

BIBLIOGRAPHY

- [1] *A. Streitwieser, Jr.*, Chem. Rev. 56, 571 (1956); *C. G. Swain & C. B. Scott*, J. Amer. chem. Soc. 75, 141 (1953).
- [2] *A. J. Parker*, Advances org. Chemistry 5, 1 (1965); Advances phys. org. Chemistry 5, 173 (1965); Quarterly Reviews 16, 163 (1962); Chemical Reviews 69, 1 (1969); *R. F. Rodewald, K. Mahendran, J. L. Bear & R. Fuchs*, J. Amer. chem. Soc. 90, 6698 (1968), *R. Fuchs & K. Mahendran*, J. org. Chemistry 36, 730 (1971).
- [3] *H. R. McCleary & L. P. Hammett*, J. Amer. chem. Soc. 63, 2254 (1941).
- [4] *J. O. Edwards*, J. Amer. chem. Soc. 76, 1540 (1954).
- [5] *M. H. Abraham*, Chem. Commun. 1969, 1307.
- [6] *P. Müller & B. Siegfried*, Helv. 54, 2668 (1971).
- [7] *N. N. Lichtin, M. S. Puar & B. Wasserman*, J. Amer. chem. Soc. 89, 6677 (1967).
- [8] *S. Winstein, L. G. Svedoff, S. Smith, I. D. R. Stevens & J. S. Gall*, Tetrahedron Letters 9, 24 (1960).
- [9] *E. R. Swart & L. J. Le Roux*, J. chem. Soc. 1956, 2210; *L. D. Frasier & F. J. Spieth*, J. phys. Chemistry 55, 860 (1951); *Farhat-Aziz & E. A. Moelwyn-Hughes*, J. chem. Soc. 1959, 2635.
- [10] *W. M. Weaver & J. D. Hutchinson*, J. Amer. chem. Soc. 86, 261 (1964).
- [11] *E. Cherbuliez, P. Leber & M. Bowvier*, Helv. 36, 1203 (1953).
- [12] *F. Elsinger, J. Schreiber & A. Eschenmosev*, Helv. 43, 113 (1960); *F. Elsinger*, Diss. ETH, Prom. 3087, Zurich 1960; Organic Syntheses 45, 7 (1965).
- [13] *E. Taschner & B. Liberek*, Roczniki Chemii 30, 323 (1956) [Chem. Abstr. 51, 1039d (1957)].
- [14] *M. S. Puhar*, J. chem. Education 47, 473 (1970).
- [15] *A. A. Frost & R. G. Pearson*, "Kinetics and Mechanism", 2nd Ed., p. 165, John Wiley and Sons, Inc. New York; *S. W. Benson*, "The Foundation of Chemical Kinetics", p. 32, McGraw-Hill Inc., New York 1960.
- [16] *P. Müller & B. Siegfried*, unpublished results.
- [17] *R. M. Fuoss*, J. Amer. chem. Soc. 57, 488 (1935); *I. M. Kolthoff, S. Bruckenstein & M. K. Chantooni, Jr.*, J. Amer. chem. Soc. 83, 3927 (1961).
- [18] *G. Kortüm*, "Lehrbuch der Elektrochemie", p. 229, Verlag Chemie, Weinheim 1957.
- [19] *J. E. Prue & P. J. Sherrington*, Trans. Farad. Soc. 1961, 1795.
- [20] *A. R. Martin*, J. chem. Soc. 1930, 530.
- [21] *R. A. Robinson & R. H. Stokes*, "Electrolyte Solutions", p. 550, Butterworth, London 1959.
- [22] *L. F. Fieser & M. Fieser*, "Reagents for Organic Synthesis", p. 1180, J. Wiley & Sons, New York 1967.

287. Abschätzung der Alkali- und Erdalkali-Ionenselektivität von elektrisch neutralen Träger-Antibiotica («Carrier-Antibiotica») und Modellverbindungen

von **W. E. Morf** und **W. Simon**

Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich

(15. X. 71)

Summary. Using model calculations, the influence of coordination number, properties of ligand groups, dimension of the ligand, steric interactions, and solvent on the complexation of alkali- and alkaline earth metal cations by electrically neutral ligands (carrier antibiotics, model compounds) is discussed. Information is given on the molecular parameters needed to achieve a given ion selectivity in view of the use of such ligands as carriers in ion selective membranes.

1. Einleitung. – Im Jahre 1966 konnten wir zeigen [1], dass die Ionenselektivität gewisser Antibiotica, die als Träger («Carrier-Antibiotica») einen spezifischen Trans-

port von Alkalimetall-Kationen durch biologische Membranen ermöglichen [2], weitgehend auf selektive Komplexbildung zwischen diesen Antibiotica und Kationen zurückzuführen ist [3]. Die bisher bekannten und hier diskutierten Träger-Antibiotica lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Die Antibiotica der Valinomycin-Gruppe (Valinomycin [4], Enniatine [5], Makrotetrolide [6], Antamanid [7], Beauvericin [8]) sind elektrisch neutral (vgl. Fig. 1-3), während die Vertreter der Nigericingruppe (Nigericin [9], Monensin [10] [11], Grisorixin [12], X-537A [13], X-206 [13]) eine Carboxylgruppe aufweisen, welche im physiologischen pH-Bereich dissoziiert ist. Die Isolierung kristallisierter 1:1-Komplexe elektrisch neutraler Antibiotica mit einwertigen Kationen [14] [15] hat die Durchführung von Röntgen-Strukturanalysen von

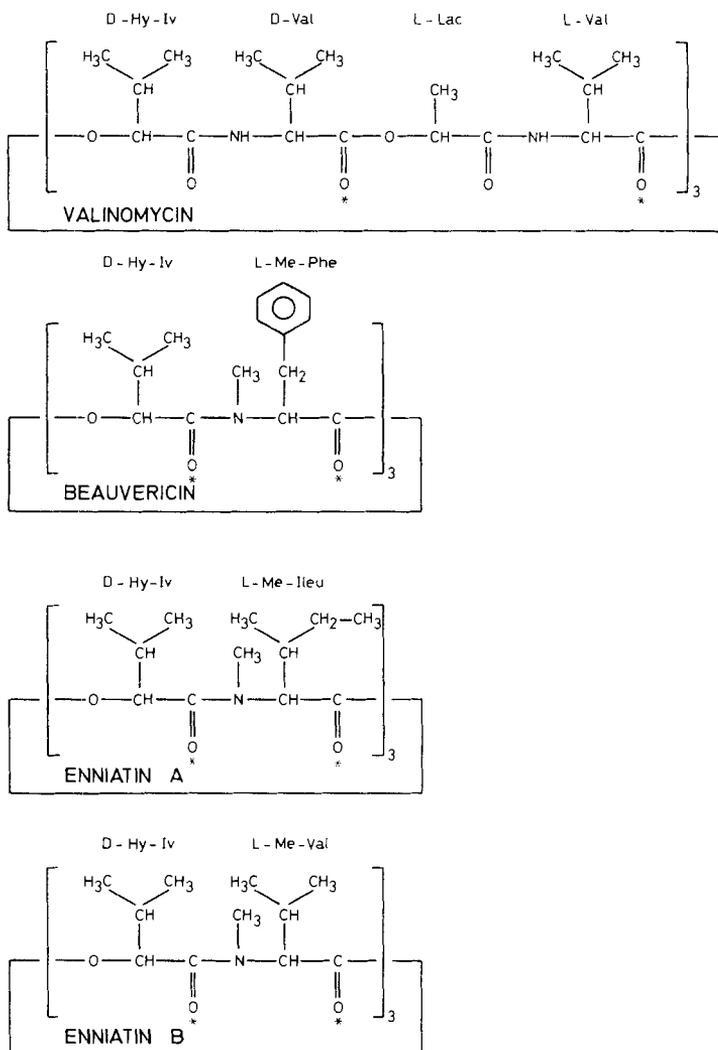
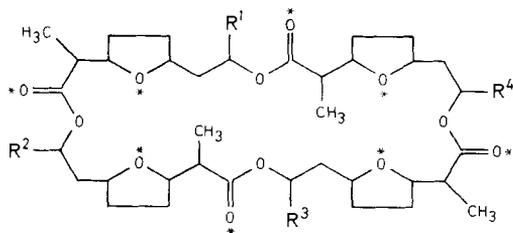


Fig. 1. Struktur der cyclischen Depsipeptidantibiotica

MAKROTETROLIDE



| | | |
|--|--|-------------|
| $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ | | NONACTIN |
| $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ | $R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$ | MONACTIN |
| $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$ | $R^2 = R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$ | DINACTIN |
| $R^1 = \text{CH}_3$ | $R^2 = R^3 = R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$ | TRINACTIN |
| $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$ | | TETRANACTIN |

Fig. 2. Struktur der Makrotetrolide

ANTAMANID

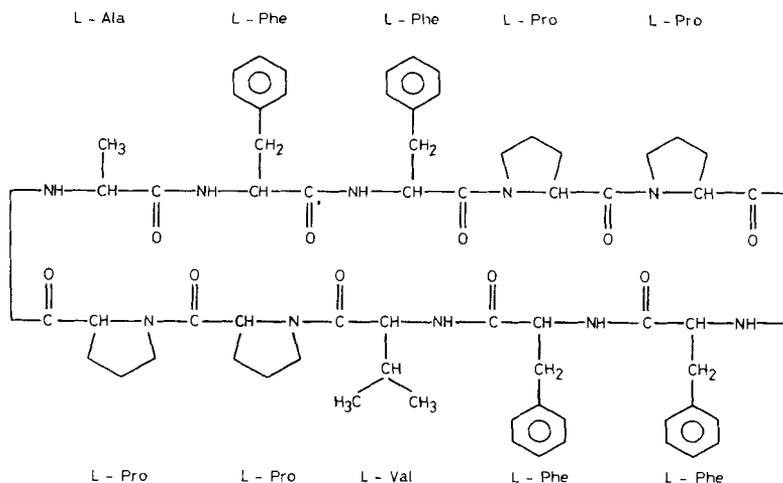


Fig. 3. Struktur von Antamanid

Komplexen beider Antibiotica-Gruppen ermöglicht. Die nach den mittlerweile vorliegenden Ergebnissen dieser Strukturanalysen gebauten Modelle verschiedener 1:1-Komplexe (Fig.4-7) illustrieren folgende wichtige Eigenschaften (vgl. Tab.1):

a) Das nicht solvatisierte Metall-Ion wird vom Antibioticum umhüllt.

b) Die polaren Gruppen des Antibioticums sind nach innen gerichtet, so dass das Metall-Ion durch 5 bis 8 Sauerstoffatome koordiniert wird. In den Fig. 1–7 sind die Koordinationsstellen markiert¹⁾.

c) Die Oberfläche des Komplexes ist wegen der nach aussen gestülpten unpolaren Gruppen des Antibioticums (Kohlenstoffgerüst) lipophil, wodurch die hohe Lipidlöslichkeit dieser Komplexe gegeben ist.

