

## 259. Neutraler Ionophor für Flüssigmembranelektroden mit hoher Selektivität für Natrium- gegenüber Kalium-Ionen

von Marc Guggi, Michael Oehme, Ernö Pretsch und Wilhelm Simon

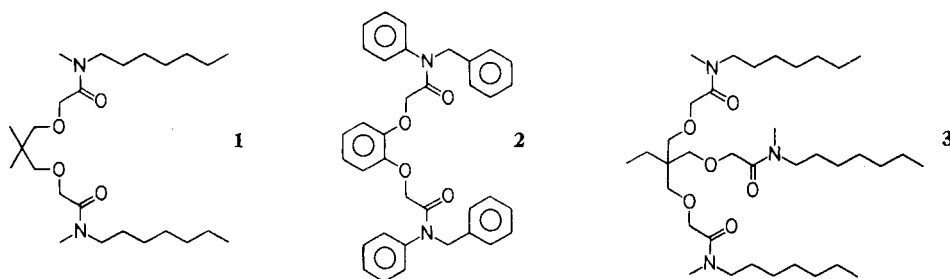
Laboratorium für Organische Chemie  
Eidgenössische Technische Hochschule, 8092 Zürich,  
Universitätsstrasse 16

(24. VIII. 76)

**Neutral Ionophore for Liquid Membrane Electrodes of High Selectivity for Sodium Over Potassium Ions.** – *Summary.* The preparation of a neutral ion carrier suitable as a component for liquid membrane electrodes is described. These sensors may be used for the potentiometric determination of sodium ion activities with a discrimination of potassium ions by a factor of up to 250.

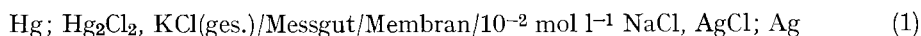
Gewisse Vertreter der 3,7-Dioxaazelaissäure- bzw. 3,6-Dioxaakorsäurediamide (vgl. **1** und **2** im Schema) [1] komplexieren Alkali- und Erdalkalitionen mit beacht-

Schema



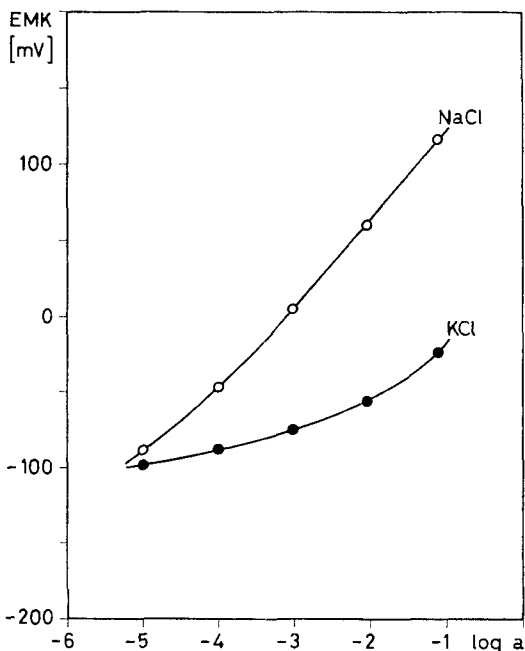
licher Selektivität, sind als Ionophore befähigt, diese Ionen durch lipophile Membranen zu transportieren [2] und eignen sich zur Herstellung von Flüssigmembranelektroden für die potentiometrische Erfassung solcher Ionen [1] [3]. Obwohl Glaselektroden zur Messung von Natriumionenaktivitäten mit einer Diskriminierung von  $K^+$  um einen Faktor von etwa  $10^3$  zur Verfügung stehen [3] [4], sind Flüssigmembranelektroden im Hinblick auf eine Miniaturisierung [5] und für *in vivo* Studien eindeutig vorzuziehen [6]. Die bis anhin erreichte  $Na^+/K^+$ -Selektivität von etwa 2–5 (Ligand **2**) [1] [5] reicht zwar knapp aus, um  $Na^+$  in Blutseren unter physiologischen Bedingungen zu bestimmen, doch ist sie für intracelluläre Studien ungenügend [5]. Wir berichten hier über die Darstellung und Charakterisierung eines Ionophors für  $Na^+$  mit wesentlich erhöhter Diskriminierung von  $K^+$ .

