

Lothar Kolditz

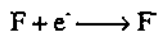
Zur Chemie des Fluors*

1. Fluor im Vergleich zu anderen Elementen

Jedes chemische Element hat im Prinzip eine eigene Chemie. Aber es gibt wenig Elemente wie das Fluor, deren Eigenschaften so herausragen, daß ein umfassender Zweig der Chemie von ihnen geprägt wird. Nach der organischen Chemie mit dem Element Kohlenstoff im Mittelpunkt hat wohl die Fluorchemie besonders in den letzten Jahrzehnten einen hervorragenden Platz unter den Gebieten der Chemie eingenommen, die einem Element zuzuordnen sind. Begründet ist dies durch die besonderen Eigenschaften des Fluors im Vergleich zu anderen Elementen.

Fluor besitzt die höchste Elektronegativität unter allen Elementen, was bedeutet, daß das Fluor in Verbindungen mit anderen Elementen stets als elektronegativer Partner auftritt. Die Elektronendichte der Bindung verlagert sich in Richtung auf das Fluor: $X^{(+)} - F^{(-)}$.

Das Fluoratom selbst hat eine kontrahierte, sehr kompakte Elektronenhülle mit neun Elektronen, die bei Anlagerung eines weiteren Elektrons zur Bildung des einfach negativen Fluoridions etwas aufgeweitet werden muß, was eine Energieaufwendung erfordert. So kommt es, daß die mit diesem Vorgang insgesamt verbundene Energieabgabe relativ niedrig ist, niedriger als die entsprechende Energie des Chlors. Diese Energieabgabe wird Elektronenaffinität genannt. Sie gilt für die Reaktion



und ist mit $\Delta H = -335 \text{ kJ/mol}$ vergleichbar mit der des Broms.

Das elementare Fluor kommt als Molekül F_2 vor, in welchem zwei Fluor-Atome aneinander gebunden sind. Die zur Aufspaltung der F_2 -Moleküle in Atome notwendige Energie, die Dissoziationsenthalpie für die Reaktion



ist mit $\Delta H = 158,8 \text{ kJ/mol}$ sehr niedrig. Die höchste Dissoziationsenthalpie unter den Halogenen hat das Chlor, dann folgen mit abnehmender

* Vortrag, gehalten vor der Klasse Naturwissenschaften der Leibniz-Sozietät am 15. Dezember 1994.

Enthalpie Brom, Fluor und Jod. Die energetisch leicht zu erreichende Aufspaltung der Fluormoleküle in sehr reaktionsbereite Atome findet Ausdruck in der höchsten Reaktivität, die das Fluor unter allen Elementen besitzt. Es verbindet sich in den meisten Fällen sehr heftig, häufig explosionsartig in direkter Reaktion mit anderen Elementen oder zerschlägt Verbindungen anderer Elemente unter Ausbildung der entsprechenden Fluorverbindungen. Außer mit den Edelgasen Helium und Neon sind Fluorverbindungen mit allen anderen Elementen bekannt.

Die Bindungen des Fluors mit anderen Elementen sind in der Regel sehr stark, sie bilden sich unter hoher Energieabgabe und sind daher sehr stabil, also nur mit einem entsprechenden Energieaufwand wieder zu lösen. Mit Kohlenstoff bildet das Fluor die stärksten Einfachbindungen aus. Die Bindungsenthalpie der C-F-Bindung übertrifft mit 485 kJ/mol sogar die der C-H-Bindung, deren Wert 413 kJ/mol beträgt. Für die C-Cl-Bindung gilt $\Delta H = 339$ kJ/mol.

Der Raumbedarf des Fluors in seinen Verbindungen hängt vom jeweiligen Charakter der Bindung ab. In anorganischen Verbindungen ist das Fluor in der Größe mit Sauerstoff vergleichbar. So ist es nicht verwunderlich, daß in weit verbreiteten und häufig vorkommenden Silicatmineralien, die neben Si-O-Bindungen auch OH-Gruppen enthalten, Fluor zum Teil die OH-Gruppen ersetzt. Das gilt auch für OH-Gruppen in Phosphatmineralien wie Phosphorit und Apatit.

Das wichtigste natürliche Fluormineral ist der bereits von AGRICOLA beschriebene Flußspat, das Calciumfluorid CaF_2 , dessen Eigenschaft, bei der Verhüttung von Erzen in der Hitze mit Silicaten zu reagieren und dabei eine leicht schmelzende Schlacke auszubilden, von alters her genutzt wird, wovon auch der Name für das Element abgeleitet wurde (fluere = fließen). Fluor ist unter den Halogenen das häufigste Element. Es übertrifft sogar das in den Meeren und riesigen Salzlagerstätten vorkommende Chlor.

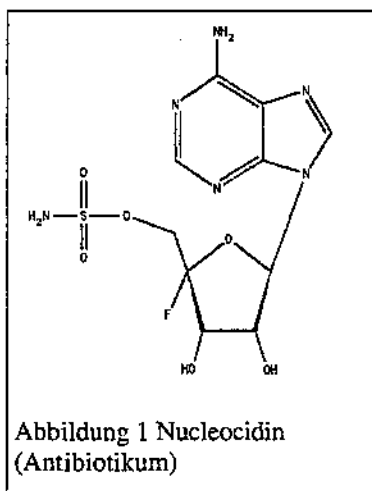
In organischen Kohlenstoff-Verbindungen ist der Raumbedarf des Fluors mit Wasserstoff vergleichbar, was die Überführung sämtlicher H-haltiger Kohlenstoff-Verbindungen in entsprechende C-F-Verbindungen ohne Auftreten sterischer Probleme ermöglicht. Solche Verbindungen sind spezifisch schwerer als die C-H-Verbindungen, da das Fluoratom 19mal schwerer als der gewöhnliche Wasserstoff ist.

Bei einer derartig umfangreichen Chemie ist es nicht möglich, in diesen Ausführungen das gesamte Gebiet der Fluorchemie zu behandeln. Die Beschränkung soll deshalb auf Kohlenstoff-Fluor-Verbindungen erfolgen, also auf das häufig als organische Fluorchemie bezeichnete Gebiet. Der Name ist nicht voll zutreffend, weil die Kohlenstoff-Fluor-Chemie doch von

der organischen Chemie abweichende Aspekte aufweist. Betrachtungen der anorganischen Fluorchemie müssen einem späteren Beitrag vorbehalten bleiben.

Durch die hohe Elektronegativität, also die Eigenschaft, in allen seinen Bindungen Elektronen anzuziehen, verändert gebundenes Fluor viel stärker als andere Elemente die Reaktionseigenschaften von benachbarten Bindungen. In der Regel tritt eine Reaktivitätserhöhung ein, was die hohe physiologische Wirksamkeit von Kohlenstoff-Verbindungen mit niedrigem Fluorgehalt erklärt.

