

151. Einfluss der Lipophilie von 3,6-Dioxaoktorsäurediamiden auf ihr Verhalten als Ionophore

von René Bissig, Urs Oesch, Ernö Pretsch, Werner E. Morf und Wilhelm Simon

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

(28.III.78)

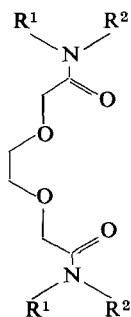
Influence of the lipophilicity of 3,6-dioxaoctanedioic diamides on their ion carrier properties

Summary

A series of lipophilic 3,6-dioxaoctanedioic diamides (potential ionophores for Ca^{2+}) have been prepared. With increasing lipophilicity the ionophoric behavior of these ligands vanishes. This loss is shown to be due to kinetic limitations in the exchange reactions between aqueous phase and membrane phase.

1. Einleitung. - Verbindungen vom Typ **1-6** (*Schema*) sind grundsätzlich befähigt, in Flüssigmembranen Kationenpermeabilität zu erzeugen [1-6]. Aufgrund theoretischer Modellbetrachtungen [3-6] wurde der acyclische Ligand **6** im Hinblick auf seine Verwendung in ionenselektiven Elektroden mit einer Bevorzugung von Ca^{2+} -Ionen gegenüber Alkali-Ionen und anderen Erdalkali-Ionen hergestellt [7]. Dieser Ionophor enthält sechs potentielle Koordinationsstellen. ^{13}C -Kernresonanzexperimente an Systemen mit diesem Liganden [8-10] zeigten jedoch, dass die beiden endständigen Esterfunktionen Ca^{2+} nicht koordinieren und somit die ursprünglich erwartete 6-Koordination in einem (1:1)-Komplex nicht auftritt. Mit ähnlichen Liganden konnte in der Membranphase eine (1:2)-Kation/Ligand-Stöchiometrie nachgewiesen werden [11]. Das elektromotorische Verhalten von

Schema



- 1 $\text{R}^1 = \text{R}^2: (\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$
- 2 $\text{R}^1 = \text{R}^2: (\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$
- 3 $\text{R}^1 = \text{R}^2: (\text{CH}_2)_{10}\text{-CH}_3$
- 4 $\text{R}^1 = \text{R}^2: (\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$
- 5 $\text{R}^1: \text{CH}_3, \text{R}^2: (\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$
- 6 $\text{R}^1: \text{CH}_3, \text{R}^2: (\text{CH}_2)_{10}\text{-COOC}_2\text{H}_5$

Membranen mit dem Liganden **5**, bei dem die Esterfunktionen fehlen, war denn auch nicht signifikant von demjenigen des Liganden **6** verschieden [12]. Daraus muss geschlossen werden, dass die relative Lage der vier O-Atome in **5** für die grosse beobachtete Ca^{2+} -Selektivität ausschlaggebend ist. Da grundsätzlich Ionophore möglichst hoher Lipophilie für Meßsysteme grosser Lebensdauer von Vorteil sind, drängte sich eine Abklärung des Einflusses der Länge der Seitenketten R^1 und R^2 auf.