Tabelle 1. *Ergebnisse der Röntgen-Strukturanalyse der Komplexe von Alkalikationen-Trägern*

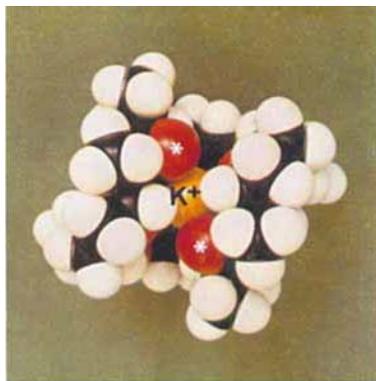
| Antibioticum | Kation | Anzahl der koordinierenden Sauerstoffatome/angenäherte Symmetrie der Koordinations-sphäre | Angenäherte Form und Grösse des Komplexes | Literatur |
|--------------|------------------|---|---|-----------|
| Nonactin | K ⁺ | 8/kubisch | kugelförmig, \varnothing : 12,5 Å | [16] |
| Valinomycin | K ⁺ | 6/oktaedrisch | zylindrisch, \varnothing : 15 Å, Höhe: 12 Å | [17] |
| Enniatin B | K ⁺ | 6/oktaedrisch | zylindrisch (scheibenförmig) \varnothing : 15 Å, Höhe: 6,5 Å | [18] |
| Monensin | Ag ⁺ | 6/unregelmässig | unregelmässig, \varnothing : 9 bis 15 Å | [19] |
| Nigericin | Ag ⁺ | 5/unregelmässig | unregelmässig, \varnothing : 9 bis 15 Å | [20] |
| Grisorixin | Ag ⁺ | 5/unregelmässig | unregelmässig, \varnothing : 9 bis 15 Å | [21] |
| X-537 A | Ba ²⁺ | 9 in zwei Anionen des Antibioticums und einem H ₂ O/unregelmässig | | [22] |
| | Ag ⁺ | 5/unregelmässig (zusätzliche Koordination zu Aromat) | | [23] |
| X-206 | Ag ⁺ | 6/unregelmässig | unregelmässig, \varnothing : 11 bis 17 Å | [24] |

Die Antibiotica der Valinomycingruppe bilden mit Kationen positiv geladene Komplexe, welche somit durch elektrische Felder beeinflusst werden [3]. Im Gegensatz dazu sind Komplexe von Antibiotica der Nigericingruppe mit einwertigen Kationen neutral.

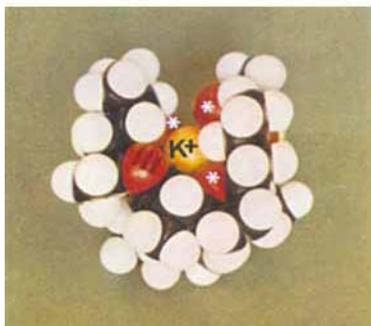
Auf Grund der ausgeprägten Kationen-Diskriminierung (vgl. Tab. 2) und ihrer Lipidlöslichkeit eignen sich vor allem die Antibiotica der Valinomycingruppe wie auch gewisse andere ungeladene ionenselektive Ligandsysteme [26] [27] als Membrankomponenten in Flüssigmembranelektroden. So lassen sich mit Valinomycin Elektrodensysteme zur Erfassung von Kalium-Ionen mit einer gegen 10⁴-fachen Diskriminierung von Na⁺ herstellen [28] [29], während sich die Makrotetrolide zum Bau von NH₄⁺- [14] [30] und Polyäthylenglykole für Ba²⁺-Sensoren [31] eignen.

Da bis anhin erst spärliche Information über die Ursachen der Ionenspezifität derartiger elektrisch neutraler Liganden vorhanden ist, beschränkt sich die Anzahl der bearbeiteten ionenselektiven Systeme dieses Typs auf wenige Antibiotica und Modellverbindungen [26] [27] [32] [33]. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, die Suche nach weiteren elektrisch neutralen Liganden vorgegebener Ionenspezifität zu rationalisieren. Über die Ionenselektivität von Antibiotica der Nigericin-Gruppe wird an anderer Stelle berichtet werden [34].

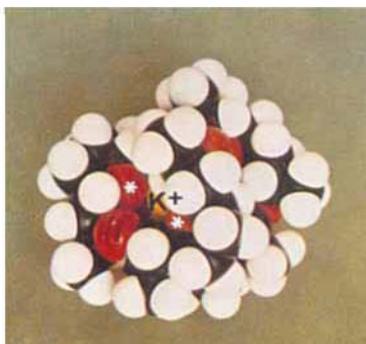
¹⁾ Für Antamanid vgl. die Ergebnisse spektroskopischer Untersuchungen [25].



a) Ansicht entlang der vierzähligen Drehspiegelachse



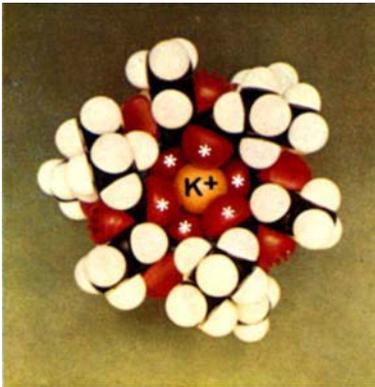
b



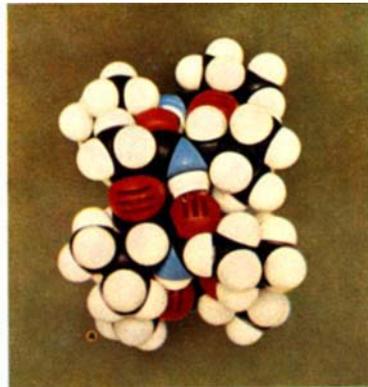
c

b, c) Verschiedene Ansichten senkrecht zu dieser Achse

Fig. 4. *K⁺-Komplex von Nonactin*

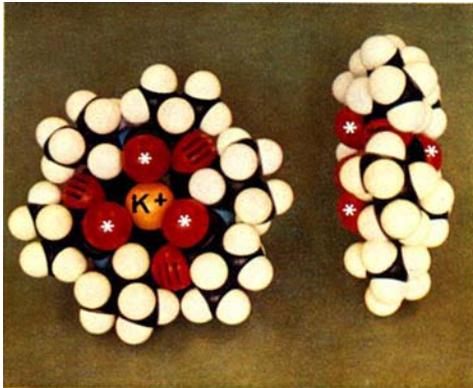


a) Ansicht entlang der Zylinderachse



b) Seitenansicht

Fig. 5. *K⁺-Komplex von Valinomycin*



a

b

a) Ansicht entlang der Zylinderachse
b) Seitenansicht

Fig. 6. *K⁺-Komplex von Enniatin B*

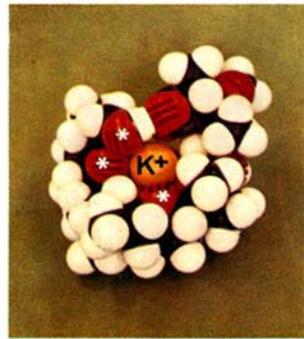


Fig. 7

K⁺-Komplex von Monensin

Tabelle 2. *Bildungskonstanten²⁾ von Träger-Antibiotica mit Alkali- und Erdalkali-Ionen*

| Antibioticum | Bildungskonstante in l mol ⁻¹ mit | | | | | | Lösungs- mittel | Tempe- ratur [°C] | Lite- ratur |
|--------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------------|
| | Li ⁺ | Na ⁺ | K ⁺ | Rb ⁺ | Cs ⁺ | Ba ²⁺ | | | |
| Nonactin | | 2,0 · 10 ³ | 1,3 · 10 ⁴ | | | 2,5 · 10 ² | EtOH | 30 | [35] |
| | | 2,4 · 10 ² | 3,8 · 10 ³ | 3,4 · 10 ³ | 9,0 · 10 ² | 5,2 · 10 ¹ | MeOH | 30 | [35] |
| Monactin | | 3,4 · 10 ³ | 1,9 · 10 ⁴ | | | 2,7 · 10 ² | EtOH | 30 | [35] |
| | | 3,8 · 10 ² | 6,8 · 10 ³ | 3,7 · 10 ³ | 1,4 · 10 ³ | 1,9 · 10 ¹ | MeOH | 30 | [35] |
| Dinactin | | 4,3 · 10 ³ | | | | | EtOH | 30 | [35] |
| | | 8,7 · 10 ² | 5,0 · 10 ³ | 5,0 · 10 ³ | 1,9 · 10 ³ | 1,5 · 10 ² | MeOH | 30 | [35] |
| Trinactin | | 4,1 · 10 ³ | | | | | EtOH | 30 | [35] |
| | | 4,4 · 10 ³ | | 5,9 · 10 ³ | 2,5 · 10 ³ | | MeOH | 30 | [35] |
| Enniatin A | | | 1,2 · 10 ³ | | | | MeOH | 25 | [36] |
| Enniatin B | | 1,3 · 10 ³ | 3,7 · 10 ³ | 4,0 · 10 ³ | 2,2 · 10 ³ | | EtOH | 25 | [37] [38] |
| | | 2,4 · 10 ² | 8,4 · 10 ² | | | | MeOH | 25 | [36] |
| Valinomycin | | 0 | 2,0 · 10 ⁶ | 2,6 · 10 ⁶ | 6,5 · 10 ⁵ | | EtOH | 25 | [38] |
| | | 1,2 · 10 ¹ | > 8 · 10 ³ | | | | MeOH | 25 | [36] |
| Beauvericin | 10 ² | 3 · 10 ³ | 3,1 · 10 ³ | 3,5 · 10 ³ | 3,5 · 10 ³ | | EtOH | | [39] |
| Antamanid | | 2,5 · 10 ³ | 2,5 · 10 ² | | | | EtOH | | [25] |

2. Kationenselektivität von einzähnigen Liganden in einem dielektrischen Medium. – 2.1. *Berechnungsgrundlagen.* Zur Abklärung der Kationenselektivität eines nichtwässrigen Lösungsmittels bzw. eines einzähnigen Liganden S in einem dielektrischen Medium eignet sich ein Modell, welches in einer früheren Arbeit [41] eingehend beschrieben wurde. Es gestattet die Berechnung der freien Solvatationsenthalpien von Kationen aus relativ wenig Parametern, indem folgende Beiträge erfasst werden:

- Freilegung der Koordinationsstellen der Liganden (ΔG_C).
- Wechselwirkungen zwischen dem Ion und einer ersten Hülle von Liganden sowie gegenseitige Wechselwirkung dieser Liganden (ΔE).
- Polarisation des Lösungsmittels ausserhalb der Ligandhülle (ΔG_B).
- Änderung des Lösungsmittelvolumens unter dem Einfluss des Ions (ΔG_V).
- Umrechnung auf den Standardzustand der experimentellen Daten (ΔG_S).

Somit gilt für die freie Solvatationsenthalpie eines Ions die Gl. (1). Die Berech-

$$\Delta G_S^0 = \Delta E + \Delta G_B + \Delta G_C + \Delta G_V + \Delta G_S \quad (1)$$

nung von ΔG_S^0 für lineare, tetraedrische, oktaedrische und kubische Koordination liefert gleichzeitig die wahrscheinlichste Koordinationszahl und den entsprechenden negativsten ΔG_S^0 -Wert eines Ions. Die auf diese Weise berechneten freien Hydratationsenthalpien von Kationen und deren Koordinationszahlen in wässriger Lösung stimmen hervorragend mit den experimentellen Daten überein [41].

²⁾ Bedingt durch die Verwendung verschiedener Messmethoden und auf Grund von messtechnischen Idiosynkrasien weichen veröffentlichte Bildungskonstanten zum Teil stark voneinander ab (vgl. dazu zusammenfassende Aufstellung in [40]).