Ein Beispiel dafür ist das Natriummonofluoroacetat FCH_2COONa , das Natriumsalz der Monofluoroessigsäure, die sich von der Essigsäure durch den Ersatz eines Wasserstoffatoms durch Fluor unterscheidet. Die Verbindung kommt in der in Südafrika beheimateten Pflanze *Dichapetalum cymosum* vor und wurde in weiteren etwa 30 Pflanzenarten festgestellt, z. B. in der australischen Pflanze *Acacia georginae*. Es handelt sich um eine außerordentlich giftige wasserlösliche Verbindung. Für die Ratte wurde ein LD_{50} -Wert von 0,2 mg/kg ermittelt. Für Menschen wirken wenige hundert Milligramm tödlich. Die Wirkung besteht in einem Eingriff in den Zitronensäurezyklus, der Citrat-Transport in den Mitochondrien wird inhibiert [1].



Bis zur Entdeckung des natürlichen Vorkommens von Monofluoroacetat in den 40er Jahren war die Ansicht verbreitet, daß Fluor-Kohlenstoff-Verbindungen nur im Labor unter besonderen Bedingungen herstellbar sind. Inzwischen sind weitere Vorkommen bekannt, so das Antibiotikum Nucleocidin, das von Strahlenpilzen der Gattung *Streptomyces* produziert wird [2],[3].

2. Fluorpharmaka

Bei der hohen physiologischen Wirksamkeit niedrigfluorierter Kohlenstoff-Verbindungen ist es nicht verwunderlich, daß eine große Vielfalt von Fluorpharmaka gefunden wurde und in Anwendung ist. In jeder therapeutisch-pharmazeutischen Klasse sind fluorhaltige Heilmittel bekannt. Die Erforschung von Nebenwirkungen muß bei diesen Verbindungen besonders sorgfältig betrieben werden, vor allem ist

wesentlich, daß keine Bildung von Monofluoroessigsäure beim Abbau eintritt.

Eingehend untersucht sind vor allem fluorhaltige Steroide. Als Beispiel wird das entzündungshemmende Betamethason genannt, dessen Wirkung offensichtlich auf der Aktivierung der am Nachbar-C zur C-F-Bindung stehenden OH-Gruppe beruht.

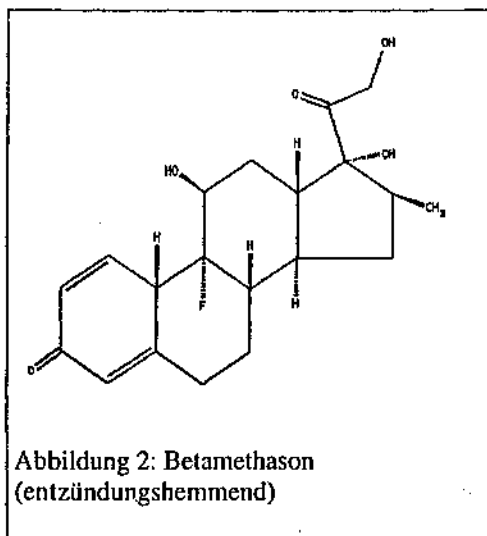
Das Antimykotikum Fluconazol erhält seine Aktivierung durch ortho- und paraständig am aromatischen Ring gebundenes Fluor. Da gefährliche Pilzinfektionen ansteigen und auch bei Aids häufig Pilzkrankungen folgen [4], erlangt das gegen Pilze hochwirksame Fluconazol immer größere Bedeutung.

Das antibakteriell breit wirkende Ciprofloxacin ist ein Gyrasehemmer. Bei dieser Verbindung aktiviert aromatisch gebundenes Fluor offensichtlich den Piperazinring.

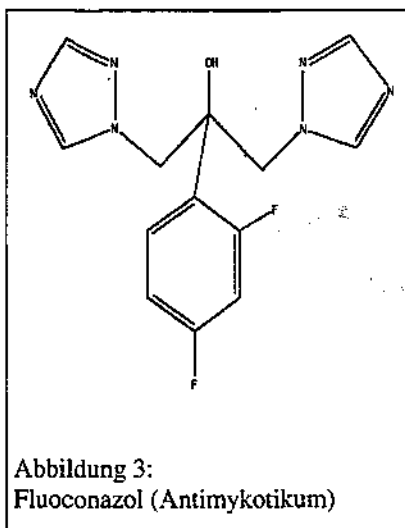
Im Flunitrazepam steht ein Sedativum und Hypnotikum mit längerer Wirkungsdauer zur Verfügung

Das schon viele Jahre bekannte Cancerostatikum 5-Fluorouracil ist leider mit starken Nebenwirkungen behaftet. Es wird modifiziert angewendet durch Einfügen eines Zuckers (Pentose) am unteren Stickstoff.

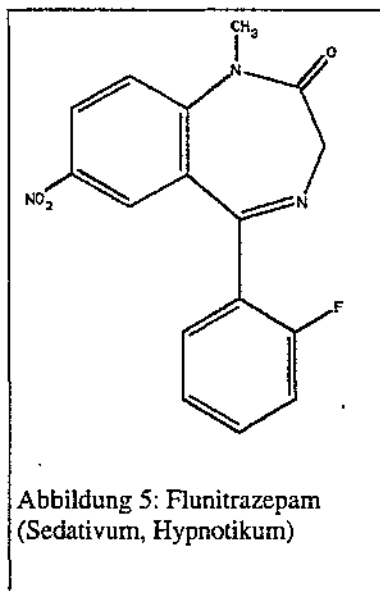
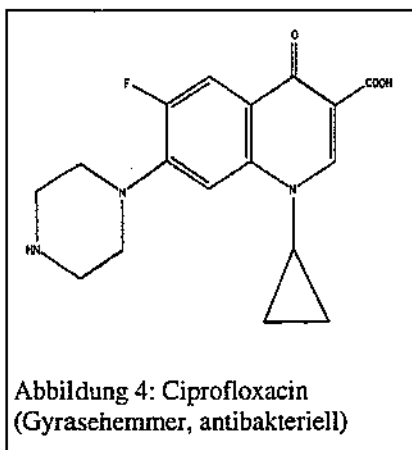
Fluoxetin, ein Antihypotonikum, hat als Aktivierung eine CF_3 -Seitenkette am aromatischen Ring. Es gehört wie auch Ciprofloxacin zu den 20 Pharmaka, deren Weltumsatz eine Milliarde Dollar im Jahr erreicht [5].