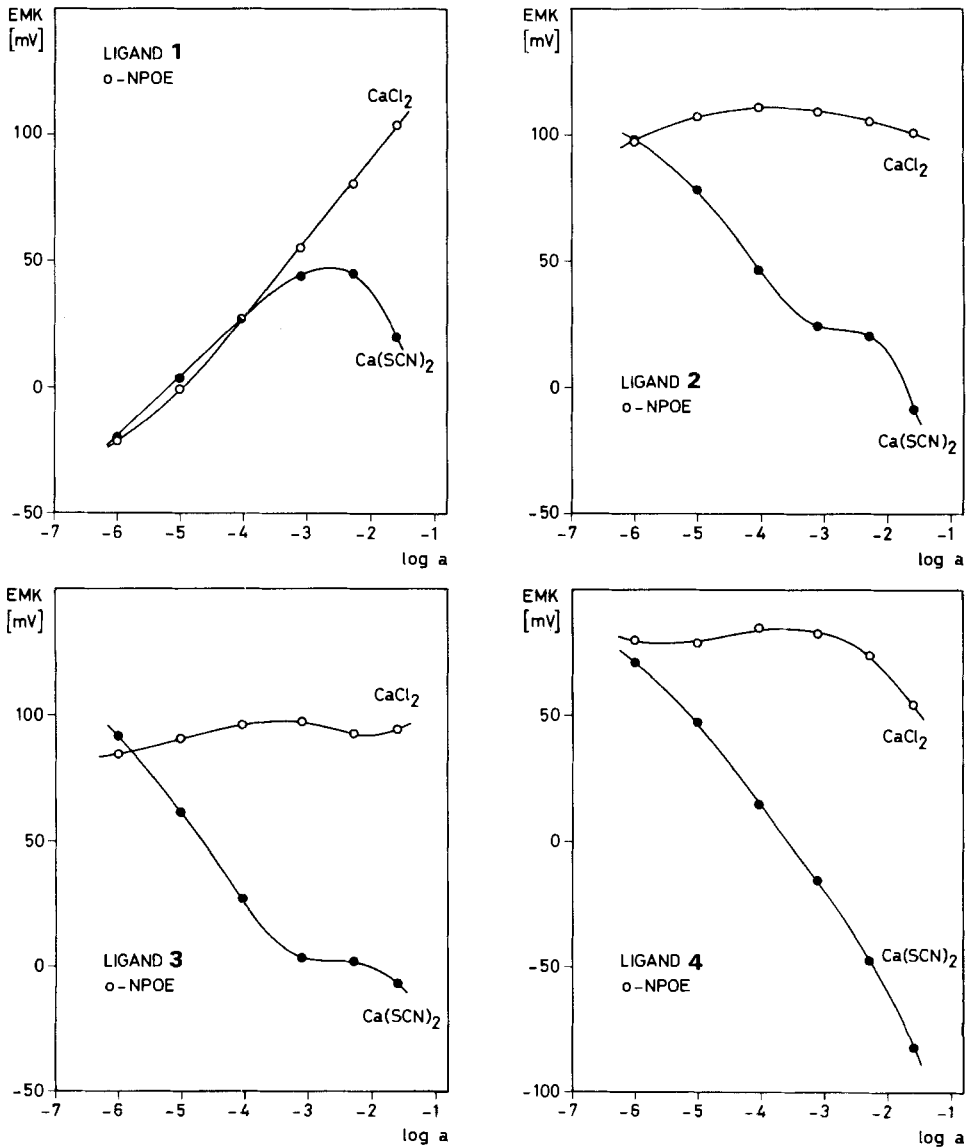


Fig. 1. Elektrodenfunktionen von Membranen mit den Liganden 1-4 mit CaCl_2 bzw. $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ im Messgut