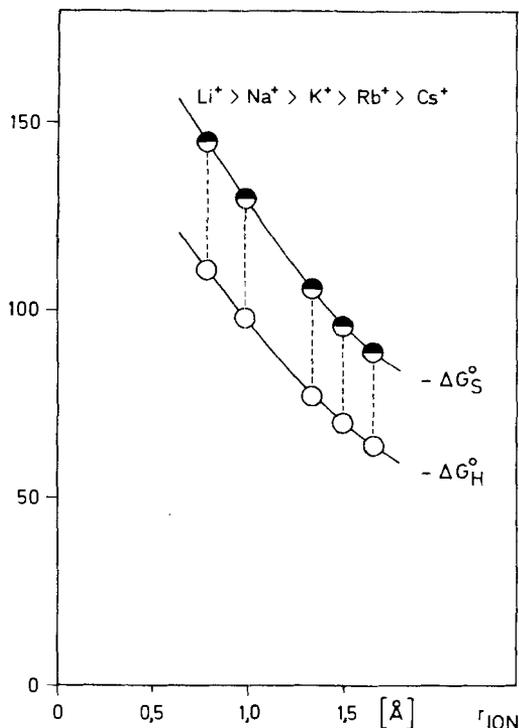
$-\Delta G^\circ$ [kcal/mol]

Fig. 8. Berechnete freie Enthalpien der Wechselwirkung von Alkalimetall-Ionen mit Wasser (ΔG_H^0) und mit einem hypothetischen Liganden (ΔG_S^0) mit einem Dipolmoment von $3 \cdot 10^{-18}$ esu (Medium: Wasser)

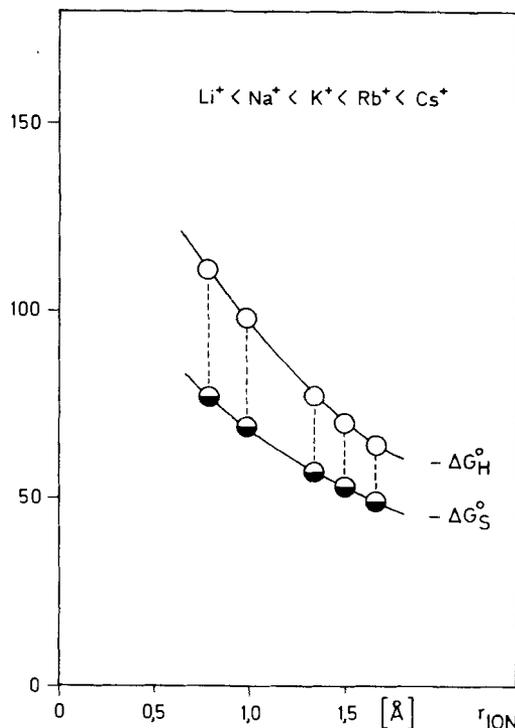
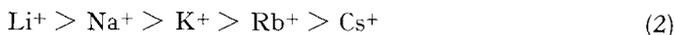
 $-\Delta G^\circ$ [kcal/mol]

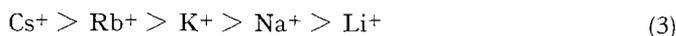
Fig. 9. Berechnete freie Enthalpien der Wechselwirkung von Alkalimetall-Ionen mit Wasser (ΔG_H^0) und mit einem hypothetischen Liganden (ΔG_S^0) mit einem Dipolmoment von $1 \cdot 10^{-18}$ esu (Medium: Wasser)

2.2. Einfluss der Parameter des einzähnigen Liganden (Lösungsmittelparameter):

Ein hypothetischer einzähniger Ligand S mit einem Dipolmoment von $3 \cdot 10^{-18}$ esu, der sonst vollständig identisch mit einer Wassermolekel (Dipolmoment $1,853 \cdot 10^{-18}$ esu) wäre, ergäbe mit allen Alkalimetall-Kationen stabilere Komplexe. Die für diesen hypothetischen Liganden in Wasser berechneten ΔG_S^0 -Werte sowie die freien Hydratationsenthalpien ΔG_H^0 von Kationen sind in Fig. 8 als Funktion des Ionenradius aufgetragen. Aus dem Abstand zwischen beiden Kurven, der ein Mass für die Stabilität der Komplexe mit dem hypothetischen Liganden relativ zur Stabilität der Hydratkomplexe darstellt, ergibt sich die monotone Selektivitätssequenz (2). Eine Reduk-



tion des Dipolmoments des hypothetischen Liganden auf $1 \cdot 10^{-18}$ esu führt dagegen zur umgekehrten Selektivitätssequenz (3) (vgl. Fig. 9). Ebenso erhält man durch die Variation anderer Parameter der Wassermolekel, wie zum Beispiel Lage des Dipol-



zentrums und räumliche Ausdehnung, jeweils hypothetische Liganden mit denselben monotonen Selektivitätsreihenfolgen (vgl. auch [42]).

Allerdings können durch eine Verfeinerung des im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Modells, wie z. B. Ersatz der als punktförmig approximierten Dipole und Quadrupole der Liganden durch realistischere Ladungsverteilungen [43], für einzählige Lösungsmittel auch von (2) und (3) abweichende Sequenzen berechnet werden. Ausführliche Messungen [44] bestätigen denn auch, dass gewisse Lösungsmittel, die als einzählige Liganden betrachtet werden können, auch in Abwesenheit von weiteren Liganden eine charakteristische Ionenspezifität aufweisen. Eine drastische Selektionierung einzelner Ionen wird jedoch erst durch den Einsatz mehrzähliger Ligandensysteme möglich.

3. Kationenselektivität eines mehrzähligen Liganden in einem dielektrischen Medium (Membranlösungsmittel). – 3.1. *Berechnungsgrundlagen.* Damit die freie Enthalpie ΔG_L^0 der Wechselwirkungen eines Kations mit einem von einem Membranlösungsmittel umgebenen ungeladenen mehrzähligen Liganden L abgeschätzt werden kann, müssen in (1) zusätzliche Terme einbezogen werden, nämlich:

f) Änderung der Konformation des mehrzähligen Liganden, so dass die Koordinationsstellen einen Gleichgewichtshohlraum umschliessen (vgl. 3.5). Die entsprechende freie Enthalpieänderung ΔG_M sei unabhängig von Radius und Ladung der Kationen (vgl. [38]).

g) Deformation des Liganden im Hinblick auf eine optimale Anpassung der vorgebildeten Kavität an das aufzunehmende Kation mit einer freien Enthalpieänderung ΔG_D , die abhängig vom Ionenradius ist.

h) Statistischer Term (ΔG_{ST}), der abhängig von der Anzahl n der Koordinationsstellen ist.

Somit gilt

$$\Delta G_L^0 = \Delta E + \Delta G_B + \Delta G_C + \Delta G_M + \Delta G_D + \Delta G_{ST} + \Delta G_V + \Delta G_S. \quad (4)$$

Das ionenselektive Verhalten eines Trägers kann quantitativ durch die freien Transferenthalpien ΔG_K^0 aller Kationen beschrieben werden:

$$\Delta G_K^0 = \Delta G_L^0 - \Delta G_H^0. \quad (5)$$

ΔG_K^0 : Freie Enthalpie für den Transfer eines Kations aus der wässrigen Lösung in einen mehrzähligen Liganden, welcher in ein gegebenes Medium (z. B. Membranlösungsmittel) eingebettet ist [kcal mol⁻¹].

ΔG_H^0 : Freie Hydratationsenthalpie eines Kations [kcal mol⁻¹].

ΔG_L^0 : Freie Enthalpie der Wechselwirkungen zwischen Kation und Ligand bzw. zwischen Kation und Membranlösungsmittel [kcal mol⁻¹].

Für alle bisher untersuchten Träger-Antibiotica wurden freie Transferenthalpien von nur – 1 bis etwa – 8 kcal mol⁻¹ gemessen³⁾. Obwohl die nach (1) beziehungsweise

³⁾ Die aus Messungen von Komplexbildungskonstanten in Methanol (vgl. Tab. 2) abgeleiteten $\Delta \bar{G}_K^0$ -Werte sind nicht mit den nach (5) definierten freien Transferenthalpien ΔG_K^0 identisch, da die Kationen vor der Komplexbildung bereits im nichtwässrigen Lösungsmittel gelöst sind. Diese Werte sind dennoch repräsentativ, weil die Solvatation von Kationen in Wasser und Methanol erfahrungsgemäss sehr ähnlich ist [45].

(4) ermittelten ΔG_H^0 - respektive ΔG_L^0 -Werte mit einem Fehler gleicher Grössenordnung behaftet sind, ist es trotzdem durchaus sinnvoll, aus solchen Werten Selektivitätssequenzen zu berechnen, weil dabei diese Unsicherheiten grösstenteils eliminiert werden. Zudem liegt das Ziel der vorliegenden Arbeit nicht darin, die unfehlbare Berechnung von Selektivitätssequenzen zu ermöglichen, sondern aufzuzeigen, in welcher Weise sich gewisse Eigenschaften eines Trägers auf sein ionenselektives Verhalten auswirken.

Da von vielen Träger-Komplexen im allgemeinen lediglich Angaben über ihre Architektur vorhanden sind, mussten einige für die Modellberechnungen benötigte Daten wie Dipolmoment, Lage des Dipolzentrums, Polarisierbarkeit und Ionisationspotential der Ligandgruppen abgeschätzt werden (vgl. Tab. 3). Diese Werte wie auch

Tabelle 3. *Verwendete Daten der n koordinierenden Gruppen der Modellliganden*

| | | | |
|---|------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Dipolmoment | $2 \cdot 10^{-18}$ esu | Polarisierbarkeit | $3 \cdot 10^{-24}$ cm ³ |
| Lage des Dipolzentrums (Abstand von der Kontaktstelle zwischen Ion und Ligand) | $1,4 \cdot 10^{-8}$ cm | Ionisationspotential | 10 eV |
| | | Quadrupolmoment | 0 esu |

die Daten für die verschiedenen Kationen (vgl. Tab. 7 in [41]) wurden in allen Rechnungen unverändert beibehalten. Durch Variation einzelner Parameter, wie Koordinationszahl n , Eigenschaften der koordinierenden Gruppen des Liganden, mittlere Dicke s der Ligandhülle, Medium, in welches die Komplexe eingebettet sind (Membranlösungsmittel), und sterische Wechselwirkungen, kann deren qualitativer Einfluss auf die Ionenselektivität von mehrzähligen Liganden wie Träger-Antibiotica und Modellverbindungen aufgezeigt werden.

3.2. *Einfluss der Koordinationszahl.* Eine drastische Selektionierung einzelner Ionen kann nur dann erreicht werden, wenn anstelle von einzähligen Liganden ein mehrzähliges Ligandsystem eingesetzt wird. Im Gegensatz zu einzähligen Liganden ist ein solches im allgemeinen nicht genügend flexibel, um allen Kationen die jeweils optimale Koordinationszahl entsprechend dem negativsten ΔG_L^0 -Wert anzubieten, sondern komplexiert mit einer fest vorgegebenen Anzahl n von Koordinationsstellen und führt zu einer Koordinationsvergewaltigung des Kations. Da sich die koordinierenden Atome durch Repulsion der Elektronenhüllen gegenseitig behindern, können

Tabelle 4. *Radius des minimalen Hohlraums für eine Koordination mit Sauerstoffatomen*

| Koordinationszahl (Koordinationspolyeder) | Radius r_m des minimalen Hohlraums in Å [46] |
|--|---|
| 12 (Kubo-oktaeder) | 1,40 |
| 9 (Symmetrie D_{3h}) | 1,02 |
| 8 (Würfel) | 1,02 |
| 8 (quadratisches Antiprisma) | 0,90 |
| 7 (Symmetrie C_{3v}) | 0,83 |
| 6 (Oktaeder) | 0,58 |
| 4 (Tetraeder) | 0,31 |

Radius der koordinierenden Sauerstoffatome: 1,40 Å

sie sich aber nicht an beliebig kleine Ionen anschmiegen. Mit zunehmender Koordinationszahl wächst denn auch der minimale Hohlraum (Radius r_m , vgl. Tab.4 [46]), den die Ligandatome bestenfalls umschliessen können. Für alle Kationen, welche kleiner als dieser minimale Hohlraum sind, ergeben sich nahezu konstante ΔG_L^0 -Werte, da sämtliche elektrostatischen Wechselwirkungen mit dem nunmehr starren Liganden unverändert bleiben [41]. Gemäss Gl. (5) und Fig.6 in [41] nehmen in diesem Fall die Komplexstabilitäten mit sinkendem Ionenradius rapid ab. Mehrzählige Ligandensysteme diskriminieren somit relativ kleine Ionen um so stärker, je grösser die Anzahl der Koordinationsstellen und je kleiner (verglichen mit r_m) die Ionenradien sind. Daraus erklärt sich mühelos die Diskriminierung von Li^+ und Na^+ durch die Makrotetrolide bei annähernd kubischer Koordination (Tab.1 und 2). Weiterhin folgt, dass die Komplexierung von Alkali- oder Erdalkali-Ionen durch mehr als 12 Ligandatome nicht mehr vorteilhaft ist, da bereits der minimale Hohlraum und noch deutlicher der Gleichgewichtshohlraum (vgl. 3.5) die Grösse der Ionen übersteigen würde. Dementsprechend verfügen alle bekannten Träger-Antibiotica für Alkali-Ionen über 5–8 koordinierende Sauerstoffatome (vgl. Tab. 1), so dass ein Hohlraum adäquater Grösse entsteht.

