

213. Ionophore extrem hoher Lipophilie als selektive Komponenten für Flüssigmembranelektroden

von Urs Oesch, Daniel Ammann, Ernö Pretsch und Wilhelm Simon

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

(30. VII. 79)

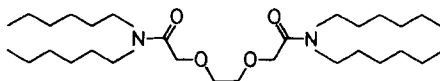
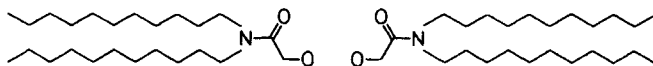
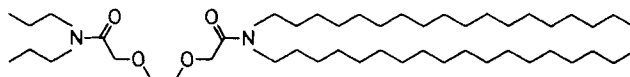
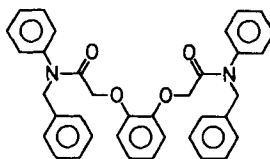
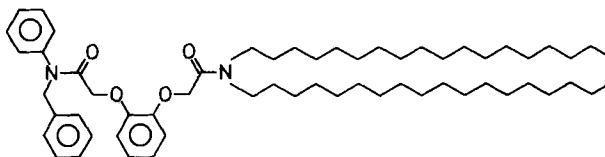
Selective ionophores of extreme lipophilicity for liquid membrane electrodes

Summary

Lipophilic ionophores of the type diether diamides have been prepared. Their lipophilicity is up to 7 orders of magnitude higher than the one of the most lipophilic ion carriers used as selective components in liquid membrane electrodes reported so far. For such ion carriers of extremely high lipophilicity kinetic limitations of the carrier induced ion transfer between aqueous and membrane phase usually dominate and heavily disturb the electromotive behavior of the membrane electrode. These limitations are absent only in those cases where most of the lipophilic segments of the carrier may remain in the membrane phase while the segments with the coordination sites are exposed to the aqueous phase during the transfer process.

Die Lipophilie bzw. der Verteilungskoeffizient P zwischen Wasser und 1-Octanol (Parameter nach *Hansch*: $\log P$ [1]) von natürlichen [2] sowie synthetischen [3], elektrisch neutralen Ionophoren (Ionencarrier) liegt im Bereich $\log P \approx 2$ (Valinomycin) [3] bis 15 (Bis(methylnaphthyl)-dinaphthyl-22-krone-6 [4]). Im Hinblick auf die Herstellung von PVC-Flüssigmembranelektroden [5] [6] hoher Lebensdauer ist eine möglichst hohe Lipophilie der Membrankomponenten (Ionophor sowie Membranlösungsmittel) anzustreben. In diesem Zusammenhang ist eine Reihe von ionenselektiven 3,6-Dioxaoctandiamiden wie zum Beispiel **1** und **2** (vgl. *Schema*) untersucht worden [7]. Dabei hat sich gezeigt, dass eine Überschreitung der Lipophilie von $\log P \approx 10$ durch gleichmässige Verlängerung der vier *N*-Alkylketten dazu führt, dass das elektromotorische Verhalten der entsprechenden Membranelektroden nicht mehr durch den Ionophor beeinflusst wird und dass überraschenderweise im Gegensatz zu den niedrigen Homologen (z. B. **1**, vgl. *Schema*) keine *Nernst*schen Elektrodenfunktionen für Kationen mehr vorliegen. Da die Komplexbildung von **1** und **2** mit CaCl_2 in homogener Phase sowie mit $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ für den Gleichgewichtszustand im Zweiphasensystem Wasser/Membran vergleichbar ist, sind kinetische Limitierungen der Ionenaustauschreaktion an der Phasengrenzfläche vermutet