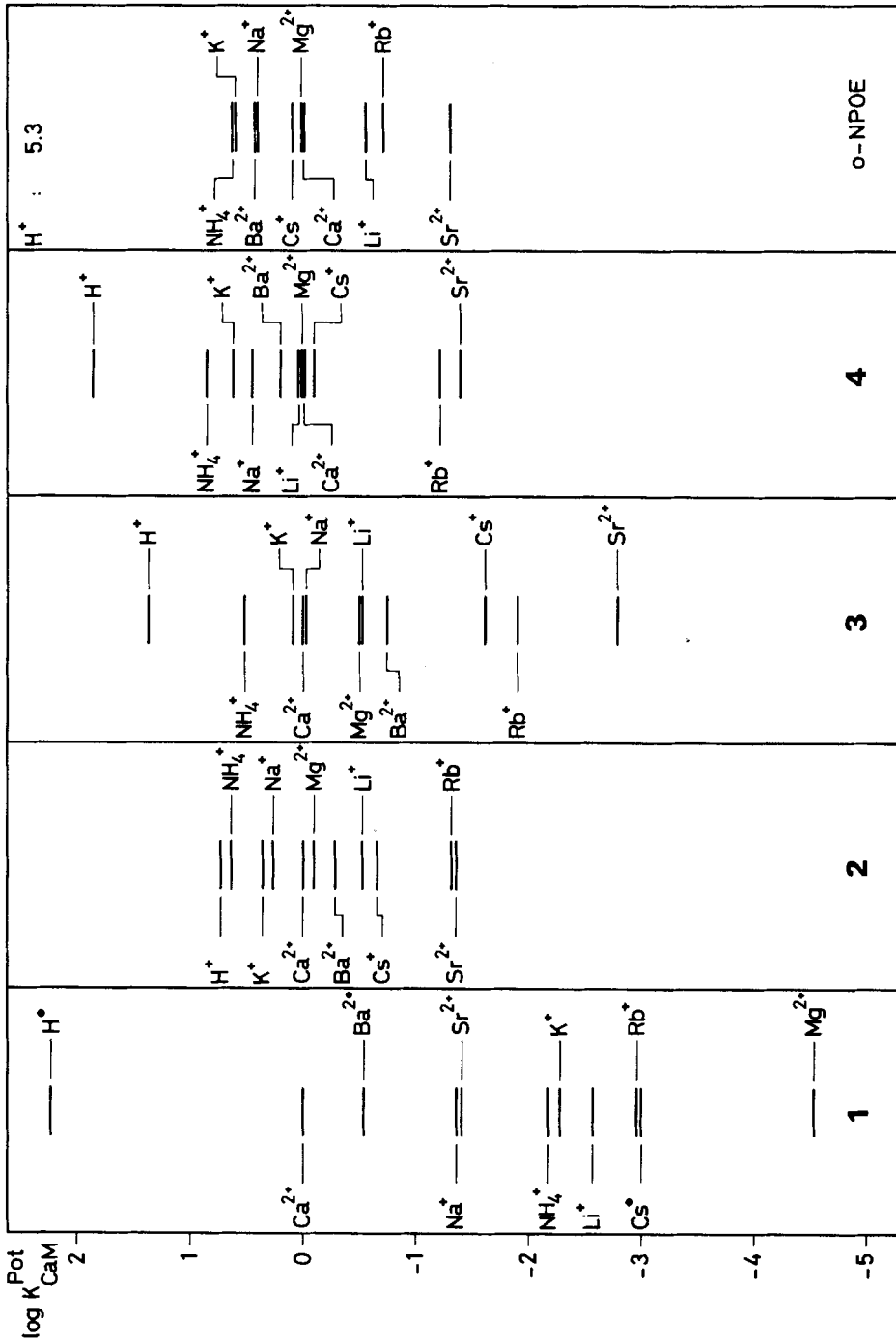


Fig. 2. Selektivitätsfaktoren $\log K_{CaM}^{Pot}$ der Diamide 1-4 in PVC-Membranen mit *o*-Nitrophenyloxyäthyläther (*o*-NPOE) als Weichmacher (0,1M Lösungen der Chloride, 25°)

2. Resultate und Diskussion. - Im Gegensatz zu Flüssigmembranelektroden mit Ligand **1** zeigen solche mit den lipophileren Liganden **2-4** überraschenderweise keine *Nernstsche* Elektrodenfunktion für Ca^{2+} (vgl. *Fig. 1*). Erwartungsgemäss verhält sich **1** analog zu **6** (*Fig. 1* und *2*, vgl. auch [7]). Membranen mit **1** ergeben auch ähnliche Kationenselektivitäten (*Fig. 2*), wie sie früher mit **6** beobachtet wurden [13], wogegen **2-4** das ionenselektive Verhalten der Membranmatrix (PVC mit *o*-Nitrophenyloctyläther) kaum zu beeinflussen vermögen. Ähnliche Schlüsse lassen sich aus der Strom-Spannungscharakteristik der betreffenden Membranen ziehen (vgl. *Fig. 3*). Offensichtlich ist der Ligand **4** kaum mehr befähigt, Ionen durch die Membran zu transportieren.