Der Ligand **1** bildet in Äthanol mit Alkaliionen (1:1)-Komplexe [7] und zeigt die Selektivitätssequenz  $Li^+ > Na^+ > K^+$  [5] [7]. Es war demnach naheliegend, durch Einführung weiterer Sauerstoffatome in die Molekel die zur Koordination von Alkaliionen vermutlich optimale Anzahl von 6 Ligandsauerstoffatomen [8] im Ionophor zur Verfügung zu stellen (Ligand **3**, vgl. auch [9]). Das ionenselektive Verhalten dieser Verbindung in Membranen wurde durch potentiometrische Studien an der Messkette



überprüft (vgl. exper. Teil). Mit wässrigen NaCl-Lösungen als Messgut ergab sich im Bereiche von  $10^{-1}$  bis  $10^{-3}$  mol  $l^{-1}$  eine Steilheit der Elektrodenfunktion von  $58,3 \pm 0,9$  mV (theoretisch: 59,16 mV,  $25^\circ$ ), im Bereiche  $10^{-1}$  bis  $10^{-4}$  mol  $l^{-1}$  eine solche von  $56,2 \pm 1,2$  mV. Solche Elektrodenfunktionen sind in der Figur für  $Na^+$  und  $K^+$  und eine Flüssigmembranelektrode mit einem Schaftdurchmesser von 1,5 mm wiedergegeben. Selektivitätsfaktoren  $K_{NaM}^{Pot}$ , welche die Bevorzugung des Ions M gegenüber  $Na^+$  durch die Membran charakterisieren, sind an wässrigen Lösungen der Chloride ( $0,1$  mol  $l^{-1}$ ) nach früheren Angaben ermittelt worden [10]. Diese Werte sind in der Tabelle für Membrane mit Ligand **3** als ionenselektive Komponente jenen von Glaselektroden [11] und der früher beschriebenen Flüssigmembranelektrode [5] (Ligand **2**) gegenübergestellt. Erwartungsgemäss werden durch die Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten ( $\epsilon$ ) des Membranlösungsmittels (*o*-Nitrophenyloctyläther (*o*-NPOE):  $\epsilon \approx 24$ ; Dibutylsebazat (DBS):  $\epsilon \approx 4$ ) doppelt geladene Ionen gegenüber den einfach geladenen gleicher Grösse vermehrt bevorzugt [12]. Obwohl demnach durch die Wahl von *o*-NPOE die Diskriminierung von  $Ca^{2+}$  gegenüber  $Na^+$  sinkt, ist dieses Lösungsmittel im Hinblick auf eine hohe  $Na^+/K^+$ -Selektivität vorzuziehen (vgl. Tabelle, Kolonnen 2 und 3). Damit lässt sich eine Bevorzugung von  $Na^+$  gegenüber  $K^+$  von etwa 250 erreichen, die vergleichbar mit jener von Glaselektroden ist (vgl. Tabelle, Kolonne 5) und selbst für intrazelluläre Messungen ausreicht [5] [13]. Wasserstoffionen werden im Gegensatz zu der Glaselektrode von dieser Flüssigmembranelektrode diskriminiert (Tabelle), so dass für letztere kaum eine Pufferung des Messguts notwendig wird. Die bescheidene Bevorzugung von  $Li^+$  wird im allgemeinen kaum stören.