Schema

**1** (log P - 7.5)**2** (log P - 17.5)**3** (log P - 16.5)**4** (log P - 8.3)**5** (log P - 21.5)

worden [7]. Für die Komplexierungs- und Dekomplexierungsvorgänge an der Phasengrenze Membran/Wasser ist mindestens ein Austreten von Teilen des Liganden aus der Membranphase notwendig. Die Konstitution des Liganden **3** ist demnach nun so gewählt worden, dass die koordinierenden Ligandsauerstoffatome auch dann in der geforderten räumlichen Anordnung [8] zur Aufnahme eines Kations aus der wässrigen Phase zur Verfügung stehen, wenn die längeren Alkylketten möglichst vollständig in der Membranphase verbleiben. In der Tat verhält sich **3** in Membranen elektromotorisch analog zu **1** (vgl. *Fig. 1* und 2), obwohl seine Lipophilie neun Grössenordnungen über jener von **1** liegt. Ähnliches gilt für die Ionophore **4** [9] und **5**. Der Ligand **5** ist gemäss den log P-Werten etwa 10^{13} mal lipophiler als **4**, und trotzdem werden Selektivitäten beobachtet, die ähnlich zu jenen von Membranen mit dem Ionophor **4** sind (*Fig. 1*). Die Ionophore extrem hoher Lipophilie (**3** und **5**) ergeben in Membranen ebenso *Nernstsche* Elektrodenfunktionen für Ca^{2+} bzw. Na^+ , wie sie für die weniger lipophilen Vertreter **1** und **4** beobachtet wurden (vgl. *Fig. 2* sowie auch [7] und [9]). Die Ergebnisse

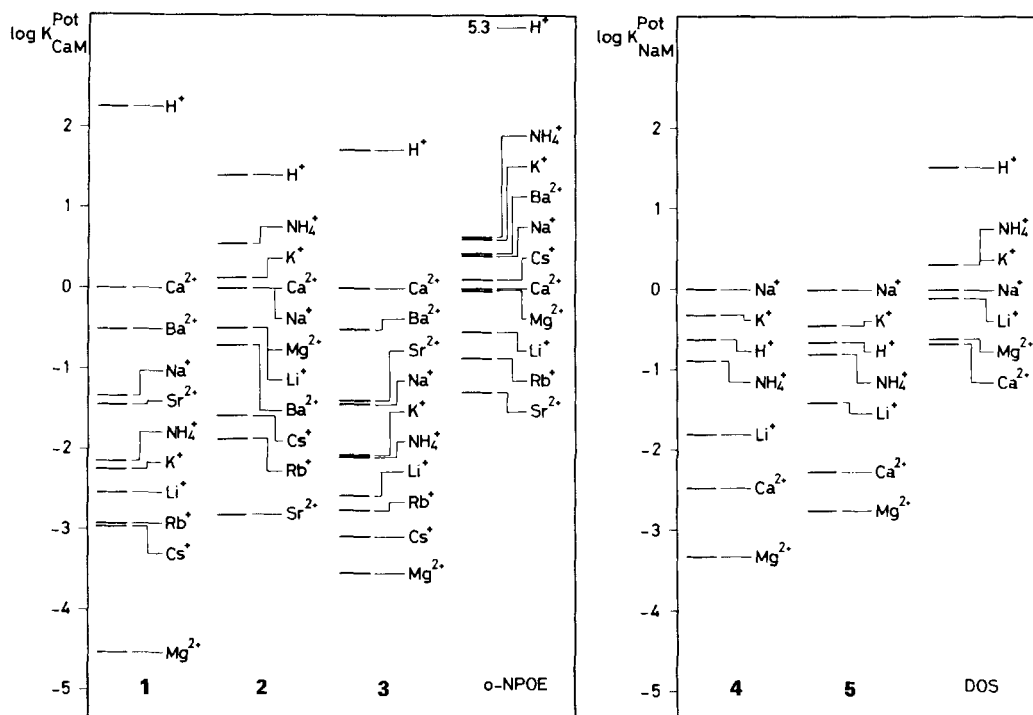


Fig. 1. Selektivitätsfaktoren für PVC-Membranen mit den Verbindungen 1-5. Liganden 1-3: $\log K_{CaM}^{Pot}$ (*o*-Nitrophenyloctyläther (*o*-NPOE) als Membranlösungsmittel); Liganden 4 und 5: $\log K_{NaM}^{Pot}$ (Bis-(2-äthylhexyl)-sebacat (DOS) als Membranlösungsmittel); Membranen ohne Ligand: *o*-NPOE, DOS.

belegen, dass beim Übertritt eines Ions aus der wässrigen in die Membranphase dann beachtliche energetische Barrieren zu überwinden sind, wenn für diesen Reaktionsablauf lipophile Teile des Ionophors vorübergehend in die wässrige Phase übergeführt werden müssen.