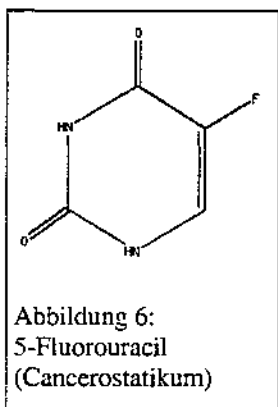
Damit wurden nur einige wenige Fluoropharmaka genannt, um auf typische Aktivierungskonstellationen hinzuweisen. Bei derartig komplizierten Verbindungen



ist die vom Fluor ausgehende Wechselwirkung mit Reaktionsstellen im Molekül nicht allein durch einfachen Elektronenzug in Richtung auf das Fluor erklärbar. Es gibt gegeneinander wirkende Effekte, in die auch andere Gruppen des Moleküls einbezogen sind. Nicht nur Reaktivitätsveränderungen infolge Fluorsubstitution, sondern auch Beeinflussung der Löslichkeit ist für die Wirkung der Substanzen ausschlaggebend. Die Vielfalt der Fluorpharmaka eröffnet aber die Möglichkeit eines systematischen Studiums der Bindungsbeeinflussung. Es ist leicht möglich, einen Katalog an C-F-Modellsubstanzen aufzustellen, die



charakteristische Merkmale der bereits erprobten Fluorpharmaka aufweisen, etwa Fluor in aliphatischer Kette, in ungesättigter Kette an verschiedenen Positionen, Ketten mit isolierten Doppelbindungen, mit konjugierten Doppelbindungen, Fluor in zyklischen Verbindungen unter Beachtung der verschiedenen sterischen Möglichkeiten, Fluor in aromatischen Systemen, Fluor in anellierten Ringsystemen usw. Viele

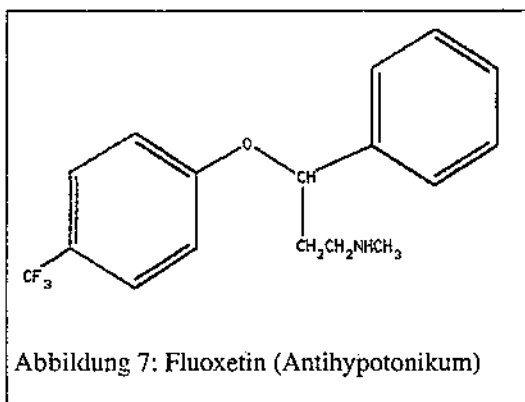


solcher Verbindungen sind bekannt und auch hinsichtlich ihrer Molekülparameter wie Bindungsabstände und Winkel vermessen.

Fehlende Messungen sind ohne Schwierigkeiten zu ergänzen. Mit den heute zur Verfügung stehenden quantenchemischen Rechenmethoden ist es damit erreichbar, Parameter wie Ladungsverteilungen an reaktiven Stellen, Bindungsenergien und elektronische Strukturen, also für reaktives Verhalten relevante Werte zu ermitteln und mit entsprechenden Ergebnissen fluorfreier Verbindungen zu vergleichen.

Spektroskopische Messungen an reinen Verbindungen und an ihren Lösungen in verschiedenen Substanzen geben Auskunft über bindungsbezogene Wechselwirkungen, die durch Zugabe reaktiver Verbindungen weiter erforscht werden können. Die Messungen lassen sich durch Rechnungen ergänzen, wobei Kernresonanzverfahren (^{19}F , ^{13}C , ^1H ; vgl. Abschnitt 4) besonders geeignet erscheinen.

Das Programm ist dann zu erweitern unter Einbeziehung anderer Funktionen (N, O), die in den bekannten Fluorpharmaka eine Rolle spielen. Aus einem Vergleich der Ergebnisse mit den festgestellten Eigenschaften der Fluorpharmaka sind Hinweise auf deren Wirkungsmechanismus zu erwarten, aber auch Richtlinien für eine Verbesserung der Arzneimittel und für Neuentwicklungen. Auf dieser Grundlage können Betrachtungen zum Abbau der Substanzen angestellt werden, die entsprechende Untersuchungen befruchten. Die bisher angewendeten Regeln zur Aktivierung von Bindungen durch Fluor wären zu ergänzen und auf eine solide Grundlage zu stellen, sicherlich auch zum Vorteil für die synthetische Chemie. Ein solches Programm war im Zentralinstitut für Anorganische Chemie der Akademie der DDR entworfen, die Durchführung wurde mit der Liquidierung der For-



gen durch Fluor wären zu ergänzen und auf eine solide Grundlage zu stellen, sicherlich auch zum Vorteil für die synthetische Chemie. Ein solches Programm war im Zentralinstitut für Anorganische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR entworfen, die Durchführung wurde mit der Liquidierung der For-

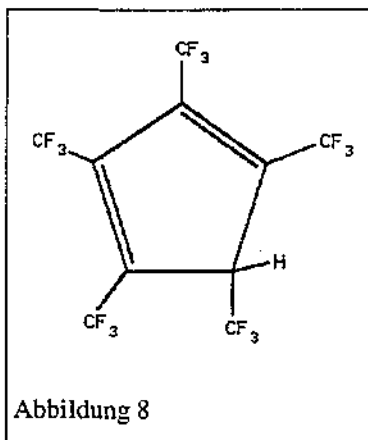
schungseinrichtung abgebrochen.

3. Perfluorierte Kohlenstoff-Verbindungen

Jeder Kohlenwasserstoff kann prinzipiell in die entsprechende perfluorierte Substanz überführt werden, in der jedes H-Atom durch Fluor ersetzt ist. Sterische Probleme entstehen dabei nicht, und erwartungsgemäß sind die Perfluorkohlenstoffe wegen der hohen Stärke der C-F-Bindung sehr stabil und reaktionsträge (vgl. S. 1). Eine unvollständige Fluorierung aktiviert den Restwasserstoff. Das gilt besonders für größere Moleküle mit Fluorübergewicht. Die Verbindung (Abb. 8) ist wasserlöslich und bildet eine stärkere Säure als HNO_3 . Unterstützend wirkt dabei die Aromatisierung des Ringes bei Abspaltung eines Protons.

Perfluoroalkylamine zeigen im Gegensatz zu ihren H-analogen Verbindungen keine Basizität, da das Elektronenpaar am Stickstoff vom Elektronensog der Fluoratome beeinflusst wird. Auch perfluorierte Ether lagern keine Protonen an. Interessant ist die Eigenschaft perfluorierter Kohlenstoff-Verbindungen, eine hohe Löslichkeit für Gase wie Sauerstoff und Kohlendioxid zu besitzen. In Zusammenhang mit ihrem inerten Verhalten eignen sie sich damit als Grundsubstanzen für die Erzeugung von Flüssigkeiten, die in der Lage sind, wenigstens kurzzeitig die gastransportierende Funktion des Blutes zu übernehmen. In den 60er Jahren sorgte die Veröffentlichung von CLARK und GOLLAN [6] für Aufsehen, die zeigten, daß z. B. Mäuse, untergetaucht in einer mit Sauerstoff bei Atmosphärendruck gesättigten Perfluorcarbon-Verbindung, überleben können.