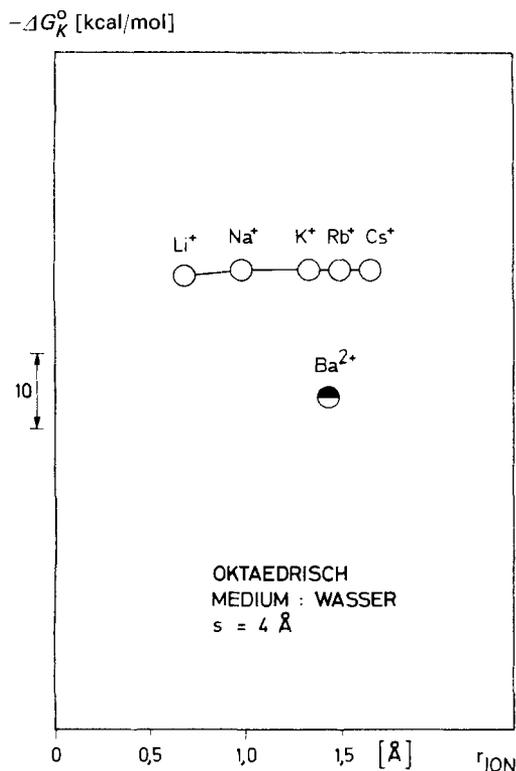


Fig. 10. Berechnete freie Transferenthalpien für den Transfer von Kationen aus Wasser in einen Liganden oktaedrischer Koordination (Medium: Wasser, $s = 4 \text{ \AA}$)

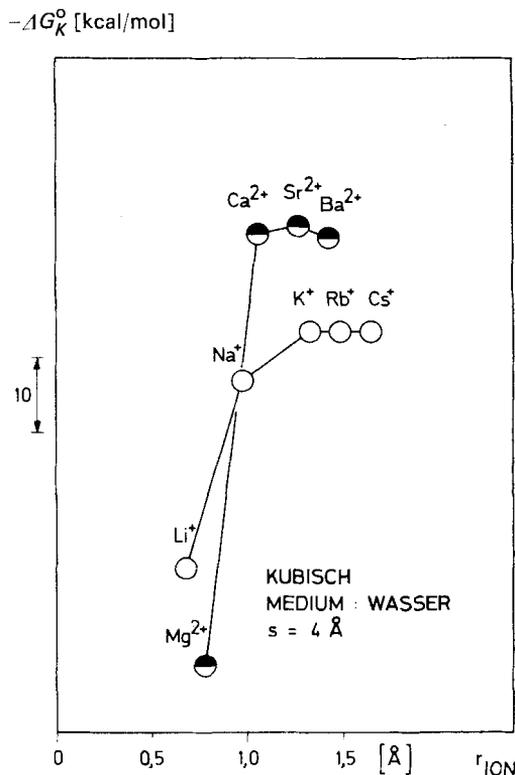
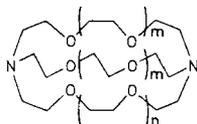


Fig. 11. Berechnete freie Transferenthalpien für den Transfer von Kationen aus Wasser in einen Liganden kubischer Koordination (Medium: Wasser, $s = 4 \text{ \AA}$)

Die Berechnung von ΔG_H^0 - beziehungsweise ΔG_L^0 -Werten für verglichen mit dem minimalen Hohlraum grosse Kationen zeigt, dass mit zunehmender Koordinationszahl der von der Ionenladung abhängige Beitrag ΔE stetig negativer wird, während gleichzeitig der nichtelektrostatische Beitrag ΔG_C und vermutlich auch ΔG_D positiver wird [41]. Somit führt eine Vergrößerung der Koordinationszahl bei sonst unveränderten Bedingungen zwar zu keiner dramatischen Änderung der Komplexstabilitäten, doch resultiert eine zunehmende Bevorzugung zweiwertiger Kationen. Die für den Transfer von Kationen in einen oktaedrisch beziehungsweise kubisch koordinierenden Liganden berechneten ΔG_K^0 -Werte sind in den Fig. 10 und 11 festgehalten. Da zweiwertige Kationen offenbar nur durch ungeladene Liganden mit grosser Koordinationszahl selektiv komplexiert werden, dürfte es hoffnungslos sein, nach einem elektrisch neutralen Be^{2+} - oder Mg^{2+} -spezifischen Liganden zu suchen, insbesondere da für diese kleinen Ionen die tetraedrische respektive oktaedrische Koordination bevorzugt ist (vgl. Fig. 3 in [41]).

Mit Hilfe der bisher aufgezeigten Regeln, die vollständig auf modelltheoretischen Überlegungen beruhen, können die unterschiedlichen Selektivitätssequenzen einer Reihe von makroheterobicyclischen Liganden (vgl. Tab. 5) weitgehend rationalisiert werden. So zeigen die Daten in Tab. 5 deutlich, dass zunächst mit zunehmender Anzahl Koordinationsstellen grössere Kationen bevorzugt komplexiert werden. Der Ligand VI mit 11 Koordinationsstellen eignet sich schliesslich auch nicht mehr zur Komplexierung der grossen Alkali- und Erdalkali-Ionen⁴⁾. Weiterhin zeigt Tab. 5 eindrücklich, dass mit wachsender Anzahl von Koordinationsstellen die Alkali-Ionen in zunehmendem Masse diskriminiert werden (vgl. Fig. 10 und 11).

Tabelle 5. *Bildungskonstanten für makroheterobicyclische Liganden nach Lehn & Sauvage [32]*



| Ligand | Bildungskonstanten, log K in H_2O | | | | | | | | |
|--------------------|---|---------------|--------------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Li^+ | Na^+ | K^+ | Rb^+ | Cs^+ | Mg^{2+} | Ca^{2+} | Sr^{2+} | Ba^{2+} |
| I $m = 0, n = 1$ | 4,30 | 2,80 | <2,0 | <2,0 | <2,0 | | 2,80 | <2,0 | <2,0 |
| II $m = 1, n = 0$ | 2,50 | 5,40 | 3,95 | 2,55 | <2,0 | <2,0 | 6,95 | 7,35 | 6,30 |
| III $m = 1, n = 1$ | <2,0 | 3,90 | 5,40 | 4,35 | <2,0 | <2,0 | 4,40 | 8,00 | 9,50 |
| IV $m = 1, n = 2$ | <2,0 | <2,0 | 2,2 | 2,05 | 2,20 | <2,0 | ~2,0 | 3,40 | 6,00 |
| V $m = 2, n = 1$ | <2,0 | <2,0 | <2,0 | ≤0,7 | <2,0 | <2,0 | <2,0 | ~2,0 | 3,65 |
| VI $m = 2, n = 2$ | <2,0 | <2,0 | <2,0 | ≤0,5 | <2,0 | <2,0 | <2,0 | <2,0 | |

3.3. *Einfluss der Ligandgruppen.* Die Ionenspezifität eines Ligandensystems hängt nicht nur von der Anzahl, sondern auch von den Eigenschaften wie Dipolmoment und Lage des Dipolzenters der koordinierenden Gruppen ab. Die Berechnungen zeigen, dass ein ungeladener Ligand um so eher mehrwertige Kationen komplexiert, je grösser

⁴⁾ Für cyclische Ligandensysteme ist der durch sterische Wechselwirkungen (vgl. 3.5) bedingte Unterschied zwischen Gleichgewichts- und minimalem Hohlraum grösser als für offenkettige Liganden. Im Gegensatz zum makroheterobicyclischen Liganden VI bilden denn auch acyclische Polyäthylenglykole mit 12 Koordinationsstellen noch stabile Ba^{2+} -Komplexe [31].

das Dipolmoment der Ligandgruppen und je kleiner die Distanz zwischen Ion und Dipolzentren ist. Die nahezu symmetrische Anordnung der koordinierenden Sauerstoffatome in den Komplexen der Makrotetrolide [16] deutet aber beispielsweise darauf hin, dass die Koordinationsstellen dieser Liganden, d. h. die Carbonylgruppen der Estergruppierungen und die Äthergruppen der Tetrahydrofuran-Ringe (Fig. 2) sich sehr ähnlich verhalten. Die Gleichwertigkeit dieser beiden Ligandgruppen scheint insofern rationalisierbar zu sein, als die Carbonylgruppe zwar das grössere Dipolmoment, die Äthergruppe hingegen eine günstigere Lage des Dipols offeriert.

3.4. *Einfluss der räumlichen Ausdehnung des Liganden.* Von den eingehender untersuchten alkali- und erdalkali-ionenselektiven neutralen Ligandsystemen bilden die Makrotetrolide und makroheterobicyclischen Liganden kugelförmige [47] (vgl. Fig. 4) und die Depsipeptide Valinomycin und Enniatin zylindrische (Fig. 5 und 6) Komplexe⁵⁾. Die Berechnung von ΔG_K^0 -Werten für derartige kugelförmige und zylindrische Komplexe zeigt nun, dass neben der Koordinationszahl vor allem die räumliche Ausdehnung eines Liganden für die Diskriminierung zwischen ein- und zweiwertigen Kationen ausschlaggebend ist. Eine Variation der Dimensionen eines Komplexes (kugelförmiger Komplex: Durchmesser; zylindrischer Komplex: Durchmesser und Höhe) beeinflusst nämlich entscheidend die Wechselwirkungen des Kations mit den polaren Lösungsmittelmolekeln ausserhalb der Ligandhülle (Beitrag ΔG_B in (4)). Die für kugel-

Bevorzugung von K^+ gegenüber Ba^{2+}
 $-\Delta G_K^0(K^+) + \Delta G_K^0(Ba^{2+})$ [kcal/mol]