Durch den Einbau des Liganden **3** in eine Polyvinylchlorid-Matrix mit *o*-NPOE oder DBS als Weichmacher ergeben sich Membranen mit einer Lebensdauer – im



EMK der Messkette (1) als Funktion der Aktivität *a* der wässrigen Messlösungen an NaCl bzw. KCl ( $25^\circ$ ). Kathodenelektrode mit Schaftdurchmesser von 1,5 mm.

Selektivitätsfaktoren  $K_{NaM}^{Pot}$  für verschiedene Membranelektroden

Ion M	Flüssigmembranen (Polyvinylchlorid-Matrix)			Glasmembran
	<b>3</b> in <i>o</i> -NPOE	<b>3</b> in DBS	<b>2</b> in DBS [5]	NAS <sub>11-18</sub> [11]
Li <sup>+</sup>	2,8	3,3	$3,3 \cdot 10^{-2}$	$\sim 10^{-3}$
Na <sup>+</sup>	1	1	1	1
K <sup>+</sup>	$4,4 \cdot 10^{-3}$	$3,4 \cdot 10^{-2}$	$4,6 \cdot 10^{-1}$	$\sim 10^{-3}$
Rb <sup>+</sup>	$3,6 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-2}$	$1,8 \cdot 10^{-1}$	$\sim 5 \cdot 10^{-5}$
Cs <sup>+</sup>	$2,9 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$	$8,0 \cdot 10^{-2}$	$\sim 10^{-3}$
Mg <sup>2+</sup>	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$\sim 5 \cdot 10^{-5}$
Ca <sup>2+</sup>	$2,9 \cdot 10^{-1}$	$3,8 \cdot 10^{-2}$	$1,4 \cdot 10^{-3}$	
Sr <sup>2+</sup>	$9,1 \cdot 10^{-2}$	$9,2 \cdot 10^{-3}$	$6,3 \cdot 10^{-3}$	
Ba <sup>2+</sup>	$4,4 \cdot 10^{-2}$	$4,3 \cdot 10^{-3}$	$4,5 \cdot 10^{-3}$	
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	$2,0 \cdot 10^{-1}$	1,3	$5,0 \cdot 10^{-1}$	10 <sup>3</sup>
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	$5,1 \cdot 10^{-3}$	$4,1 \cdot 10^{-2}$	$1,6 \cdot 10^{-1}$	

analytischen Einsatz – von über drei Monaten. Ihre Ansprechgeschwindigkeit ist mit anderen Elektroden, die auf neutralen Carriern beruhen, vergleichbar [14].

### Experimenteller Teil

**1. Membranen.** – Ligand (1 mg), Polyvinylchlorid (*ca.* 60 mg, SDP hochmolekular, *Lonza AG*, Visp) und Weichmacher (*ca.* 110 mg, Dibutylsebazat (*Fluka AG*, Buchs) bzw. *o*-Nitrophenyl-octyläther (hergestellt nach [15])) wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und in einen auf einer Glasplatte ruhenden Glasring (23 mm Durchmesser) eingegossen. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels resultierten etwa 0,2 mm dicke Membranen, aus denen mittels eines Korkbohrers Scheiben von 7 bzw. 1,5 mm Durchmesser ausgestanzt wurden.

**2. Messkette.** – Sie bestand aus einer Referenzelektrode *Philips* R44/2-SD/1 und Elektrodenkörpern *Philips* IS-560, in welche die Flüssigmembranen (7 mm Durchmesser) eingespannt wurden. Für die Ermittlung der Elektrodenfunktionen (Figur) wurden die Membranen von 1,5 mm Durchmesser mittels Tetrahydrofuran auf PVC-Rohre (100 mm Länge) des gleichen Aussendurchmessers aufgeklebt. Das Innenableitsystem war identisch mit jenem der Typen *Philips* IS-560 (vgl. (1)).

**3. Potentiometrische Messungen.** – Sie erfolgten entsprechend früheren Angaben [16] bei 25° mit einer Standardabweichung einer Einzelbestimmung von  $\leq 0,1$  mV. Für die Abschätzung der Aktivitäten der wässrigen Salzlösungen vgl. [12].