Perfluoroamine und Perfluoroether sind wie Perfluorocarbone hydrophob. Sie sind also nicht direkt in Verbindung mit Blut einsetzbar, sondern



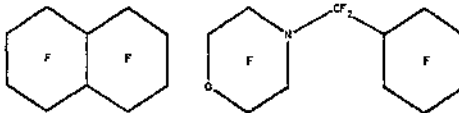
müssen unter Anwendung von Emulgatoren in eine geeignete Tröpfchenemulsion überführt werden, die mit Blut mischbar ist. In den 70er Jahren brachte die GREEN CROSS CORPORATION in Japan die ersten Perfluorocarbon-Emulsionen (Fiuosol DA) heraus, die Perfluorodekalin $\text{C}_{10}\text{F}_{18}$ und Perfluoropropylamin $\text{N}(\text{C}_3\text{F}_7)_3$, emulgiert in einer Elektrolytlösung, enthielten. Sie wurden an freiwilligen Patienten in Japan, in den USA und in Kanada erprobt. Unter den Patienten befanden sich auch solche, die aus religiösen Gründen eine Transfusion mit natürlichem Blut auch in lebens-

bedrohlicher Situation ablehnen. Danach erfolgte weltweit die Bearbeitung des Gebietes mit großer Intensität auch in anderen Ländern, so in Frankreich, Rußland, China und in Deutschland [7].

Die Emulsionen wurden in der Handhabbarkeit verbessert. Mußte Fluosol DA noch in zwei Mischungen bei niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden, die kurz vor Anwendung vereinigt wurden, so bestehen spätere Emulsionen aus einer Mischung, die längere Zeit auch bei Raumtemperatur stabil bleibt. Die schon im Fluosol DA vorhandene Stickstoffkomponente verbessert die Emulgierereigenschaften des Gemisches. Das Amin wurde durch andere physiologisch günstigere Stickstoff-Verbindungen ersetzt, z.B. durch Perfluorocyclohexylmethylmorpholin. Perfluorodekalin behauptete sich als Grundsubstanz, eine parallele Verwendung findet Perfluorooctylbromid. Die als Hauptkomponenten angewendeten Perfluorverbindungen müssen mit ihrem Dampfdruck, der mit der Molekülmasse in direktem Zusammenhang steht, in einem bestimmten Bereich liegen, damit die Ausscheidung der Perfluorkomponenten aus dem Körper gewährleistet ist, die im wesentlichen über die Lunge und zum Teil auch über die Haut erfolgt.

Ein wichtiger Parameter für ungestörtes Funktionieren ist die Tröpfchengröße der emulgierten Perfluorverbindungen. Sie hängen mit dem verwendeten Emulgator zusammen. Im Normalfall wachsen größere Tröpfchen auf Kosten der kleineren (Ostwald-Reifung) umso schneller, je höher die Temperatur liegt. Die Emulsion wird instabil. Aber auch vor der Instabilität besteht Gefahr bei der Anwendung, falls die Tröpfchen über einen mittleren Durchmesser von 250 nm hinauswachsen. Das Immunsystem des Körpers sieht die größeren Teilchen dann als Viren an und geht zu Abwehrreaktionen über. Eine wesentliche Entwicklung besteht in der Verwendung von Phospholipiden zur Umhüllung von Perfluorocarbon-Verbindungen, wobei sich stabile Tröpfchen oder Vesikeln der genannten Größenordnung bilden [8]. Die Größe der Vesikeln hängt von den oberflächenaktiven Eigenschaften der Komponenten (Phospholipid und Perfluorocarbon-Ver-

bindungen) ab und unterliegt nicht mehr der beschriebenen Ostwald-Reifung.



Perfluorodekalin, $C_{10}F_{18}$

Perfluorocyclohexylmethylmorpholin, $C_{11}F_{21}ON$

Perfluorooctylbromid, $CF_3CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2CF_2Br$

Abbildung 9

Die Vesikelbildung eröffnet die Möglichkeit, eine relativ hohe Konzentration an Perfluorverbindungen in der Emulsion aufrechtzuerhalten, was eine ausreichende Transportkapazität für Sauerstoff und Kohlendioxid gewährleistet. Die Löslichkeitskurve für Sauerstoff in Abhängigkeit vom Partialdruck hat für Blut wegen der schwachen chemischen Bindung zwischen Sauerstoff und Hämoglobin die Gestalt einer S-Kurve (Bild 1, Kurve A). Die physikalische Löslichkeit des Sauerstoffs in Perfluorocarbon-Verbindungen wird dagegen durch eine Gerade repräsentiert (Henry'sches Gesetz). Ausreichende Sauerstoffversorgung von Zellgeweben ist bei Anwendung von herkömmlichen Emulsionen daher nur durch Beatmung mit sauerstoffangereicherter Luft (Bild 1, Kurve B) oder bei weiter entwickelten Emulsionen durch eine hohe Perfluorocarbon-Konzentration (Bild 1, Kurve C) zu bewerkstelligen. Puffersubstanzen und Elektrolyte sorgen in der Emulsion für den richtigen pH-Wert und osmotischen Druck. Bei Blutverlust könnte eine solche Emulsion durchaus die Transportfunktion für Sauerstoff und Kohlendioxid eine gewisse Zeit übernehmen. Ein voller Blutersatz ist es nicht, denn Immunreaktionen z.B. können durch die Emulsion nicht hervorgerufen werden.

Die Verträglichkeit aber mit noch vorhandenem Blut gleich welcher Gruppe ist gewährleistet. Die Funktion der Emulsion wird durch Kohlenmonoxid, Blausäure und andere Gifte nicht beeinträchtigt. Die Therapie schwerer Vergiftungen könnte bei rechtzeitiger Anwendung erfolgreich betrieben werden.

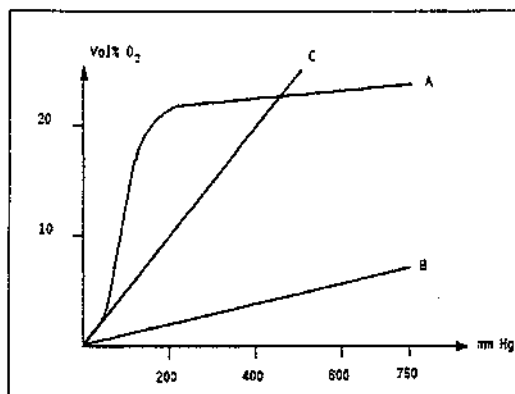


Bild 1: Sauerstofflöslichkeit (Vol.%) als Funktion des Sauerstoffdruckes
 A: Blut B: Fluosol DA
 C: Emulsion für Luftbeatmung

Die Größe der gastransportierenden Emulsionströpfchen beträgt etwa ein Hundertstel der von roten Blutkörperchen, so daß eine Behandlung des Schocks, des Herzinfarktes, der cerebralen Ischämie, der schweren respirativen Insuffizienz und in der Prophylaxe der Gangrän peripherer Gewebe gegeben ist.