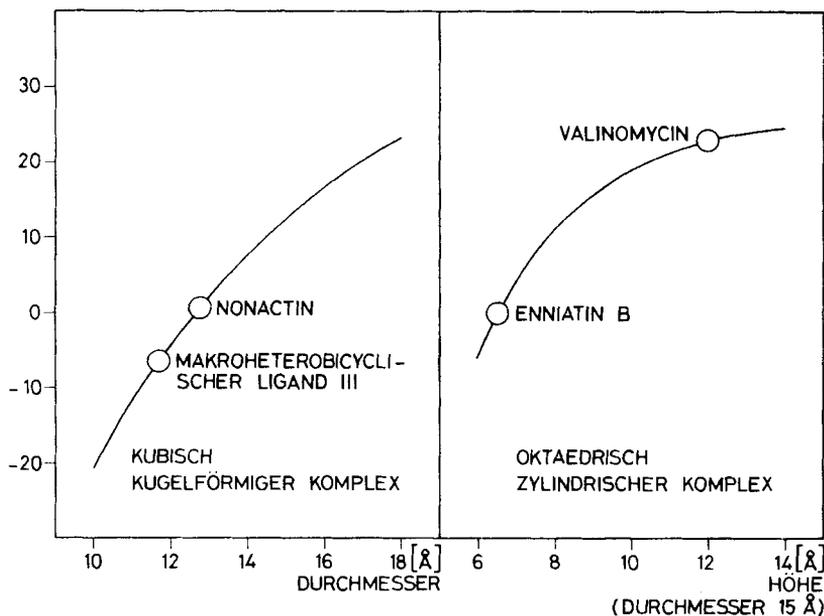


Fig. 12. Bevorzugung von einwertigen gegenüber zweiwertigen Kationen als Funktion der Dimension der Komplexe

⁵⁾ Die Kronen-Verbindungen («Crown-Verbindungen»), eine weitere Gruppe von elektrisch neutralen ionenselektiven Liganden, werden in 3.9 behandelt.

förmige und zylindrische Komplexe berechneten Kurven in Fig. 12 zeigen, dass allein durch eine Reduktion der Ausdehnung der Ligandhülle die zweiwertigen Kationen in zunehmendem Masse bevorzugt werden. Dies ist auf den Beitrag ΔG_B zurückzuführen, welcher dem Quadrat der Ionenladung proportional ist und negativer wird, wenn die mittlere Dicke s der Ligandhülle verringert wird. Die Berechnung von ΔG_K^0 -Werten für Liganden, welche sich nur in der Grösse s unterscheiden (vgl. Fig. 11–13), liefert bereits eine vollständige Erklärung für das gegensätzliche Verhalten der makroheterobicyclischen Verbindung III (Tab. 5) und der Makrotetrolide bei gleicher Koordinationszahl [47]⁶⁾ und gleicher Form der Komplexe: Während der makroheterobicyclische Ligand III das zweiwertige Kation Ba^{2+} selektiv komplexiert (vgl. Tab. 5), bevorzugen die Makrotetrolide auf Grund ihres grösseren Volumens die einwertigen Kationen gleicher Grösse (vgl. Fig. 12). Auf analoge Weise erklärt sich auch (vgl. Fig. 12) die unterschiedliche Selektionierung von K^+ gegenüber Ba^{2+} durch die Antibiotica Valinomycin [28] und Enniatin B⁷⁾, welche beide zylindrische Komplexe bilden.

Weiterhin ergibt sich aus den Modellberechnungen, dass in Lösungsmitteln hoher Dielektrizitätskonstanten die Komplexbildung von Kationen durch voluminöse unge-

$-\Delta G_K^0$ [kcal/mol]

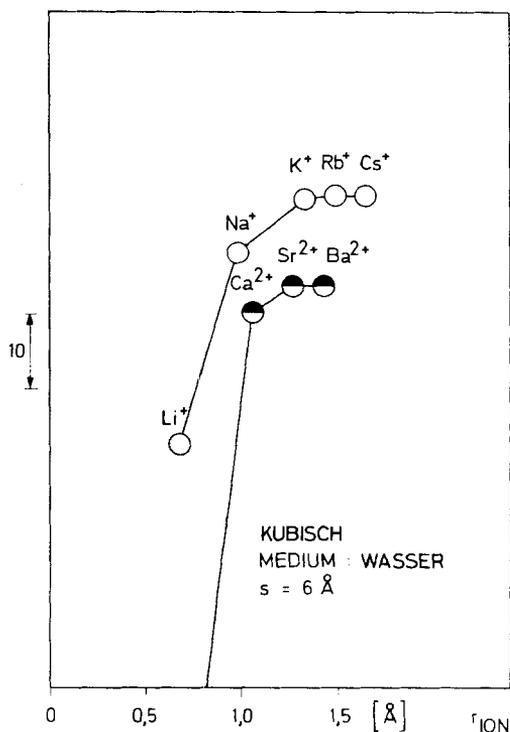


Fig. 13. Berechnete freie Transferenthalpien für den Transfer von Kationen aus Wasser in einen Liganden kubischer Koordination (Medium: Wasser, $s = 6 \text{ \AA}$)

- ⁶⁾ Im Rahmen der Modellberechnungen sind die Stickstoffzentren durch Sauerstoffzentren ersetzt worden.
⁷⁾ Enniatin B komplexiert K^+ und Ba^{2+} mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit [48].

ladene Liganden nicht sehr vorteilhaft ist, da in diesem Fall die Wechselwirkungen zwischen Komplex und Lösungsmittel relativ klein sind (vgl. Gl. (27) in [41]). Aus diesem Grund müssen wirksame Alkali-Kationen-Träger relativ knapp dimensioniert sein, was auch im Hinblick auf grosse Beweglichkeit innerhalb der Membran wünschenswert ist. Tab.1 bestätigt, dass alle bisher bekannt gewordenen Träger-Antibiotica diese Voraussetzung erfüllen.

3.5. *Einfluss der sterischen Wechselwirkungen.* Für die besondere Fähigkeit von Träger-Liganden, die Ionen von Elementen der gleichen Gruppe im Periodensystem mit ausgeprägt unterschiedlicher Stabilität zu komplexieren, sind zur Hauptsache sterische Wechselwirkungen im Ligandsystem verantwortlich. Dazu gehören vor

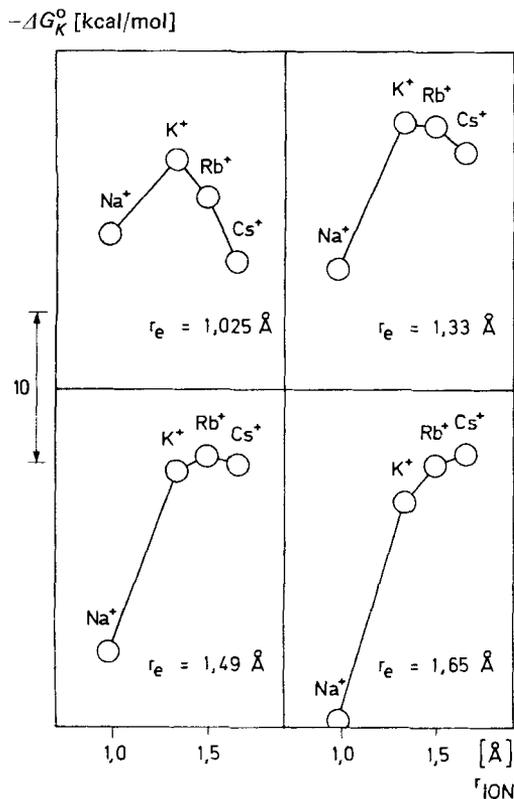


Fig.14. Berechneter Einfluss des Radius r_e des Gleichgewichtshohlraumes auf die Ionen-selektivität (kubische Koordination, Medium: Wasser, $s = 6 \text{ \AA}$)

allen einerseits die Repulsion zwischen den im Ligandsystem vorgegebenen n Koordinationsstellen (vgl. Koordinationsvergewaltigung in 3.2) und andererseits sterische Wechselwirkungen im Ligandgerüst, durch welches die koordinierenden Atome miteinander verknüpft sind. Das Bestreben, die Wechselwirkungen im Ligandgerüst zu minimalisieren, führt dazu, dass die mehrzähligen Liganden einen Gleichgewichtshohlraum (Radius r_e) umschliessen. Jede Änderung in der Grösse dieser Kavität bewirkt somit eine Zunahme der sterischen Wechselwirkungen. Von allen Kationen der gleichen Gruppe im Periodensystem wird durch die Ligandmolekel nun offensichtlich jenes Ion selektiv komplexiert, welches am besten in diesen Gleichgewichtshohlraum

passt⁸⁾). Die Bildung von Komplexen mit den übrigen Kationen ist um so weniger wahrscheinlich, je mehr deren Ionenradius von r_e abweicht, das heisst je stärker die Ligandmolekel zur Anpassung der Kavität an das aufzunehmende Kation deformiert werden muss⁹⁾.

Die Erfassung von zuverlässigen ΔG_D -Werten als Funktion des Ionenradius (Hohlraumradius) ist jedoch ausserordentlich aufwendig, da dazu eine vollständige Konformationsanalyse des im allgemeinen recht umfangreichen Ligandsystems erforderlich ist. Um dennoch die Abhängigkeit der Kationenselektivität von sterischen Wechselwirkungen im Liganden illustrieren zu können, wurde der Term ΔG_D mit Hilfe des *Hooke'schen* Gesetzes abgeschätzt. Fig. 14 zeigt, dass Liganden mit gleicher

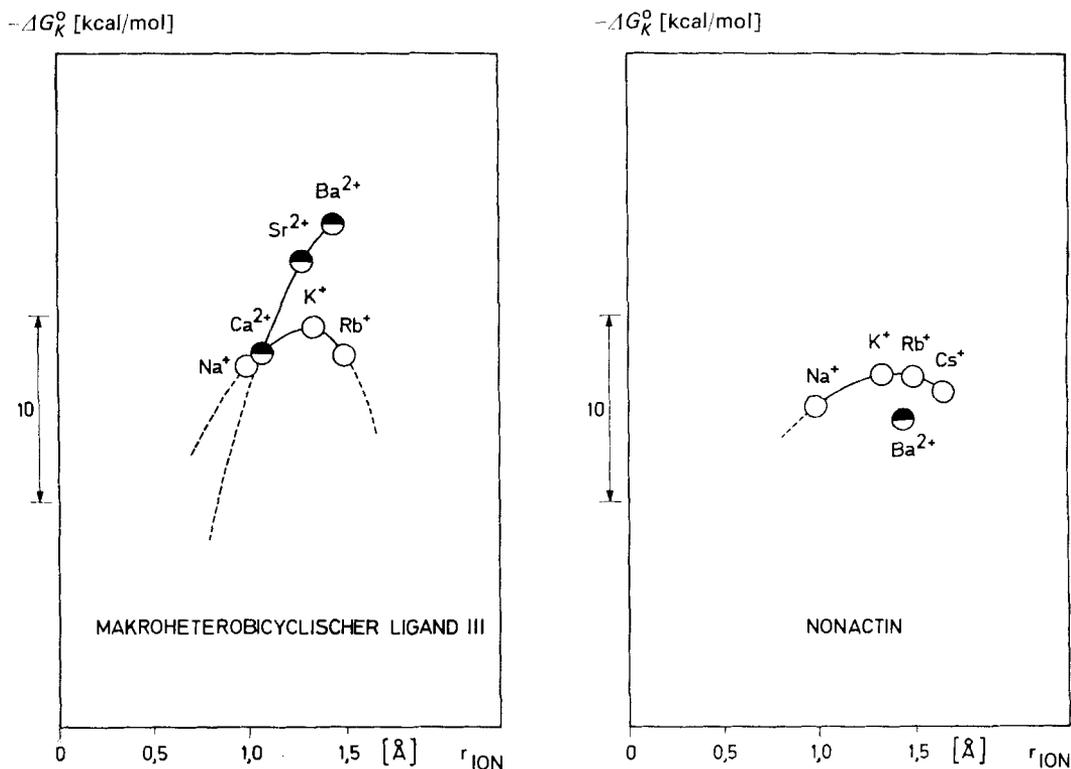


Fig. 15. Experimentell ermittelte Ionenselektivitäten (Tab. 2, Tab. 5 [32])

⁸⁾ Der Radius des selektionierten Kations (Minimum von ΔG_K^0) könnte vom Radius des Gleichgewichtshohlraums eines Liganden (Minimum von ΔG_D) abweichen, wenn neben ΔG_D die Beiträge ΔE bzw. ΔG_B in (1) und (4) deutlich verschieden wären und sie somit die Radienabhängigkeit von ΔG_K^0 massgebend beeinflussten. Dies wäre erfüllt, falls Solvensmolekeln und Ligandgruppen vor und nach der Komplexbildung sehr ungleich an das Kation gebunden wären. Die Verwendbarkeit eines Ligandsystems als Träger bedingt jedoch, dass die Komplexbildung eines Kations hinreichend reversibel ist (vgl. 4.2).