Eine ^{13}C -NMR.-spektroskopische Untersuchung der Komplexierung von Ligand **4** mit CaCl_2 in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ hat ergeben, dass dieser Ligand Wechselwirkungen mit Ca^{2+} in Lösung zeigt, die durchaus vergleichbar sind mit denjenigen der Verbindungen **5** oder **6**. So erleiden die C-Atome im Bereiche der koordinierenden O-Atome ähnliche chemische Verschiebungsänderungen nach Zugabe von Ca^{2+} . Ferner wurde mit Hilfe der ^{13}C -NMR.-Spektroskopie die Extraktion von Alkali- und Erdalkali-Ionen (Rhodanide) aus der wässrigen Phase in eine PVC-Flüssigmembran untersucht [14-16]. Unter bestimmten Annahmen ist es möglich, den ^{13}C -NMR.-spektroskopisch ermittelten Bruchteil α des freien Liganden

$$\alpha = \frac{[\text{L}]}{[\text{L}]_t} \quad (1)$$

[L] Konzentration des freien Liganden in der Membranphase

$[\text{L}]_t$ Gesamtkonzentration des Liganden in der Membranphase

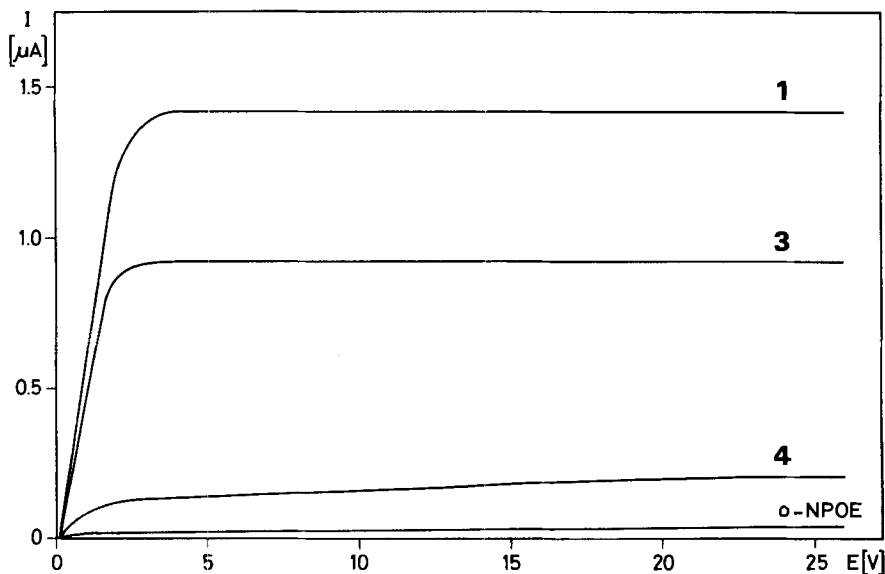
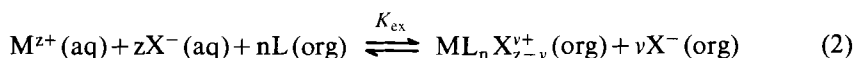


Fig. 3. Strom-Spannungs-Charakteristiken von Flüssigmembranen mit den Liganden **1**, **3** und **4** (jeweils gleiche molare Konzentration) sowie einer entsprechenden Membran ohne ionenselektive Komponente. Verwendete Elektrolytlösung: 10^{-3}M CaCl_2 ; Membrandicke: $\sim 70 \mu\text{m}$; Membranoberfläche: 80mm^2

als Funktion der Metallionenaktivität im Messgut darzustellen [15]. Aus einer solchen Funktion können Informationen über die Stöchiometrie der Komplexe, den Assoziationsgrad und die Grösse der Extraktionskonstanten gewonnen werden [15]. Die Funktionen a (a) sind für die Liganden **1** und **3** in *Fig. 4* wiedergegeben und zeigen, dass sich die Extraktionskonstanten der beiden Liganden nicht unterscheiden. Die Extraktion von Kationen M^{z+} und lipophilen Anionen X^- in die Membranphase, welche neutrale Liganden L enthält, kann unter den hier getroffenen Annahmen [15] durch das folgende Gleichgewicht beschrieben werden:



$$K_{\text{ex}} = \frac{[ML_n X_{z-v}^{v+}] [X^-]^v}{[M_{\text{aq}}^{z+}] [X_{\text{aq}}^-]^z [L]^n} \quad (3)$$