Es hat sich gezeigt, daß die Radio- und Chemotherapie maligner Tumoren bei gleichzeitiger Applikation der beschriebenen

Emulsionen wirksam unterstützt wird. Die Anwendung wäre auch erfolgversprechend bei der Risikoverminderung von Herzoperationen und in extrakorporalen Kreisläufen. Der Schutz und die Vitalisierung von abgetrennten, transplantationswürdigen Gliedmaßen und von Organ-transplantaten sind weitere Anwendungsgebiete. Auf die Verwendung als Kontrastmittel wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

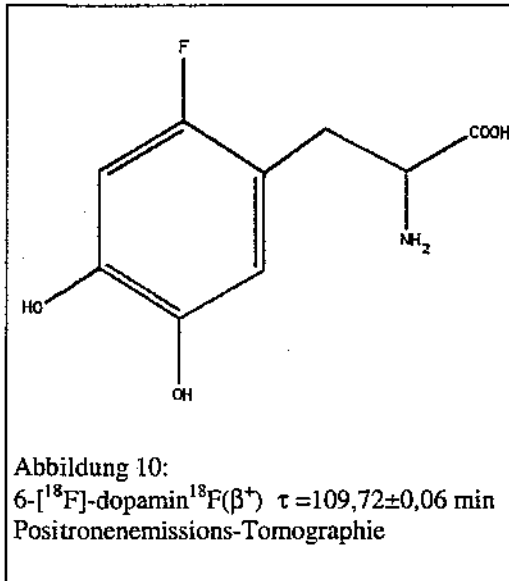
Allerdings wurde die anfängliche Euphorie etwas gedämpft. Es treten Nebenwirkungen auf wie die Aktivierung des Komplementsystems und die Beeinflussung der Leukozytenaktivität. Nach massivem Austausch von Blut gegen Emulsionen kommt es nach einigen Stunden trotz erhöhtem Sauerstoffpartialdruck im Blut zu einer Sauerstoffverwertungs-Störung im Gewebe (Hypoxie), zu einer Anreicherung von Substratwasserstoff aus den Stoffwechselprozessen und zu einer Verminderung der Energiebildung. Diese Befunde deuten auf eine Behinderung der mitochondrialen Atmungskette hin, in der die Oxidation des Wasserstoffs durch Cytochrome katalysiert wird. Derartige Schwierigkeiten haben offensichtlich einen Durchbruch in der Anwendung von Emulsionen bisher behindert. Eine Reihe von offenen Fragen harren noch der Klärung.

Außerhalb dieses Bereiches finden sauerstoffbeladene Emulsionen Einsatz bei der Stimulierung aerober Zellkulturen, CO₂-beladene Emulsionen werden dagegen bei anaeroben Zellkulturen eingesetzt.

Nicht emulgierte Perfluorocarbone dienen vorteilhaft zum Tamponieren und als Hilfsmittel in der Augenchirurgie [9], [10].

Für die synthetische Chemie wurden neuerdings partiell fluorierte Kohlenwasserstoffe als Reaktionsmedium in Zweiphasen-Systemen mit Wasser vorgeschlagen [11]. Vorteile für synthetische Reaktionen in solchen Systemen sind neben der guten Löslichkeit für Gase auch die bessere Löslichkeit organischer Verbindungen.

4. Fluorverbindungen in der Tomographie und als Kontrastmittel



Das natürliche Fluor weist als Reinelement nur eine Isotopenart mit der Massenzahl 19 auf. Der Kernspin beträgt ½ wie beim Wasserstoff, wodurch übersichtliche und intensive ¹⁹F-NMR-Signale bei Applikation von Perfluorverbindungen empfangen und tomographisch ausgewertet werden können (Kernspin-Tomographie)

Die 19fach höhere Massenkonzentration im Vergleich zu Wasserstoff macht Perfluorverbindungen zu ausgezeichneten Kontrastmitteln in der

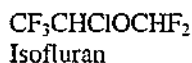
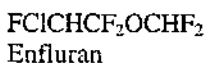
Röntgen-Tomographie (¹⁹F-Röntgen-Tomographie). Das Analoge gilt für die Sonographie (Ultraschall), durch die intensiveren Signale ist die Abbildungsqualität erheblich verbessert.

Neue Möglichkeiten in der Abbildungsdiagnostik wurden durch die Positronenemissions-Tomographie erschlossen. Das künstlich radioaktive Fluorisotop der Massenzahl 18 ist ein Positronenemitter mit der Halbwertszeit τ = 109,72 ± 0,06 min. In 6-Stellung mit ¹⁸F markiertes Fluorodopamin wird in der tomographischen Untersuchung der Parkinsonschen Krankheit eingesetzt.

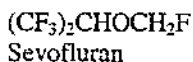
Der Positronennachweis ist außerordentlich empfindlich durch nachfolgende von Positronen ausgelöste γ-Signale. In der neurologischen Forschung wurde ¹⁸F-Glucose angewendet, sowie auch bei epileptischen Erkrankungen, ebenso in der Cardiologie, bei der Untersuchung von Gehirntumoren und beim Studium der Alzheimer-Krankheit. Die Verbindung liefert auch wertvolle Hinweise in pharmakokinetischen Untersuchungen. Das Neuroleptikum ¹⁸F-Spiroperidol hat Eingang in die neurologische Forschung gefunden [12]. Es ist abzusehen, daß die Anwendung ¹⁸F-dotierter Pharmaka in der medizinischen und pharmakologischen Forschung eine steigende Rolle spielen wird.

5. Inhalations- und Injektionsnarkotika

Die Ausschaltung operativ bedingter Schmerzen mit Hilfe der Narkose gehört zu den bedeutendsten Entdeckungen in der Medizin. Ether als Betäubungsmittel war im Winter 1847 im Massachusetts General Hospital bei einer Operation verwendet worden, aber wohl nicht zum ersten Mal, denn JACKSON, BIGELOW und MORTON hatten diese Methode bereits ein Jahr zuvor eingeführt, nachdem LONG am 30. Mai 1842 in Jefferson Georgia einen Patienten unter Ethernarkose operiert hatte, über seinen Erfolg aber nicht sofort berichtete. Chloroform und Distickstoffmonoxid (Lachgas) kamen bald als Narkotika dazu. Wegen seiner Brennbarkeit und der Explosionsgefahr im Gemisch mit Luft wird Ether beim Menschen im Normalfall nicht mehr angewendet. Im Gebrauch sind nunmehr halogenierte Ether wie Enfluran und Isofluran, die nicht brennbar sind.



In der Weiterentwicklung dieser Gruppe wurden chlorfreie Verbindungen wie Sevofluran und Desfluran gefunden, die eine schnelle Wirkung und auch ein schnelles Nachlassen der Wirkung aufweisen.



Sevofluran hat wegen seiner Hydrolyseempfindlichkeit einen gewissen Nachteil. Die mit CO_2 ausgeatmeten Narkosegase werden durch alkalische Lösungen geleitet, von CO_2 befreit und wieder in den Kreislauf zurückgeführt. Dabei wird Sevofluran partiell zersetzt.