**4. Herstellung von Ligand 3.** – *Allgemeines.* Elementaranalysen: ausgeführt in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: *W. Manser*). IR.-Spektren: wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer Typ Infracord 157G in CCl<sub>4</sub> aufgenommen. <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren: aufgenommen mit einem Gerät *Hitachi Perkin-Elmer* R-24 (60 MHz). Die Lage der Signale ist jeweils in  $\delta$  (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben. Abkürzungen: *s* (Singulett), *t* (Triplet), *q* (Quadruplett), *br.* (breites, undeutlich strukturiertes Signal). Die relative Intensität und die Zuordnung sind in Klammern angegeben. Massenspektren (MS): aufgenommen auf einem Gerät *Hitachi Perkin-Elmer* RMU-6M im Laboratorium von Prof. Dr. *J. Seibl*. Die wichtigsten Ionen sind als *m/e*-Werte mit ihren relativen Intensitäten (in % vom Basispektr.) in Klammern angegeben.

*1,1,1-Tris(3'-Äthoxycarbonyl-2'-oxapropyl)-propan.* Zu 2 g (14,9 mmol) 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)-propan (*Fluka, purum*) in trockenem Methylenchlorid und 10 Tropfen Bortrifluor-äthylätherat als Katalysator wurden 5,104 g (44,7 mmol) Diazoessigsäureäthylester (*Merck*, zur Synthese) getropft, 2 Std. bei RT., 2 weitere Std. bei 40° gerührt und danach i.RV. eingedampft. Es entstanden 5,59 g (95%) eines hellgelben Öles. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (*t*, 3H, 3H–C(3)); 1,25 (*t*, 9H, 3CH<sub>3</sub>–CH<sub>2</sub>–O); 1,35 (*q*, 2H, 2H–C(2)); 3,50 (*s*, 6H, 3C–CH<sub>2</sub>O–); 4,10 (*s*, 6H, 3 × 2H–C(3')); 4,25 (*q*, 6H, 3 × 2H–C(1'))

1,1,1-Tris(3'-carboxy-2'-oxapropyl)-propan. 4 g (10,2 mmol) 1,1,1-Tris(3'-äthoxycarbonyl-2'-oxapropyl)-propan wurden mit 5,7 g (101,79 mmol) Kaliumhydroxid in Methanol/Wasser 2:1 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde Methanol i. RV. entfernt, die Lösung mit Salzsäure angesäuert (pH 1) und zur Trockene eingedampft. Das Produkt, 2,8 g (90%) 1,1,1-Tris(3'-carboxy-2'-oxapropyl)-propan, wurde aus dem Rückstand eluiert (3 × 30 ml Aceton). – <sup>1</sup>H-NMR. (CD<sub>3</sub>OD): 0,9 (t, 3 H, 3H—C(3)); 1,35 (q, 2 H, 2H—C(2)); 3,45 (s, 6 H, 3 × 2H—C(1')); 4,05 (s, 6 H, 3 × 2H—C(3')).