K_{ex}	Extraktionskonstante
$[M_{\text{aq}}^{z+}]$	Metallionenaktivität in der wässrigen Phase
$[X_{\text{aq}}^-]$	Anionenaktivität in der wässrigen Phase
$[ML_n X_{z-v}^{v+}]$	Komplekonzentration in der organische Phase
$[X^-]$	Anionenkonzentration in der organischen Phase
$[L]$	Ligandkonzentration in der organischen Phase
n	Stöchiometrie der gebildeten Komplexe
v	Assoziationsgrad ($v=0,1,\dots,z$)

Für eine zum Liganden **6** analoge Verbindung (mit neun Methylengruppen in den Amidseitenketten) wurde früher gefunden [15], dass mit $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ assoziierte ($v=0$) (1:2)-Komplexe ($n=2$) mit einer Extraktionskonstanten von $2 \cdot 10^6 \text{ mol}^{-4} \text{ l}^4$ in der Membranphase vorliegen. Demnach wird der für die Liganden **2** bis **4** im Vergleich zur Verbindung **1** in Membranen beobachtete Selektivitätsverlust nicht durch eine eingeschränkte Extraktion von Kationen aus der wässrigen in die Membranphase verursacht (vgl. *Fig. 4*). Das unterschiedliche Verhalten der Liganden ist somit durch kinetische Parameter bedingt, die in den beschriebenen Gleichgewichtsstudien der Extraktion nicht erfasst wurden.

Der Ionentransport durch Ionophore kann einerseits im Membraninnern und andererseits bei den Komplezierungs- und Dekomplexierungsvorgängen an den Phasengrenzen kinetische Begrenzungen erfahren [17] [18]. Beweglichkeitsunterschiede der Ladungsträger im Membraninnern dürften kaum ausschlaggebend sein. Aufgrund der *Stokes-Einstein-Beziehung* [19] (vgl. auch [20]) lässt sich für kugelförmige Partikeln in einem flüssigen Medium der folgende Zusammenhang zwischen dem Diffusionskoeffizienten D und der relativen Molmasse M_r herleiten:

$$D \propto \frac{1}{\sqrt[3]{M_r}} \quad (4)$$

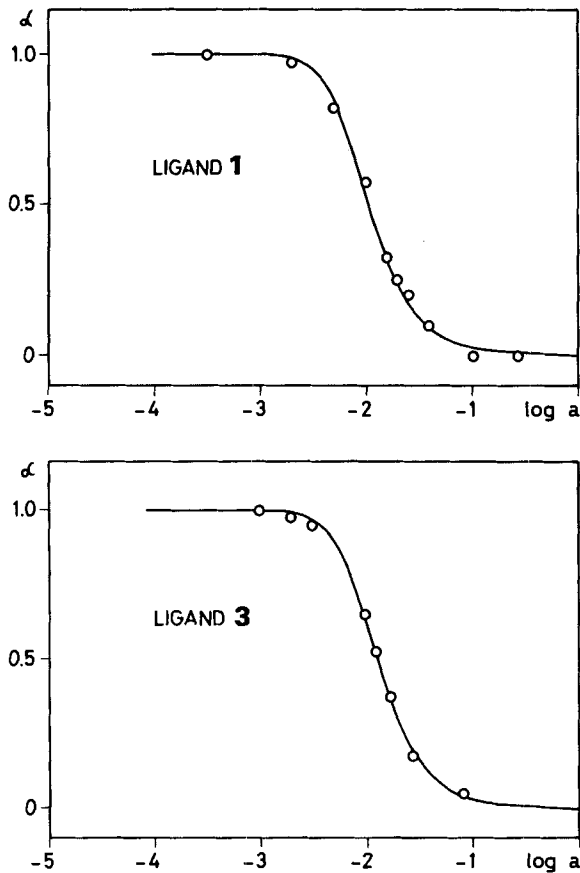


Fig. 4. Abhängigkeit des Komplexierungsgrades α vom Logarithmus der Ca^{2+} -Aktivität a (Anion: SCN^-) für Membranen mit den Liganden 1 ($[\text{L}]_i = 0,25 \text{ mol l}^{-1}$) und 3 ($[\text{L}]_i = 0,13 \text{ mol l}^{-1}$). Die ausgezogenen Linien entsprechen berechneten Kurven. Für beide Liganden wurden dieselben Parameter verwendet: Vollassoziierter ($\nu = 0$) (1:2)-Komplex ($n = 2$) mit $K_{\text{ex}} = 10^6 \text{ mol}^{-4} \text{ l}^4$

Unter der Annahme eines (1:2)-Kation/Ligand-Komplexes der Liganden 1 und 4 mit Ca^{2+} und der Gültigkeit der Beziehung (4) errechnet man für das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten

$$\frac{D_1}{D_4}$$

der Komplexe denn auch einen Wert von nur 1,3. Demnach wären kinetische Begrenzungen des Transportes im Membraninnern nur durch spezifische Wechselwirkungen der Ionophor/Kationen-Komplexe mit der Membranphase erklärbar.

Für die Komplexierungs- und Dekomplexierungsvorgänge an den Phasengrenzflächen ist ein mindestens teilweises Austreten des Liganden L aus der Membranphase notwendig. In der Tat können kinetische Begrenzungen im Übertritt von Ionophoren aus einer Membranphase in die angrenzende wässrige Phase auftreten. Ausgedehnte Studien des kinetischen Verhaltens von Ionophoren in Zweiphasensystemen (Membranphase/wässrige Phase, vgl. Fig. 5) haben gezeigt, dass je nach

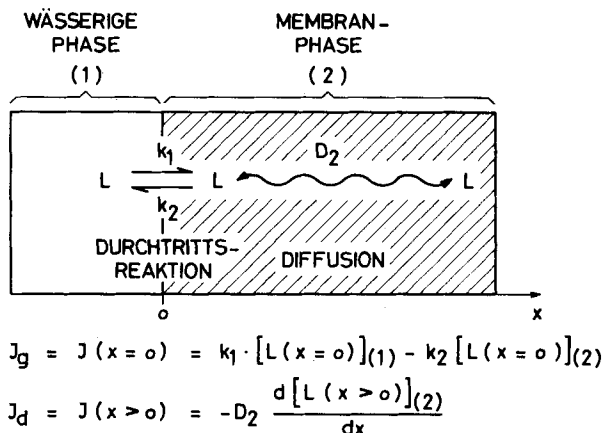


Fig. 5. Schematische Darstellung des kinetischen Verhaltens eines Liganden L in einem Zweiphasensystem.

J_g	Fluss des Liganden durch die Phasengrenzfläche [mol cm ⁻² s ⁻¹]
J_d	Fluss des Liganden in der Membranphase [mol cm ⁻² s ⁻¹]
k_1, k_2	Durchtrittsreaktions-Geschwindigkeitskonstanten [cm s ⁻¹]
D_2	Diffusionskoeffizient in der Membranphase (Phase 2) [cm ² s ⁻¹]

Konstitution des Ionophors sowohl eindeutige Diffusionskontrolle in der Membranphase als auch eindeutige Begrenzung des Durchtritts durch die Phasengrenzfläche auftreten können [21] (Fig. 5). Im allgemeinen wird mit zunehmender Lipophilie des Ionophors eine zunehmende Erschwerung des Phasengrenzflächendurchtritts beobachtet. Wir vermuten deshalb, dass das vorerst überraschende elektromotorische Verhalten der Membranen mit den Liganden 2 bis 4 auf kinetische Begrenzungen an der Phasengrenzfläche zurückzuführen ist und demnach nichtreversible Membransysteme vorlagen.