Auch das Chloroform hat wie Ether nur noch historisches Interesse. Es wurde durch Halothan ersetzt.



Halothan hat einen Siedepunkt von 50°C und zersetzt sich unter Lichteinfluß. Es wird durch die erwähnten fluorierten chlorfreien Ether verdrängt.

Obwohl seit der ersten Anwendung 150 Jahre vergangen sind, haben wir heute noch keine sichere einheitliche Theorie über den Wirkungsmechanismus der Narkose. Narkotika schalten Erregungsbildung und Erregungsleitung im zentralen Nervensystem aus. Dabei scheinen neben chemischen Vorgängen auch physikalische Adsorptionen oder die im Grenzgebiet zwischen Chemie und Physik angesiedelten und von der Katalyse her bekannten Chemisorptionen eine Rolle zu spielen. Anders wäre nicht die große Vielfalt an Substanzen mit narkotischer Wirkung zu verste-

hen, sogar das inerte Edelgas Xenon gehört dazu. Physikalische Veränderungen an Kontaktstellen zwischen Nervenzellen oder den Übergängen zwischen Nervenzellen und Organen können dabei maßgebend sein. Phospholipide, die für die Nerventätigkeit wichtig sind, werden in ihrem Übergang von einem Lösungszustand (Solform) in eine Gelform durch Anwesenheit von Narkotika behindert. Ionen, die für die Nervenerregung zuständig sind, werden deshalb wahrscheinlich in der Bewegung zu ihrem Wirkungsort gehemmt.

Untersuchungen mit den beiden optisch aktiven Formen von Isofluran ergaben, daß eine Lipidbeeinflussung den Narkoseeffekt nicht ausreichend erklärt. Beide Formen haben gleiche Löslichkeit in Lipiden, wirken aber stereoselektiv unterschiedlich in der Narkose sowie auf neuronale Ionenkanäle, wodurch der Schluß nahegelegt wird, daß eine gezielte Anlagerung an Proteine bei der Narkose erfolgt [13].

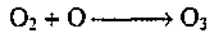
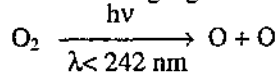
Narkotika sollten chemisch inert sein und möglichst unverändert wieder ausgeschieden werden. Das trifft zu für Isofluran und Desfluran, während Halothan merklich abgebaut wird und dadurch Nebenwirkungen verursacht. Enfluran und Sevofluran sind stabiler als Halothan, erreichen aber nicht die Reaktionsträgheit von Isofluran und Desfluran [14].

Die Inhalationsnarkose wird durch die Injektionsnarkose unterstützt. Eine dabei verwendete Verbindung wurde im 2. Abschnitt bereits erwähnt, nämlich Flunitrazepam. Gegenspieler für diese Verbindung und auch für andere Substanzen der Gruppe, die Benzodiazepame, ist Flumazenil, womit eine Steuerung der Injektionsnarkose möglich ist.

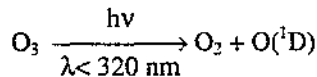
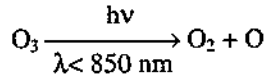
6. Fluorchlorkohlenstoff-Verbindungen

Perhalogenierte chlorhaltige Fluorkohlenstoff-Verbindungen wirken, wenn sie in die Stratosphäre gelangen, zerstörend auf den Ozonschild der Erde. Die Stratosphäre enthält in einer Höhe von 10 bis 50 km etwa 90 % des atmosphärischen Ozons, die übrigen 10 % kommen in der erdnahen Troposphäre vor. Das Hauptbildungsgebiet für das stratosphärische Ozon liegt über den Tropen, wo die UV-Strahlung der Sonne die größte Intensität besitzt [15].

Die Ozonbildung verläuft über die Vorgänge

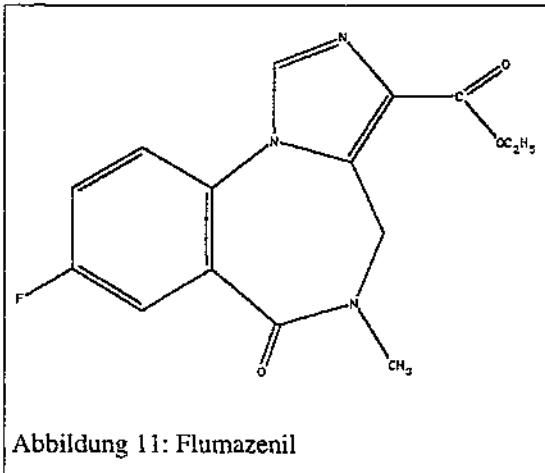


Der photochemische Ozonabbau erfolgt in der Stratosphäre nach den Gleichungen



Die zweite Reaktion ist wesentlich für den Schutz der Erdoberfläche vor der aggressiven UV-B-Strahlung im Bereich von 280 bis 320 nm. $\text{O}({}^1\text{D})$ ist ein Symbol für energetisch angeregten Sauerstoff.

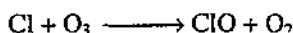
Im Nordwinter, von September bis März, transportieren die stratosphärischen Westwinde mit einer nordwärts gerichteten Komponente das Ozon aus dem tropischen Bildungsgebiet nach Norden. Im Südwinter, von März bis September, erfolgt eine Drehung des stratosphärischen Windsystems, und der Ozontransport aus der tropischen Stratosphäre verläuft in Richtung auf die Südhalbkugel.



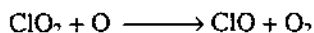
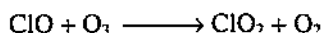
Im Winter entsteht über dem jeweiligen Pol ein kalter Tiefdruckwirbel mit großen Windstärken, der den Luftaustausch mit mittleren Breiten in der Stratosphäre einschränkt. Der antarktische Tiefdruckwirbel ist stabiler als das Gegenstück im Norden und bricht im November (im südlichen Frühling) zusammen, was dann erst die Zulieferung von Ozon aus mittleren Breiten ermöglicht. Wegen der größeren Landmassen in der Nordhalbkugel schwächen stärkere Turbulenzen den nördlichen Zirkumpolarwirbel. Die Zulieferung von Ozon ist damit im Norden weniger behindert, was im arktischen Winter zu

höheren Totalozonwerten führt als im antarktischen Winter. Dies sind natürliche Vorgänge, die ohne anthropogene Einwirkungen stattfinden [16].