⁹⁾ Berechnungen sowie Röntgen-Strukturanalysen verschiedener Träger-Komplexe (Tab. 1) zeigen, dass falls $r_{\text{ION}} > r_m$ ein direkter Kontakt zwischen Ion und Ligandatomen eine optimale Komplexstabilität gewährleistet.

Tabelle 6. Gemessene und berechnete Selektivitätssequenzen

Makroheterobicyclische Verbindung III

Gemessene Sequenz (Tab. 5 [32] und Fig. 15):

$Ba^{2+} > Sr^{2+} > K^+ > Ca^{2+} \sim Rb^+ \gtrsim Na^+ > Li^+, Cs^+, Mg^{2+}$ (in Wasser)

Für einen entsprechenden Modellliganden berechnete Sequenz (Fig. 16):

$Ba^{2+} > Sr^{2+} > Ca^{2+} > K^+ > Rb^+ > Cs^+ > Na^+ > Li^+ > Mg^{2+}$ (in Wasser)

Nonactin

Gemessene Sequenz (Tab. 2 und Fig. 15):

$K^+ \gtrsim Rb^+ > Cs^+ > Na^+ > Ba^{2+}$ (in Methanol)

Für einen entsprechenden Modellliganden berechnete Sequenz (Fig. 17):

$K^+ \sim Rb^+ > Cs^+ > Na^+ > Sr^{2+} \sim Ba^{2+} > Ca^{2+} > Li^+ > Mg^{2+}$ (in Wasser)

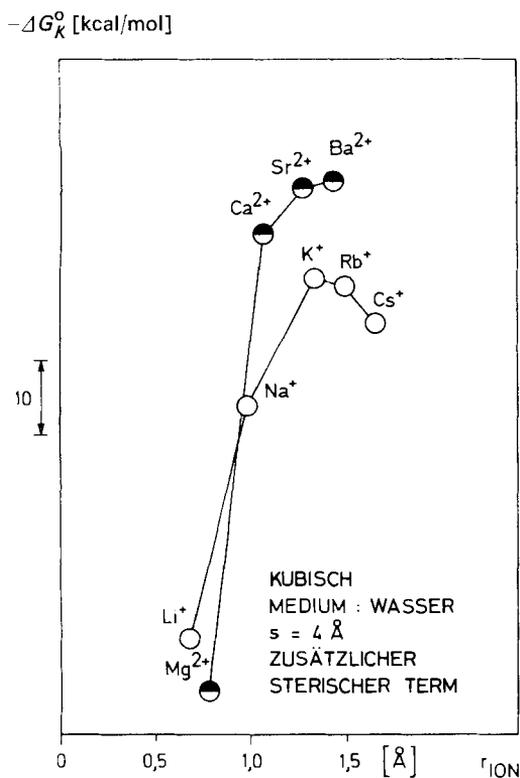


Fig. 16. Berechnete Ionenselektivitäten für einen dem makroheterobicyclischen Liganden III (Tab. 5 [32]) entsprechenden Liganden (Medium: Wasser)

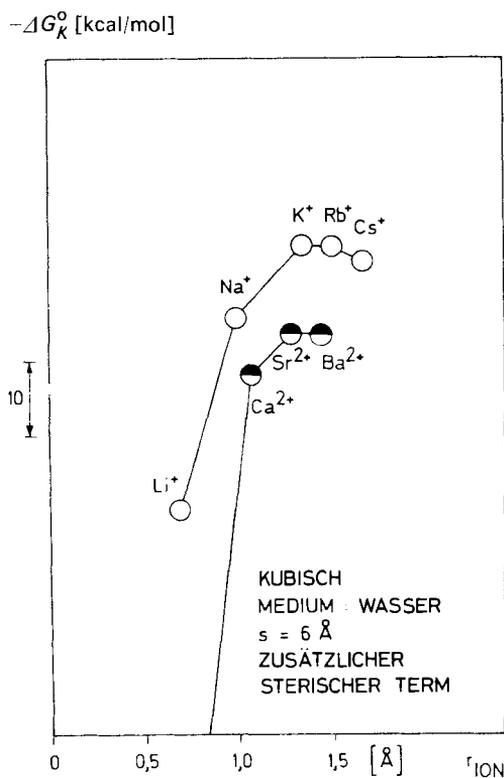


Fig. 17. Berechnete Ionenselektivitäten für einen den Makrotetroliden entsprechenden Liganden (Medium: Wasser)

Koordinationszahl auf Grund unterschiedlicher sterischer Wechselwirkungen ohne weiteres Kationen verschiedener Grösse bevorzugen können. Die Tatsache, dass die Antibiotica Antamanid und Valinomycin trotz gleicher Koordinationssphäre nicht

das gleiche Kation spezifisch komplexieren, dürfte auf Unterschiede im Gleichgewichtshohlraum zurückzuführen sein. Bedingt durch die Schwierigkeit in der genauen Voraussage der Grösse der Gleichgewichtshohlräume für einen bestimmten Liganden ist aber die gezielte Masskonfektion von Trägern zur Zeit zwar denkbar, aber noch problematisch.

Es ist einleuchtend, dass im Falle von bicyclischen Liganden jede Veränderung des vorgebildeten Hohlräume mit beachtlichen Energieänderungen verbunden ist, während monocyclische oder offenkettige Verbindungen diesbezüglich bedeutend beweglicher sind. Aus diesem Grund zeigt denn auch der makroheterobicyclische Ligand III eine gegenüber Na^+ und Cs^+ höhere K^+ -Selektivität als der cyclische Träger Nonactin (vgl. Fig. 15 sowie Tab. 2 und 5). Damit eine optimale Selektionierung einzelner Ionen gewährleistet ist, sollten demnach die Koordinationsstellen des Liganden in der im Komplex vorliegenden Konformation möglichst starr miteinander verknüpft sein. Tatsächlich liegen in den Komplexen von mehreren Träger-Antibiotica, wie Valinomycin [38] [48], Antamanid [25], Monensin und Nigericin [11], Wasserstoffbrücken vor, welche die Fixierung der koordinierenden Atome um den Gleichgewichtshohlraum verstärken.

3.6. *Vergleich von berechneten und gemessenen Ionenselektivitäten.* Die zur Diskussion stehenden Modellberechnungen [41] erlauben einerseits, die Ursachen der Ionenselektivität von Liganden in ihren Grundzügen zu rationalisieren. Sie können andererseits trotz den zahlreichen rechnerischen Approximationen und den Unsicherheiten in der Parameterwahl auch zur Abschätzung von Selektivitätssequenzen herangezogen werden, welche erstaunlich gut mit den beobachteten Sequenzen übereinstimmen (vgl. Tab. 6 und Fig. 15–17). Allerdings lassen sich kaum absolute ΔG_L^0 - beziehungsweise ΔG_K^0 -Werte berechnen, da die Beträge der Terme ΔG_C , ΔG_M , ΔG_{ST} , ΔG_V und ΔG_S in (4) im allgemeinen nicht bekannt sind. Diese Beiträge sind jedoch unabhängig von der Ladung und vom Radius des komplexierten Kations und somit für ein gegebenes System von Ligand und dielektrischem Medium konstant¹⁰⁾. Die Summe C dieser konstanten Beiträge lässt sich bestimmen, indem berechnete gegen gemessene ΔG_L^0 -Werte aufgetragen werden. So ergibt denn auch eine solche Gegenüberstellung von berechneten und experimentellen ΔG_L^0 -Werten für den makroheterobicyclischen Liganden III in Wasser bei identischen Skalen für Abszisse und Ordinate eine ausgezeichnete lineare Korrelation der Steigung 1 für $C = 48 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Fig. 18).

3.7. *Einfluss des dielektrischen Mediums (Membranlösungsmittel).* Die Tab. 2 und 5 enthalten vorwiegend Bildungskonstanten, die für Träger und Modellverbindungen in Wasser beziehungsweise wasserähnlichen Lösungsmitteln gemessen wurden. Die für diese Lösungsmittel zutreffenden Selektivitätssequenzen von Liganden sind aber keinesfalls uneingeschränkt für das ionenselektive Verhalten in Lipidmembranen gültig. Vielmehr ist zu untersuchen, inwieweit die Stabilität eines gegebenen Komplexes vom Medium abhängt, in welches dieser eingebettet ist.

Die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen einem positiv geladenen Komplex und einem Membranlösungsmittel werden in den vorliegenden Modellberech-

¹⁰⁾ Es darf angenommen werden, dass Hydrat- und Träger-Komplex eines Kations das Lösungsmittelvolumen in gleichem Masse beeinflussen. Eine Methode zur Abschätzung von ΔG_V -Werten im Falle der Hydratation ist in [41] beschrieben.

nungen durch den Term ΔG_B ((4), [41]) erfasst. Dieser Beitrag fällt nun um so negativer aus, je höher die Dielektrizitätskonstante ϵ des Membranlösungsmittels ist, das heisst je stärker dieses Lösungsmittel mit dem vom Komplex-Ion ausgehenden elektrischen Feld in Wechselwirkung tritt. Da der Betrag von ΔG_B aber dem Quadrat

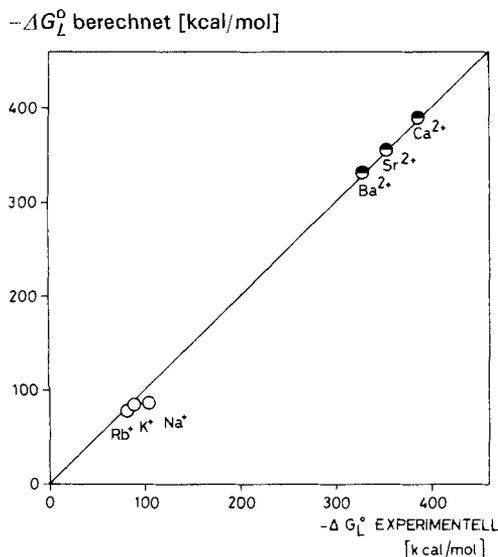


Fig. 18. Gegenüberstellung von berechneten und experimentellen freien Enthalpien der Wechselwirkung des makroheterobicyclischen Liganden III mit Kationen in Wasser

der Ladung eines Komplexes proportional ist, wirkt sich eine Verringerung von ϵ auf die Stabilität von mehrfach geladenen Komplexen besonders ungünstig aus. Die berechneten Funktionen der Fig. 19 zeigen, dass die dort erfassten Träger bei abnehmender Dielektrizitätskonstante des sie umgebenden Mediums vor allem im Bereich $\epsilon \lesssim 10$ in zunehmendem Masse einwertige Kationen gegenüber mehrwertigen bevorzugen. Ein mehrzähliger Ligand wie z.B. der makroheterobicyclische Ligand III (Tab. 5), der in wässriger Lösung Erdalkali-Ionen mit hoher Selektivität komplexiert, sollte folglich in Lösungsmitteln mit geringer Dielektrizitätskonstante ein vollständig verändertes ionenselektives Verhalten zeigen, indem dort nun Alkali-Ionen den Vorzug haben (vgl. untere Kurve in Fig. 19). Diese Lösungsmittelabhängigkeit der Ionenspezifität der makroheterobicyclischen Verbindung III wird tatsächlich durch verschiedene Beobachtungen bestätigt [50]. Zur Herstellung von Erdalkaliionen-Sensoren sind demnach Membranlösungsmittel mit relativ hoher Dielektrizitätskonstante vorzuziehen [31].

