folgenden Tabelle aufgeführten Werte:

Verbindung	Dispersion von Pluronic F-68 (1 g/l) in Wasser (% in bezug auf Pluronic F-68)	γ_s (mNm ⁻¹) ($\pm 0,3$)	γ_i (mNm ⁻¹) ($\pm 0,3$)
3-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-D-glucose	10 mg/l (1 %)	20,2	4,1
5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-xylitol, 17	10 mg/l (1 %)	19,5	2,8
5-0-/3'-(F-Octyl)-propanoyl/-xylitol, 19	200 mg/l (20 %)	23,7	4,3

Noch besser wird die Wirkung dieser Verbindungen auf die Grenzfläche zwischen Wasser und Fluorkohlenwasserstoffen durch die sehr starke Verringerung der Grenzflächenspannung (γ_i) zwischen Dispersionen dieser Verbindungen in einer Lösung aus Pluronic F-68, bei 1 g/l Wasser, und Perfluordecalin demonstriert. Die Grenzflächenspannung wird somit von $\gamma_i = 31 \text{ mNm}^{-1}$ mit Pluronic F-68 allein auf die in der gleichen Tabelle aufgeführten Werte gesenkt.

Der durch die Einarbeitung der neuen oberflächenaktiven Stoffe erzielte Stabilisierungseffekt an den Emulsionen wird beispielsweise durch die Tatsache veranschaulicht, daß die Zunahme der Partikelgröße bei einer Emulsion von 20 % (M/V) aus F-Decalin mit 2 % (M/V) Pluronic F-68 und 1 % (M/V) 5-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol, Verbindung 17, als oberflächenaktive Stoffe nach 30 Tagen bei 50°C 6mal geringer ist, als bei einer Vergleichsemulsion, die in gleicher Weise, jedoch mit 3 % Pluronic F-68 als einzigem oberflächenaktiven Stoff hergestellt wurde. Es ist auch bemerkenswert, daß die Partikelgröße in der 30 Tage bei 50°C gehaltenen fluorierten, das oberflächenaktive Mittel enthaltenden Emulsion immer noch geringer ist, als bei der bei 4°C über den gleichen Zeitraum aufbewahrten Vergleichsemulsion.

Die Bioverträglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wird insbesondere durch die Tatsache veranschaulicht, daß die wäßrigen Lösungen dieser Verbindungen und die Dispersionen dieser Verbindungen in wäßrigen Lösungen von Pluronic F-68, wie zum Beispiel eine Lösung von 0,1 g/l 2'-(F-Hexyl)-ethyl-D-glucopyranosid, Verbindung 3, eine Lösung von 0,1 g/l 3'-(F-Octyl)-propanoyl/-N-methyl-D-glucamid, Verbindung 23, eine Lösung von 0,1 g/l 6-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose oder eine Dispersion von 1 g 2'-(F-Octyl)-ethyl-D-maltopyranosid, Verbindung 9, in einer Lösung von 1 g/l Pluronic F-68 in Wasser, wobei alle diese Lösungen und Dispersionen 9 % NaCl enthalten, nicht das Wachstum und die Vermehrung von Lymphoblastenzellkulturen vom Namalva-Stamm stören.

Die Bioverträglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wird gleichfalls durch die Tatsache veranschaulicht, daß wäßrige Lösungen von 100 g/l 2'-(F-Hexyl)-ethyl-D-maltopyranosid, Verbindung 6, oder von 1 g/l 6-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose, oder eine Dispersion von 1 g/l 2'-(F-Octyl)-ethyl-D-maltopyranosid, Verbindung 9, in einer Lösung von 1 g/l Pluronic F-68 in Wasser, oder eine Dispersion von 16 g/l 6-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose in einer Lösung von 1 g/l Pluronic F-68 in Wasser, oder eine Dispersion von 20 g/l 5-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol, Verbindung 17, in einer Lösung von 10 g/l Pluronic F-68 in Wasser, wobei alle diese Lösungen und Dispersionen 9 % NaCl enthielten, keine Hämolyse von menschlichen roten Blutzellen verursachen.

Ebenso wird die Bioverträglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen durch die Tatsache veranschaulicht, daß eine Lösung in Wasser, die 9 % NaCl enthält, von 10 g/l 2'-(F-Hexyl)-ethyl-D-maltopyranosid, Verbindung 6, oder Dispersionen in einer Lösung bei 10 g/l Pluronic F-68 in Wasser, die 9 % NaCl enthält, von 20 g/l 5-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol, Verbindung 17 oder von 20 g/l 6-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-D-galactose, oder von 20 g/l 6-0-/3'-(F-Hexyl)-2'-propenyl/-D-galactose, Verbindung 11, oder von 20 g/l 5-0-/3'-(F-Butyl)-2'-propenyl/-xylitol, bei einer Injektion von 500 µl in 10 Mäuse von 20–25 g keinen Tod verursachen und auch das normale Wachstum der 35 Tage lang beobachteten Tiere nicht zu stören schien.

Die Bioverträglichkeit der obengenannten Verbindungen wird weiterhin durch die Tatsache illustriert, daß eine Emulsion von Bis-(F-Butyl)-ethen von 10 Ma.-%, die durch Verdünnung einer Stammemulsion, die 20 Ma.-% des Fluorkohlenwasserstoffes enthielt, welche aus einer Dispersion von 10 g/l 5-0-/3'-(F-Octyl)-2'-propenyl/-xylitol, Verbindung 17, hergestellt worden war, in einer Lösung von 20 g/l Pluronic F-68, erfolgreich bei Ratten perfundiert wurde, bis ein Hämatokritwert von 15 Vol.-% erreicht war.

Beispiel der Zusammensetzung

Es wurde eine Emulsion mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Einsatzstoffe	Anteile (Masse/Volumen)
Verbindung nach Beispiel 7	1 %
Pluronic F-68	2 %
Bis(F-Butyl)-1,2-ethen	20 %
Wasser Q. s. p.	100 %

Die oberflächenaktiven Stoffe werden dem Wasser zugegeben. Dann wird Bis(F-Butyl)ethen unter Rühren in einen Homogenisator gegeben. Die entstandene Emulsion kann als Sauerstoffträger verwendet werden.

In der genannten Zusammensetzung kann die Verbindung nach Beispiel 7 durch die Verbindung nach Beispiel 3 und Bis-(F-Butyl)ethen durch Bis(F-Hexyl)-1,2-ethen ausgetauscht werden.