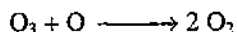
Von Menschen erzeugte Fluorchlorkohlenstoff-Verbindungen wie CCl_3F , CCl_2F_2 oder $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{F}_3$ und $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$, die in Spraydosen oder als Lösungs- und Kältemittel Verwendung finden, sind sehr stabil und gelangen, in die Troposphäre abgegeben, schließlich auch in die Stratosphäre, wo unter Einwirkung von Sonnenstrahlen eine Spaltung der C-Cl-Bindung eintritt. Die C-F-Bindung ist dagegen stabiler, wie im Abschnitt 1 ausgeführt wurde. Bei der Spaltung der C-Cl-Bindung entstehen Cl-Radikale, die ozonzerstörend wirken, z.B. über



Es treten nun Radikalkettenreaktionen auf, bei denen ClO_x -Moleküle als Katalysatoren wirken, die viele O_3 -Moleküle zerstören:



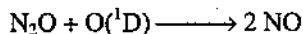
Die Addition beider Gleichungen ergibt



Es gibt noch eine Vielzahl weiterer Reaktionen, auf die hier nicht eingegangen wird. Es soll nur das Prinzip erläutert werden. Außer Fluorchlorkohlenstoff-Verbindungen tragen noch CCl_4 und chlorierte Kohlenwasserstoffe wie CH_3Cl und CH_3CCl_3 zur Chlorbelastung in der Stratosphäre bei.

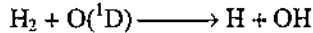
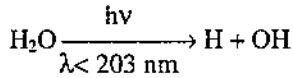
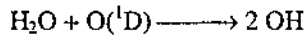
Der ClO_x -Kreislauf ist aber nicht die einzige Ozonzerstörungskette. Bromhaltige Feuerlöschmittel wie CClBrF_2 oder $\text{C}_2\text{Br}_2\text{F}_4$ liefern in der Stratosphäre Br-Radikale, die zu analogen BrO_x -Kreisläufen führen. Sie haben geringere Bedeutung als die ClO_x -Kreisläufe, da die verwendeten Mengen der Bromverbindungen bedeutend niedriger liegen.

Wesentlicher ist die NO_x -Kette. Der Start kann über N_2O (Lachgas) erfolgen.



NO kann aber auch aus den Abgasen von Flugzeugen stammen, die in der unteren Stratosphäre oder oberen Troposphäre verkehren.

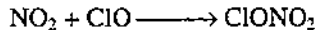
Auch ein HO_x -Kreislauf ist zu erwähnen, der noch kompliziertere Verhältnisse aufweist als die bisher beschriebenen Ketten. Startreaktionen zur Bildung ozonzerstörender Radikale sind in diesem Zusammenhang:



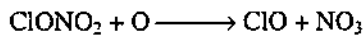
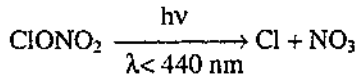
Kohlenwasserstoffe wie CH_4 ergeben mit $\text{O}({}^1\text{D})$ ebenfalls OH-Radikale.

Dank der globalen Regulierung von Emission und Produktion ozonzerstörender Substanzen (*Montrealer Protokoll*) nimmt heute der Gehalt an ozonzerstörenden chlor- und bromhaltigen Verbindungen in der Troposphäre weniger stark zu als noch vor einigen Jahren. Als Ersatz für die Chlorfluorkohlenstoff-Verbindungen wurde zunächst die zwar noch chlorhaltige Substanz CHClF_2 vorgeschlagen, weil sie durch den Wasserstoffgehalt eine geringere Beständigkeit und damit auch eine verminderte Verweilzeit in der Atmosphäre aufweist als die perhalogenierten Verbindungen. Schließlich aber wurden die chlorfreien Ersatzverbindungen CF_3CFH_2 und $\text{CF}_3\text{CFHCF}_3$ bereitgestellt, die sich sogar für medizinische Sprays als geeignet erwiesen haben, wobei der letzteren Verbindung der Vorzug gebührt [17]. Als Kältemittel finden auch Mischungen aus den Verbindungen CH_2F_2 , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{H}$ und CF_3CFH_2 Verwendung [18].

Die bereits in der Atmosphäre vorhandenen Substanzen wirken aber weiter. Die maximale stratosphärische Konzentration an ClO_x wird für den Beginn des nächsten Jahrhunderts vorausgesagt. Die Entfernung reaktiver Radikale aus der Stratosphäre ist ein sehr langsamer Prozeß. Er verläuft über sogenannte Reservoirgase. Das sind Verbindungen, die durch Reaktionen von Kettenträgern untereinander entstehen und selbst kein Ozon zerstören. Als Beispiel wird die Reaktion



angeführt. Reservoirgase können aber zu ozonzerstörenden Radikalen reaktiviert werden:



Der langsame Transport von Reservoirgasen und auch von Kettenträgern selbst in die Troposphäre ist der für die Gesundung der Stratosphäre zu Buche schlagende Prozeß. Die Verbindungen werden in der Troposphäre als wasserlösliche Gase mit dem Niederschlag ausgewaschen.

Ozonschädigende Stoffe wie NO_2 können also bei der Reservoirgas-Bildung wiederum auch nützlich sein, was die Kompliziertheit des gesamten Prozesses verdeutlicht und die Abschätzung der Einzelanteile erschwert. In der Beschreibung der Reaktionen wurden der Einfachheit halber auch Komplikationen nicht berücksichtigt, die in einigen Fällen durch die Notwendigkeit eines weiteren Stoßpartners wie Stickstoff entstehen. Solche Stoßpartner nehmen an der Reaktion nur insofern teil, als sie überschüssige Energie abtransportieren.

Ein SO_2 -Eintrag in die Stratosphäre, der durch Vulkanausbrüche oder kontinuierlicher durch den Flugverkehr erfolgen kann, wirkt sich in der Bildung von durch Oxidation erzeugten Schwefelsäure-Aerosolen aus, an deren Oberfläche ozonzerstörende Reaktionen beschleunigt werden. Die Aerosole können aber auch eine Umwandlung von NO_x in Salpetersäure bewirken, deren Beseitigung über die Troposphäre günstig wäre. Gleichzeitig vermindert dies jedoch die Möglichkeit zur Bildung von Reservoirgasen, was den ClO_x -Kreislauf fördert.

Das BUNDESAMT FÜR UMWELT, WALD UND LANDSCHAFT, BERN [19], hat zu dieser Problematik einen sehr guten Überblick veröffentlicht. Wenn auch im einzelnen fundierte Abschätzungen gegeben werden können, so ist doch die äußerst komplexe Natur der gesamten Vorgänge noch keineswegs voll überschaubar.

Die noch zu wenig diskutierte Bedeutung lokaler Konzentrationen (Raketenstarts), noch unberücksichtigte Temperaturabhängigkeiten, klimatische Besonderheiten, noch unbekannte Reaktionswege können durchaus die Sicherheit von Voraussagen beeinträchtigen und bisher angenommene Anteile verschiedener anthropogener Einflüsse verändern. Ein Abschluß in den notwendigen Untersuchungen ist noch lange nicht erreicht.