Wesentlich geringer ist der Einfluss des Lösungsmittels in der ligandbedingten Diskriminierung von Kationen von Elementen innerhalb einer Gruppe des Periodensystems. Die Berechnungen zeigen, dass mit abnehmendem ϵ eine zunehmende Bevorzugung grosser Ionen resultiert. Auch diese Tendenz ist in Übereinstimmung mit experimentellen Tatsachen. So soll der Komplex des makroheterobicyclischen Liganden III mit Cs⁺ in Chloroform relativ stabil sein [32] [33], während die Bildungskonstante desselben Komplexes in Wasser zu klein ist, um gemessen werden zu können (Tab. 5).

Bevorzugung von K^+ gegenüber Ba^{2+}

$-\Delta G_K^0(K^+) + \Delta G_K^0(Ba^{2+})$ [kcal/mol]

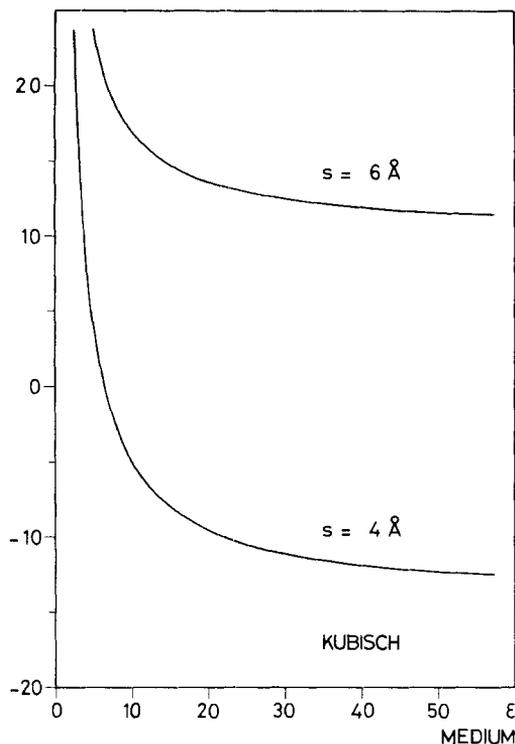


Fig. 19. Bevorzugung von einwertigen gegenüber zweiwertigen Kationen durch einen kubisch koordinierenden Liganden als Funktion der Dielektrizitätskonstante ϵ des Mediums

$-\Delta G_K^0$ [kcal/mol]

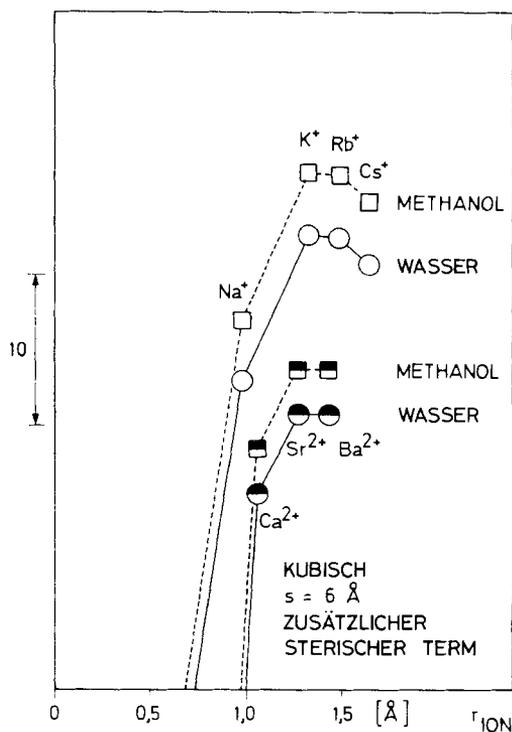


Fig. 20. Berechnete freie Enthalpien für den Transfer von Kationen aus Wasser in einen den Makrotetroliden entsprechenden Liganden im Medium Wasser bzw. Methanol

Entsprechend Fig. 19 ergeben sich aus dem Beitrag ΔG_B lediglich für Lösungsmittel mit geringer Dielektrizitätskonstante drastische Änderungen der Komplexstabilitäten. Tab. 2 zeigt aber, dass auch im Bereich $\epsilon \geq 10$ eine deutliche Lösungsmittelabhängigkeit der Komplexbildungskonstanten festgestellt wird (vgl. auch [32]). Dies dürfte auf den Beitrag ΔG_C zurückzuführen sein, der die Freilegung der Koordinationsstellen durch Aufbrechen der intermolekularen Bindungen zwischen Ligand und Lösungsmittel berücksichtigt. Die freie Enthalpie dieser intermolekularen Bindungen hängt aber unter anderem von der Polarität der Solvensmolekeln und damit auch der Dielektrizitätskonstanten des betreffenden Lösungsmittels ab. Es folgt in Übereinstimmung mit Tab. 2, dass die Bildungskonstante eines gegebenen Komplexes in einem relativ polaren Lösungsmittel ($\epsilon \geq 10$) um so grösser ist, je kleiner ϵ ist. Fig. 20 illustriert die für Makrotetrolide abgeschätzte¹¹⁾ Zunahme der ΔG_K^0 -Werte,

¹¹⁾ Die freie Enthalpie einer intermolekularen Bindung zwischen Ligand und Lösungsmittel wurde abgeschätzt, indem der für die intermolekulare Bindung zwischen zwei Wassermolekeln ermittelte Wert [41] entsprechend der Dipol-Dipol-Wechselwirkung umgerechnet wurde.

welche zu erwarten ist, wenn als Membrankomponente Methanol an Stelle von Wasser verwendet wird. Da der Beitrag ΔG_c nur von Ligand und Lösungsmittel, jedoch nicht vom komplexierten Kation abhängig ist, hat er wohl einen Einfluss auf die Stabilität der Komplexe, nicht aber auf die vom Liganden aufgezeigte Selektivitätssequenz.

3.8. *Einfluss der in der Membran gelösten Anionen.* Damit ein elektrisch neutraler Träger seine Funktion im Ionentransport in lipophilen Membranen ausüben kann, ist eine ausreichende Lipidlöslichkeit der positiv geladenen Komplexe mit Kationen erforderlich. Zur Kompensation der positiven Ladung der Träger-Komplexe müssen mindestens in relativ dicken Membranen, wie sie in Membranelektroden Einsatz finden, auch Anionen in die Membran eingebracht werden. In der Regel werden hydrophile Anionen in der Membran eingesetzt, so dass im wesentlichen der Träger für die Lipidlöslichkeit des aus positiv geladenem Komplex und Anion bestehenden Salzes verantwortlich ist. Damit scheiden bereits einige wertvolle Ligandsysteme, wie z. B. die makroheterobicyclischen Verbindungen der Tab. 5 [32] als Kandidaten für den Bau von ionenspezifischen Sensoren aus, da sie nur ungenügend lipophil sind. Die Verwendung lipophiler Anionen, wie z. B. $(C_6H_5)_4B^-$ [31] sollte es aber gestatten, auch bisher untaugliche Liganden als ionenselektive Komponenten in lipophilen Membranen einzusetzen.

3.9. *Andere Modellverbindungen.* Die bisher diskutierten ionenselektiven Träger-Antibiotica und Modellverbindungen bilden mit Kationen 1:1-Komplexe, indem die Solvathülle der Kationen vollständig durch die koordinierenden Gruppen der mehrzähligen Liganden ersetzt wird. Verschiedene cyclische Polyäther, sogenannte Kronen («Crown»)-Verbindungen, koordinieren Kationen hingegen derart, dass ein Teil der Solvathülle beibehalten wird [26] [33]. Die Stabilität solcher Komplexe hängt somit einerseits vom mehrzähligen Liganden ab, wobei dieser Beitrag im wesentlichen mit Hilfe der aufgezeigten Regeln beurteilt werden kann¹²). Andererseits ist aber in vermehrter Masse ein Einfluss von der Beschaffenheit der Solvensmolekeln oder gar von Anionen, welche die Koordinationssphäre ergänzen, zu erwarten. Im Gegensatz dazu müssten sich cyclische Polyäther mit grosser Anzahl von Ringgliedern ähnlich zu den Antibiotica der Valinomycingruppe verhalten [52].

Gewisse Crown-Verbindungen unterscheiden sich auch insofern von den Träger-Antibiotica der Valinomycingruppe, als sie mit Kationen nicht nur 1:1-Komplexe, sondern auch Komplexe anderer Stöchiometrie bilden [26] [33].

4. Anforderungen an einen elektrisch neutralen Träger, welcher sich als alkali- beziehungsweise erdalkali-ionenselektive Membrankomponente in Flüssigmembranelektroden eignen soll. – 4.1. *Allgemeine Anforderungen an einen Träger.*

a) Eine Träger-Molekel muss aus polaren und unpolaren Gruppierungen zusammengesetzt sein (vgl. Fig. 1–3).

b) Unter den polaren Gruppierungen sollen mehrere Koordinationsstellen, im allgemeinen Sauerstoffzentren, enthalten sein (vgl. 2.2). Die Anzahl dieser Ligandgruppen soll in der Regel zwischen 5 und 8 liegen, 12 aber nicht übersteigen (vgl. 3.2).

¹²) So bevorzugt beispielsweise der cyclische Polyäther Dicyclohexyl-18-crown-6 auf Grund seiner geringen räumlichen Ausdehnung in Wasser Ba^{2+} gegenüber K^+ [51].

c) Im Idealfall sollen alle Kationen mit gleicher Koordinationszahl komplexiert werden (Koordinationsvergewaltigung, vgl. 3.2).

d) Der Träger soll eine relativ stabile Konformation ausbilden können, in der die polaren Ligandgruppen einen zur Aufnahme der Kationen geeigneten Hohlraum umschliessen, während die lipophilen Gruppierungen (Kohlenstoffgerüst) nach aussen gestülpt sind (vgl. Fig. 4–7). Dadurch ist eine hinreichende Stabilität und eine gute Lipidlöslichkeit der Komplexe gewährleistet. Die Lipidlöslichkeit positiv geladener Komplexe kann eventuell durch Verwendung lipophiler Anionen in der Membran verbessert werden (vgl. 3.8).

e) Zur Erzielung einer hohen Selektivität sollen die Ligandgruppen in der im Komplex vorliegenden Konformation möglichst starr um einen Gleichgewichtshohlraum fixiert sein. Diese im wesentlichen durch sterische Wechselwirkungen vorgegebene Fixierung ist um so wirkungsvoller, je weitgehender das Ligandgerüst durch Kohlenstoff- oder Wasserstoffbrücken verknüpft ist. Innerhalb der Kationen von Elementen derselben Gruppe des Periodensystems wird von einem Träger jenes Ion bevorzugt, welches am besten in den vorgegebenen Gleichgewichtshohlraum passt (vgl. 3.5).

f) Im Gegensatz zu e) soll das Ligandsystem jedoch insoweit flexibel sein, dass die Kinetik der Komplexierungsreaktion eines Kations hinreichend schnell, das heisst mit hinreichend niedrigen Aktivierungsbarrieren erfolgen kann. Dies ist nur möglich, wenn die Solvathülle des Kations schrittweise durch die Ligandgruppen substituiert wird [42]. Die Anforderungen e) und f) führen dazu, dass schliesslich ein Kompromiss zwischen hinreichender Selektivität und adäquater Austauschgeschwindigkeit geschlossen werden muss.

g) Die Dimensionen eines Trägers sollen relativ klein sein (vgl. 3.4).