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

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Herstellung der Membranen für EMK-Messungen wurde bereits ausführlich beschrieben [22]. Die potentiometrischen Messungen wurden an einer Messkette Hg/Hg₂Cl₂/KCl(ges.)/3 mol l⁻¹ KCl/Messgut/Membran/10⁻² mol l⁻¹ CaCl₂/AgCl/Ag ausgeführt. Die Bestimmung der Selektivitätsfaktoren erfolgte mittels der Methode der getrennten Lösungen [23] in 0.1M Metallchloridlösungen. - ¹³C-NMR.-Spektroskopie. Zum Einbau von Flüssigmembranen in NMR.-Messzellen und zur Aufnahme von ¹³C-NMR.-Spektren wurde die früher beschriebene Messtechnik angewendet [14]. Der Bruchteil α des freien Liganden wurde für Systeme mit raschem (NMR.-Zeitskala) Austausch (1 und 3) anhand der folgenden Gleichung ermittelt [15]:

$$\alpha = \frac{\delta_{ML_n} - \delta}{\delta_{ML_n} - \delta_L}$$

Dabei sind δ_{ML_n} , δ_L und δ die gemessenen chemischen Verschiebungen des voll komplexierten, des freien bzw. des teilweise komplexierten Liganden. - *Strom-Spannungs-Charakteristik.* Zur Messtechnik und Beschreibung der Apparatur vgl. [24]. - Die Geräte für die analytische Untersuchung der synthetisierten Liganden wurden auch früher beschrieben [11].

2. *Herstellung der Diamide 1-6.* Die Synthesen der Verbindungen 1 [25], 5 und 6 [12] wurde schon früher beschrieben. Die Herstellung der Liganden 2 und 4 erfolgte analog zu derjenigen von 1.

N,N,N',N'-Tetraoctyl-3,6-dioxaoctan-diamid (2). 3,6-Dioxaoctandioyl-dichlorid [26] wurde mit Dioctylamin (*Fluka, purum*) zum Diamid 2 umgesetzt (54%). - IR. (CHCl₃): 1650. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 (*t*, 12 H, 4 CH₃); 1,26 (*br. s*, 48 H, 4(CH₂)₆); 3,2 (*br. m*, 8 H, 4 CH₂NCO); 3,73 (*s*, 4 H, 2 CH₂O); 4,18 (*s*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 624 (17, M⁺), 357 (10), 326 (48), 298 (22), 268 (52), 240 (31), 182 (100), 142 (41), 71 (54), 57 (78), 43 (72).

C₃₈H₇₆N₂O₄ (625,04) Ber. C 73,02 H 12,26 N 4,48% Gef. C 72,21 H 12,09 N 4,42%

N,N,N',N'-Tetraundecyl-3,6-dioxaoctan-diamid (3). 3,6-Dioxaoctandioyl-dichlorid wurde mit Diundecylamin (*Fluka, pract.*) zum Diamid 3 umgesetzt (50%). - IR. (CHCl₃): 1650. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 (*t*, 12 H, 4 CH₃); 1,24 (*br. s*, 72 H, 4(CH₂)₉); 3,2 (*br.*, 8 H, 4 CH₂NCO); 3,73 (*s*, 4 H, 2 CH₂O); 4,18 (*s*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 792 (14, M⁺), 638 (21), 410 (54), 382 (36), 352 (100), 324 (27), 224 (45), 184 (60), 85 (21), 71 (27), 57 (64), 43 (79).