7. Fluorpolymere

Das Geburtsjahr dieser Verbindungsklasse war 1938, als PLUNKETT bei DUPONT entdeckte, daß sich monomeres Tetrafluorethylen C_2F_4 in einer Stahlflasche verfestigt hatte. Das Produkt ist ein Kettenpolymerisat und chemisch außerordentlich widerstandsfähig. Die Handhabung des aggressiven Uranhexafluorides, das bei 57°C sublimiert und für die Abtrennung des Uranisotops 235 Bedeutung hat, wäre ohne dieses Material wohl nicht so leicht gelungen. Polytetrafluorethylen (Teflon) hielt Einzug in den chemischen Apparatebau und wegen seiner guten Isoliereigenschaften in die Elektroindustrie. Für den Maschinenbau werden wartungsfreie Lager aus Polytetrafluorethylen gefertigt, da der Reibungskoeffizient des Materials gegenüber Metallen sehr niedrig liegt. Die Verwendung als Beschichtungsmate-

rial für Bratpfannen ist eine weitere bekannte Anwendung von Teflon. Es ist bis etwa 350 °C thermisch beständig. Oberhalb dieser Temperatur ist jedoch Vorsicht geboten, da bei seiner pyrolytischen Zersetzung äußerst giftige Spaltprodukte gebildet werden.

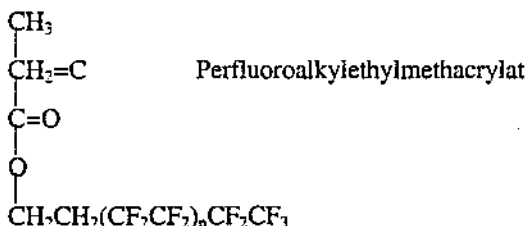
Es gibt inzwischen zahlreiche Kombinationen mit anderen perfluorierten Verbindungen, auch unter Verwendung weiterer Monomere wie Hexafluorpropylen, die sich sämtlich durch chemische Inertheit und wertvolle physikalische Eigenschaften, besonders im Hinblick auf elektrotechnische Anwendungen, auszeichnen. Wasser- und ölabweisende Textilgewebe werden auf der Grundlage von Fluorpolymeren erzeugt. Es gibt auch chlorhaltige Vertreter unter den Fluorpolymeren.

Das Vinylidenfluorid $\text{CH}_2=\text{CF}_2$ ist das Monomere zur Erzeugung von Polyvinylidenfluorid, das als Bautenschutz Verwendung findet, aber besonders interessant wegen seiner piezoelektrischen Eigenschaft ist, die durch eine spezielle kristalline Anordnung im Polymeren erreicht wird. In der orthopädischen Forschung werden durch Ausnutzung dieses Effektes Druckmessungen durchgeführt, um Knochenbelastungen zu bestimmen [20].

Die Brechzahlen für Lichtwellen von Fluorpolymeren können gezielt durch entsprechende Substituenten verändert werden. Das macht diese Materialien interessant für die Herstellung von Lichtleitfasern auf Polymerenbasis.

Glas als Werkstoff für Kontaktlinsen wurde durch Polymethylmethacrylat verdrängt. Die Anwendung von Siloxyethylmethacrylat brachte Vorteile im Hinblick auf die erstrebte Erhöhung der Sauerstoffpermeabilität. Die Polymerisation von Perfluoroalkylethylmethacrylat liefert ein Material für Kontaktlinsen, das auch die Sauerstoffpermeabilität gewährleistet und eine Brechzahl von $n_D = 1,39$ aufweist, die der menschlichen Tränenflüssigkeit nahekommt (DU-PONT).

Perfluoropolyethermethacrylat, ein weiteres Kontaktlinsenmaterial, wurde von der 3M CO entwickelt [21].



Wie alle behandelten Gebiete der Fluorkohlenstoffchemie konnte auch dieses nur in den Grundzügen behandelt werden. Noch Mitte der 30er Jahre

wurde der Fluorchemie keine breite Perspektive vorausgesagt. Fluorverbindungen hätten, abgesehen von der Aluminiumproduktion auf der Basis von Kryolithschmelzen (Na_3AlF_6), die als Lösungsmittel für Al_2O_3 dienen und so die Elektrolyse ermöglichen, nur begrenztes wissenschaftliches Interesse. Diese Voraussage ist inzwischen vollständig durch die Praxis widerlegt. Die Fluorchemie ist zur Grundlage für wichtige Wirtschaftszweige geworden und hat sich zu einem bedeutenden Wissenschaftsgebiet entwickelt.

Literatur:

- [1] Banks, R. E.; Conference Fluorine in Medicine in the 21st Century; 18. - 21. April 1994, University of Manchester, Institute of Science and Technology (UK), Paper 1.
- [2] S. L. Neidleman, J. Geigert: Biohalogenation, Principles, Basic Roles and Applications; Ellis Horwood, Chichester U. K., 1986.
- [3] Meyer, M., O'Hagan, D.; Chem. Brit. 28 [1992] 785.
- [4] Hay, R. J.; J. Antimicrob. Chemotherapy 28 (suppl. B) [1991] 17.
- [5] Smith, I. R.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 3.
- [6] Clark, L. C., Gollan, F.; Science 152 [1966] 1755; vgl. a. Riess, J. G., LeBlanc, M.; Angew. Chem. 90 [1978] 654.
- [7] Groß, U., Rüdiger, St., Kolditz, L., Reichelt, H.; Nachr. Chem. Tech. Lab. 38 [1990] 1461 (Mitt.bl. Chem. Ges. 37 [1990] Nr. 11).
- [8] Groß, U., Kolditz, L., Papke, G., Rüdiger, St.; J. Fluorine Chem. 53 [1991] 163.- Groß, U., Rüdiger, St.; J. Fluorine Chem. 69 [1994] 31.
- [9] Meinert, H.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 23.
- [10] Chang, S., Sun, J. K.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 24.
- [11] Cooper, D. L., Ailan, N. L., Powell, R. L.; J. Fluorine Chem. 49 [1990] 421.
- [12] Kilbourn, M. R.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 12.
- [13] Franks, N. P.; Dickinson, R., Lieb, W. R.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 16.
- [14] Gandolfi, A. J.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 17.
- [15] Chapman, S.; Memoirs Roy. Meteor. Soc. 3 No. 26 [1930] 103.
- [16] Dobson, G. M. B.; Appl. Optics 7 [1968] 387.
- [17] Deger, H. M.; Hoechst High Chem Magazin 16 [1994] 41.
- [18] Chemische Rundschau, Wochenzeitung für Chemie, Pharmazie und Lebensmitteltechnik, Nr. 9, 48. Jahrgang, vom 3. März 1995, S. 7, Solothurn und Weinheim.
- [19] Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft; Umwelt-Materialien Nr. 14, Umweltgefährdende Stoffe: Die Bedrohung des Ozonschildes: Heutiger Wissensstand und Unsicherheiten, Bern 1994, Autoren: Magnus von Piechowski, Johannes Stähelin, Beat Oberholzer.
- [20] Decroly, P.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 28.
- [21] Tighe, B. J.; Conference Fluorine in Medicine s. [1], Paper 30.