4.2. Spezielle Anforderungen.

h) Ein elektrisch neutraler Li^+ - beziehungsweise Na^+ -spezifischer Träger darf maximal 6 Koordinationsstellen aufweisen (vgl. 3.2).

i) Ein ungeladener Träger, welcher grosse Erdalkali-Ionen selektiv komplexieren soll, muss einerseits bei möglichst geringer Ausdehnung eine relativ hohe Koordinationszahl aufweisen (vgl. 3.2 und 3.4) und andererseits in Lösungsmitteln mit relativ hoher Dielektrizitätskonstante ($\epsilon \geq 10$) eingesetzt werden (vgl. 3.7). Ungeladene Träger mit Mg^{2+} - oder sogar Be^{2+} -Spezifität sind kaum realisierbar (vgl. 3.2).

Die vorliegende Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Z. Štefanac & W. Simon, *Chimia* 20, 436 (1966); *Microchem. J.* 12, 125 (1967).
- [2] C. Moore & B. C. Pressman, *Biochem. biophys. Res. Commun.* 15, 562 (1964); B. C. Pressman, E. J. Harris, W. S. Jagger & J. H. Johnson, *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.* 58, 1949 (1967); H. A. Lardy, S. N. Graven & S. Estrada-O, *Fed. Proc.* 26, 1355 (1967).
- [3] H.-K. Wipf & W. Simon, *Helv.* 53, 1732 (1970).
- [4] H. Brockmann & G. Schmidt-Kastner, *Chem. Ber.* 88, 57 (1955); H. Brockmann, M. Springorum, G. Träxler & I. Höfer, *Naturw.* 50, 689 (1963).
- [5] P. A. Plattner, U. Nager & A. Bolter, *Helv.* 31, 594 (1948).
- [6] W. Keller-Schierlein & H. Gerlach, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 26, 161 (1968).

- [7] *Th. Wieland, G. Lüben, H. Ottenheim, J. Faesel, J. X. de Vries, W. Konz, A. Prox & J. Schmid*, *Angew. Chem.* **80**, 209 (1968).
- [8] *R. L. Hamill, C. E. Higgins, H. E. Boaz & M. Gorman*, *Tetrahedron Letters* **49**, 4255 (1969).
- [9] *R. L. Harned, P. H. Hidy, C. J. Corum & K. L. Jones*, *Proc. Indiana Acad. Sci.* **59**, 38 (1950).
- [10] *M. E. Haney, Jr. & M. M. Hoehn*, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **1967**, 349.
- [11] *W. K. Lutz, F. K. Winkler & J. D. Dunitz*, *Helv.* **54**, 1103 (1971).
- [12] *P. Gachon, A. Kergomard & H. Veschambre*, *Chem. Commun.* **1970**, 1421.
- [13] *J. Berger, A. I. Rachlin, W. E. Scott, L. H. Sternbach & M. W. Goldberg*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5295 (1951).
- [14] *L. A. R. Pioda, H. A. Wachter, R. E. Dohner & W. Simon*, *Helv.* **50**, 1373 (1967).
- [15] *L. A. R. Pioda, H.-K. Wipf & W. Simon*, *Chimia* **22**, 189 (1968).
- [16] *B. T. Kilbourn, J. D. Dunitz, L. A. R. Pioda & W. Simon*, *J. mol. Biol.* **30**, 559 (1967).
- [17] *M. Pinkerton, L. K. Steinrauf & P. Dawkins*, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **35**, 512 (1969).
- [18] *M. Dobler, J. D. Dunitz & J. Krajewski*, *J. mol. Biol.* **42**, 603 (1969).
- [19] *A. Ahtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton & L. Steinrauf*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 5737 (1967).
- [20] *L. K. Steinrauf, M. Pinkerton & J. W. Chamberlin*, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **33**, 29 (1968); *T. Kubota & S. Matsulani*, *J. chem. Soc. (C)* **1970**, 695.
- [21] *M. Alleaume & D. Hickel*, *Chem. Commun.* **1970**, 1422.
- [22] *Suzanne M. Johnson, Jeanni Herrin, Shui Jan Liu & Iain C. Paul*, *Chem. Commun.* **1970**, 72; *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 4428 (1970).
- [23] *Carol A. Maier & Iain C. Paul*, *Chem. Commun.* **1971**, 181.
- [24] *J. F. Blount & J. W. Westley*, *Chem. Commun.* **1971**, 927.
- [25] *V. T. Ivanov, A. I. Miroshnikov, N. D. Abdullaev, L. B. Senyavina, S. F. Arkhipova, N. N. Uvarova, K. Kh. Khalilulina, V. F. Bystrov & Yu. A. Ovchinnikov*, *Biochem. biophysic. Res. Commun.* **42**, 654 (1971).
- [26] *C. J. Pedersen*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 7017 (1967); **92**, 386 (1970); **92**, 391 (1970); *Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. exp. Biol.* **27**, 1305 (1968); *H. K. Frensdorff*, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 600 (1971).
- [27] *R. Schwyzer, Aung Tun-Kyi, M. Caviezel & P. Moser*, *Helv.* **53**, 15 (1970).
- [28] *L. A. R. Pioda & W. Simon*, *Chimia* **23**, 72 (1969); *L. A. R. Pioda, V. Stankova & W. Simon*, *Analyt. Letters* **2(12)**, 665 (1969).
- [29] *E. Eyal & G. A. Rechnitz*, *Analyt. Chemistry* **43**, 1090 (1971).
- [30] *R. P. Scholer & W. Simon*, *Chimia* **24**, 372 (1970).
- [31] *R. J. Levins*, *Analyt. Chemistry* **43**, 1045 (1971).
- [32] *J. M. Lehn & J. P. Sauvage*, *Chem. Commun.* **1971**, 440.
- [33] *M. R. Truter & C. J. Pedersen*, *Endeavour*, in Vorbereitung.
- [34] *W. E. Morf & W. Simon*, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [35] *Ch. Züst & W. Simon*, *Helv.*, in Vorbereitung; *Ch. Züst*, *Diss. ETHZ, Zürich* 1972.
- [36] *H.-K. Wipf, L. A. R. Pioda, Z. Štefanac & W. Simon*, *Helv.* **51**, 377 (1968).
- [37] *M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, I. I. Mikhaleva, A. V. Evstratov & G. G. Malenkov*, *Biochem. biophysic. Res. Commun.* **29**, 834 (1967).
- [38] *M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, V. K. Antonov, E. I. Vinogradova, A. M. Shkrob, G. G. Malenkov, A. V. Evstratov, I. A. Laine, E. I. Melnik & I. D. Ryadova*, *J. Membrane Biol.* **1**, 402 (1969).
- [39] *Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & I. I. Mikhaleva*, *Tetrahedron Letters* **1971**, 159.
- [40] *W. Simon & W. E. Morf*, *Symposium on Molecular Mechanisms of Antibiotic Action on Protein Biosynthesis and Membranes, Granada/Spain, 1971, D. Vasquez, ed., Springer Verlag, Berlin* 1971; *W. Simon & W. E. Morf*, in «*Membranes, A Series of Advances*», Vol. 2, *G. Eisenman, ed., Marcel Dekker, Inc., New York* 1972.
- [41] *W. E. Morf & W. Simon*, *Helv.* **54**, 794 (1971).
- [42] *H. Diebler, M. Eigen, G. Ilgenfritz, G. Maass & R. Winkler*, *II. I.C.C.C., Haifa*, 1968; *Pure Appl. Chemistry* **20**, 93 (1969); *R. Winkler*, *Diss. Wien-Göttingen*, 1969; *M. Eigen & R. Winkler*, «*The Neurosciences: Second Study Program*», *F. O. Schmitt, ed., The Rockefeller University Press, New York* 1970.

- [43] G. Eisenman, in *op. cit.* in [40].
 [44] R. P. Scholer, Diss. ETHZ, Zürich 1972; J. H. Prestegard & Sunney I. Chan, J. Amer. chem. Soc. **92**, 4440 (1970).
 [45] H. Strehlow, Z. Elektrochem. **56**, 119 (1952).
 [46] W. Simon, NRP Work Session on «Carriers and Specificity in Membranes», MIT, Brookline, Mass., U.S.A., 1969; L. Pauling, «Die Natur der chemischen Bindung», Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1962.
 [47] B. Metz, D. Moras & R. Weiss, Chem. Comm. **1971**, 444.
 [48] E. Grell, Th. Funck & F. Eggers, in *op. cit.* in [40].
 [49] V. T. Ivanov, I. A. Laine, N. D. Abdulaev, L. B. Senyavina, E. M. Popov, Yu. A. Ovchinnikov & M. M. Shemyakin, Biochem. biophys. Res. Commun. **34**, 803 (1969).
 [50] A. V. von Rechenberg, Diss. ETHZ, Zürich, in Vorbereitung.
 [51] R. M. Izatt, D. P. Nelson, J. H. Rytting, B. L. Haymore & J. J. Christensen, J. Amer. chem. Soc. **93**, 1619 (1971).
 [52] M. A. Bush & M. R. Truter, Chem. Commun. **1970**, 1439.

288. Konfigurative Zusammenhänge in der Muscarinreihe; Chiralität des *epi*-, *allo*- und *epiallo*-Muscarins, des Muscarons und *allo*-Muscarons. Zur Biogenese des Muscarins

37. Mitteilung über Muscarin und verwandte Stoffe¹⁾

von H. Bollinger²⁾ und C. H. Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

Herrn Professor Dr. K. Mothes mit allen guten Wünschen gewidmet

(15. IX. 71)

Summary. The chirality of all stereoisomeric muscarines has been determined. (–)-Muscarine chloride was converted to (+)-normuscarine, which in turn was oxidized to (+)-normuscarone. Epimerisation by acid catalysis of the latter gave a mixture of the C(2)-epimers, namely (+)-normuscarone and (–)-*allo*-normuscarone. From these were prepared by reduction with LiAlH₄ optically active stereoisomeric noralcohols. The natural stereoisomeric muscarines so far isolated are: (+)-(2*S*, 3*R*, 5*S*)-muscarine, (–)-(2*S*, 3*R*, 5*R*)-*allo*-muscarine and (+)-(2*S*, 3*S*, 5*S*)-*epi*-muscarine. Identical chirality appears only at C(2). This fact has to be taken into consideration for further speculations about the biogenesis of muscarines.

Optically active muscarone and normuscarone exhibit a strong *Cotton effect* at 300 nm, which is interpreted in terms of absolute configuration by analogy to optically active substituted cyclopentanones. Optically active *allo*-normuscarone exhibits a very weak *Cotton effect* only, presumably because of predominant pseudo-rotation.

The relative stability of the stereoisomeric norketones has been determined. Normuscarone (*cis*-2,5) is by 0,39 kcal/mol more stable than *allo*-normuscarone (*trans*-2,5).

1. Einleitung. – Bisher ist erst die Chiralität des (+)- und des (–)-Muscarins durch chemische Verknüpfung mit L- bzw. D-Glucosamin und 2-Desoxy-D-ribose festgelegt³⁾ [2] [3] [4]. Seit wir nachweisen konnten, dass alle stereomeren Muscarine in der Natur vorkommen [5] [6] und zudem (–)-*allo*-Muscarin aus *Amanita muscaria*

¹⁾ 36. Mitteilung s. [1].

²⁾ Aus der Diplomarbeit (1970) und der geplanten Dissertation von Heinrich Bollinger.

³⁾ Betr. Muscaron, s. Abschnitt 4.