C₅₀H₁₀₀N₂O₄ (793,36) Ber. C 75,69 H 12,71 N 3,53% Gef. C 75,35 H 12,63 N 3,65%

N,N,N',N'-Tetraoctadecyl-3,6-dioxaoctan-diamid (4). Umsatz des Dioxaoctandioyl-dichlorids mit Dioctadecylamin (*Fluka, techn.*) und Reinigung des Diamids 4 durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther/Aceton (40%). Smp. 43-44°. - IR. (CHCl₃): 1650. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 (*t*, 12 H, 4 CH₃); 1,25 (*s*, 128 H, 4(CH₂)₁₆); 3,2 (*br.*, 8 H, 4 CH₂NCO); 3,75 (*s*, 4 H, 2 CH₂O); 4,18 (*s*, 4 H, 2 OCH₂CO). - MS.: 1184 (0,3, M⁺), 578 (11), 548 (21), 520 (29), 492 (12), 324 (18), 296 (16), 282 (47), 254 (18), 85 (25), 71 (47), 57 (93), 43 (100).

C₇₈H₁₅₆N₂O₄ (1186,12) Ber. C 78,98 H 13,26 N 2,36% Gef. C 78,43 H 12,97 N 2,38%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & A. M. Shkrob, BBA Library 12, 'Membrane-Active Complexones', Elsevier, Amsterdam 1974.
- [2] J. M. Lehn, Structure and Bonding, Vol. 16, 1, Springer-Verlag, Heidelberg 1973.
- [3] W. E. Morf & W. Simon, Helv. 54, 2683 (1971).
- [4] W. Simon, W. E. Morf & P. Ch. Meier, Structure and Bonding, Vol. 16, 113, Springer-Verlag, Heidelberg 1973.
- [5] W. E. Morf & W. Simon, Helv. 54, 794 (1971).
- [6] W. E. Morf, Diss. ETHZ, Nr. 4916, 1972.
- [7] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, Tetrahedron Letters 1972, 2473.
- [8] E. Pretsch, R. Büchi, D. Ammann & W. Simon, in 'Essays on Analytical Chemistry' (E. Wänninen, Ed.), Pergamon Press 1977.
- [9] R. Büchi & E. Pretsch, Helv. 58, 1573 (1975).
- [10] R. Büchi, E. Pretsch & W. Simon, Tetrahedron Letters 1976, 1709.
- [11] W. E. Morf, G. Kahr & W. Simon, Analyt. Letters 7, 9 (1974).
- [12] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, Helv. 56, 1780 (1973).
- [13] D. Ammann, R. Bissig, M. Guggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz & L. Weiss, Helv. 58, 1535 (1975).
- [14] R. Büchi, E. Pretsch & W. Simon, Helv. 59, 2327 (1976).
- [15] R. Büchi, E. Pretsch, W. E. Morf & W. Simon, Helv. 59, 2407 (1976).
- [16] R. Büchi, Diss. ETHZ, Nr. 5737, 1976.
- [17] G. Eisenman, S. Krasne & S. Ciani, Ann. New York Acad. Sci. (USA) 264, 34 (1975).
- [18] W. E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch & W. Simon, in 'Multidentate Macrocyclic Molecules' (J. J. Christensen & R. M. Izatt, Eds.), Wiley-Interscience, New York, im Druck.
- [19] A. Einstein, Ann. Physik 17, 549 (1905).
- [20] W. D. Stein, 'The Movement of Molecules across Cell Membranes', Academic Press, New York 1967.
- [21] U. Oesch, Diss. ETHZ, in Vorbereitung.
- [22] N. N. L. Kirsch, R. J. J. Funck, E. Pretsch & W. Simon, Helv. 60, 2326 (1977).
- [23] Recommendation for nomenclature of ion-selective electrodes, Pure appl. Chemistry 48, 127 (1976).
- [24] W. E. Morf, P. Wuhmann & W. Simon, Analyt. Chemistry 48, 1031 (1976).
- [25] R. Bissig, E. Pretsch, W. E. Morf & W. Simon, Helv. 61, 1520 (1978).
- [26] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage & J. Blanzat, Tetrahedron 29, 1629 (1973).