Der Ligand 5 ist gemäss den $\log P$ -Werten um einen Faktor von etwa 10^7 lipophiler als die lipophilsten bis anhin bekannt gewordenen Ionophore (vgl. dazu [3], [4]). Es wird damit grundsätzlich möglich, ionenselektive Kunststoffmembranen mit einer Lebensdauer herzustellen, die mit jener von Glaselektroden mindestens vergleichbar ist [10].

Experimenteller Teil

Allgemeines. - Membranen. Für die Diamide 1, 2 und 3 wurde *o*-Nitrophenyloctyläther (hergestellt nach [11]) und für die Diamide 4 und 5 Bis-(2-äthylhexyl)-sebacat (*Fluka, pract.*) als Membranlösungsmittel verwendet. Membranherstellung und Zusammensetzung entsprechen den Angaben in [12]. - **Potentiometrische Messungen und Bestimmung der Selektivitätsfaktoren.** Sie wurden an einer Messkette Hg; Hg₂Cl₂, KCl(ges.)/3M KCl/Messgut/Membran//Innenableitung, AgCl; Ag ausgeführt. Als Innenableitung dienten $10^{-1}M$ CaCl₂ (Membranen mit Liganden 1-3) bzw. $10^{-1}M$ NaCl (Membranen mit Liganden 4 und 5). Die Selektivitätsfaktoren wurden mittels der Methode der getrennten Lösungen [13] (0.1M) bestimmt. - **Charakterisierung der Liganden.** Die Aufnahmetechnik und die Symbolik gemäss [14].

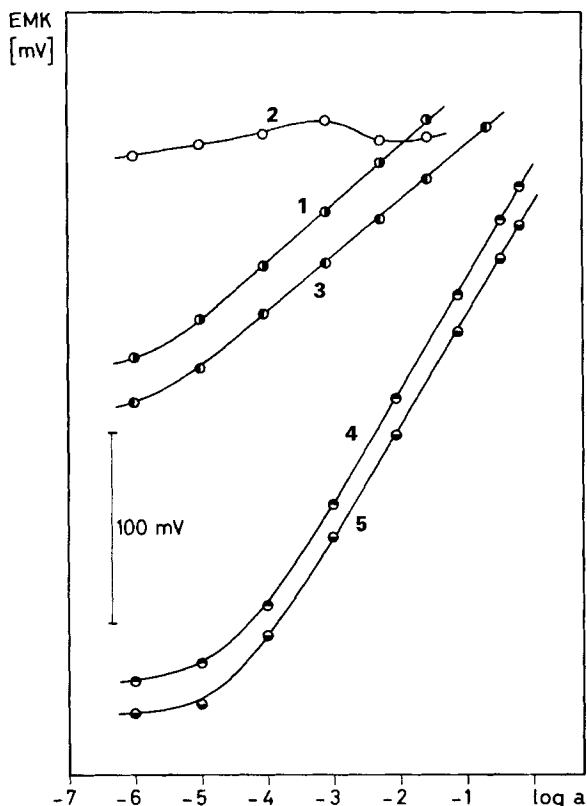


Fig. 2. Elektrodenfunktionen (25°) von PVC-Flüssigmembranelektroden mit den Verbindungen 1-5 als ionenselektive Komponenten. Liganden 1-3 (*o*-NPOE als Membranlösungsmittel): Ca²⁺-Elektrodenfunktion (CaCl₂); Liganden 4 und 5 (DOS als Membranlösungsmittel): Na⁺-Elektrodenfunktion (NaCl).