1,1,1-Tris[1'-(2'-oxa-4'-oxo-5'-aza-5'-methyl)-dodecanyl]propan (3). 1 g (3,24 mmol) obiger Säure wurden mit 2,6 g (20,4 mmol) Oxalylehlorid und 10 Tropfen N,N-Dimethylformamid in Benzol 24 Std. bei RT. gerührt. Anschliessend wurde die Lösung eingedampft, das Produkt in Benzol aufgenommen, zu einer Lösung von 1,3 g (10,08 mmol) Heptylmethylamin und 10 ml Triäthylamin in 50 ml Benzol getropft und 24 Std. gerührt. Danach wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 1,9 g (100%: 1,77 g). Davon wurden 200 mg an einer *Merck*-PSC-Fertigplatte Kieselgel F<sub>254</sub> mit Chloroform/Aceton 1:1 als Laufmittel gereinigt (Ausbeute 50%). Eine weitere Reinigung (50 mg) erfolgte durch Hochdruck-Flüssigchromatographie. Dabei wurde eine mit Octadecyltrichlorsilan modifizierte Säule [17] (*Merckosorb* SI 100, 10 μm) verwendet. Die Ausbeute an 1,1,1-Tris[1'-(2'-oxa-4'-oxo-5'-aza-5'-methyl)-dodecanyl]propan betrug 29 mg (58%). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 1650 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (br. t, 12 H, 3H—C(3)); 1,3 (br., 32 H, 16 —CH<sub>2</sub>—); 2,95 und 3,05 (2s, 9H, CH<sub>3</sub>N); 3,35 (br., 6H, —CH<sub>2</sub>N—); 3,50 (s, 6H, 3 × 2H—C(1')); 4,15 (s, 6H, 3 × 2H—C(3')). – MS.: 641 (M<sup>+</sup>, 6,3), 471 (77), 316 (5), 286 (21), 254 (10), 200 (36), 188 (20), 186 (18), 170 (17), 156 (15), 149 (21), 129 (23), 128 (93), 57 (69), 44 (100).

C<sub>36</sub>H<sub>71</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (641,97) Ber. C 67,37 H 11,14 N 6,55% Gef. C 67,10 H 11,15 N 6,56%

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Simon, E. Pretsch, D. Ammann, W. E. Morf, M. Güggi, R. Bissig & M. Kessler*, *Pure appl. Chem.* **44**, 613 (1975).
- [2] *W. E. Morf, P. Wuhrmann & W. Simon*, *Analyt. Chemistry* **48**, 1031 (1976).
- [3] *J. Koryta*, *Ion-Selective Electrodes*, Cambridge University Press, Cambridge, London, New York, Melbourne 1975.
- [4] *G. Eisenman* (Ed.), *Glass Electrodes for Hydrogen and Other Cations*, M. Dekker, Inc., New York 1967.
- [5] *D. Ammann, R. Bissig, Z. Cimerman, U. Fiedler, M. Güggi, W. E. Morf, M. Oehme, H. Osswald, E. Pretsch & W. Simon*, in *M. Kessler, L. C. Clark, Jr., D. W. Lübbers, I. A. Silver, W. Simon* (Eds.), *Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine*, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1976.
- [6] *O. H. LeBlanc, jr., J. F. Brown, jr., J. F. Klebe, L. W. Niedrach, G. M. J. Slusarczuk & W. H. Stoddard, jr.*, *J. appl. Physiology* **40**, 644 (1976).
- [7] *N. N. L. Kirsch*, Diss. ETHZ (1976).
- [8] *Structure and Bonding* **16**, *J. D. Dunitz, P. Hemmerich, J. A. Ibers, C. K. Jørgensen, J. B. Neilands, D. Reinen, R. J. P. Williams* (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973.
- [9] *F. Vögtle & E. Weber*, *Angew. Chem.* **86**, 896 (1974).
- [10] *M. Oehme & W. Simon*, *Analyt. chim. Acta* **84**, im Druck (1976).
- [11] *K. Cammann*, *Das Arbeiten mit ionenselektiven Elektroden*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973.
- [12] *D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz & L. Weiss*, *Helv.* **58**, 1535 (1975).
- [13] *Wissenschaftliche Tabellen, Ciba-Geigy AG* Basel, 7. Auflage (1971).
- [14] *W. E. Morf, E. Lindner & W. Simon*, *Analyt. Chemistry* **47**, 1596 (1975).
- [15] *Organic Syntheses Collect. Vol. III*, John Wiley & Sons Inc., New York 1955, p. 140.
- [16] *D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon*, *Analyt. Letters* **7**, 23 (1974).
- [17] *K. Schellenberg*, Diss. ETHZ (in Vorbereitung).