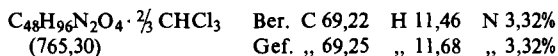
Herstellung der Liganden. Die Herstellung der Liganden 1 [12] und 2 [7] wurde früher beschrieben. - N,N'-Dibenzyl-N,N'-diphenyl-1,2-phenylenedioxydiacetamid (4, 61%). Die Herstellung des 1,2-Phenylenedioxydiacetylchlorids ist in [14] beschrieben. 16,1 g (0,088 mol) Benzylanilin wurden in 150 ml trockenem Benzol und 50 ml Pyridin vorgelegt. Dazu tropfte man 11,6 g (0,044 mol) 1,2-Phenylenedioxydiacetylchlorid gelöst in Benzol. Man rührte 15 Std. bei RT., engte die Lösung i.RV. ein, nahm in Wasser auf und extrahierte mit Chloroform. Es wurden jeweils 6 g Rohprodukt an Kieselgel (320 g) in Chloroform/Essigester 1:2 chromatographiert. Man erhielt 15 g (0,027 mol) 4. - IR. (CHCl₃): 1675. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,4 (s, 4 H, 2 OCH₂CO); 4,8 (s, 4 H, 2 NCH₂); 6,8-7,3 (m, 24 H, aryl). - MS.: 556 (38, M⁺), 346 (19), 223 (19), 182 (22), 91 (100).

C₃₆H₃₂N₂O₄ (556,66) Ber. C 77,67 H 5,79 N 5,03% Gef. C 77,82 H 5,98 N 4,91%

N,N-Dioctadecyl-3,6-dioxaoctandisäure-monoamid (46%). 5,05 g (0,05 mol) N-Methylmorpholin, gelöst in ca. 30 ml wasserfreiem THF, wurden unter Rühren bis -15° abgekühlt und tropfenweise mit 7,16 g (0,053 mol) Chlorameisensäureisobutylester und anschliessend mit 8,9 g (0,05 mol) 3,6-Dioxaoctandisäure, gelöst in ca. 50 ml wasserfreiem THF, versetzt. Nach 4 Min. gab man 26,1 g (0,05 mol) Dioctadecylamin, gelöst in THF, dazu, rührte 1 Min. bei -15°, liess das Gemisch bis RT. erwärmen und rührte 18 Std. weiter. Der Rückstand des eingegangenen Filtrates wurde in Essigester aufgenommen

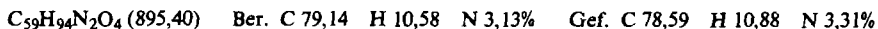
und mit 5proz. Salzsäure geschüttelt, um das nichtumgesetzte Amin zu entfernen. Das Natrium-Salz des Produktes konnte mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung ausgefällt werden. Dieses wurde abzentrifugiert, in Essigester aufgeschlämmt und wieder zentrifugiert. Nach Zugabe von Wasser und Ansäuern konnte das Monoamid mit Chloroform extrahiert werden (15,9 g, 46%). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,9 (*t*, 6 H, 2CH_3); 1,25 (*br.*, 64 H, $2(\text{CH}_2)_{16}$); 3,25 (*m*, 4 H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,7 (*s*, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,2 und 4,25 (2 *s*, 4 H, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 6,9 (*s*, 1 H, COOH).

N,N-Dioctadecyl-*N'*,*N'*-dipropyl-3,6-dioxaoctan-diamid (3, 93%). Die Lösung von 0,74 g (0,0073 mol) *N*-Methylmorpholin in ca. 20 ml wasserfreiem THF wurde unter Rühren bis -15° abgekühlt, dann mit 1,1 g (0,0081 mol) Chlorameisensäureisobutylester und anschliessend tropfenweise mit einer Lösung von 5 g (0,0073 mol) *N,N*-Dioctadecyl-3,6-dioxaoctandisäure-monoamid in wasserfreiem THF versetzt. Nach 4 Min. gab man 0,75 g (0,0074 mol) Dipropylamin (in THF) dazu, rührte 1 Min. bei -15° , liess das Gemisch bis RT. erwärmen und rührte noch 18 Std. weiter. Danach wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt (5,2 g, 93%). Ein kleiner Teil dieses Produktes wurde an Kieselgel in Chloroform/Äther 1:1 chromatographiert. - IR. (CHCl_3): 1640. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,9 (*t*, 12 H, 4CH_3); 1,25 (*br.*, 68 H, $2(\text{CH}_2)_{16}$ und $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,2 und 3,3 (2 *t*, 8 H, 4NCH_2); 3,8 (*s*, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,28 und 4,30 (2 *s*, 4 H, $2\text{OCH}_2\text{CO}$). - MS.: 764 (27, M^+), 736 (34), 708 (13), 606 (16), 578 (22), 548 (20), 520 (31), 322 (33), 294 (26), 282 (19), 186 (100), 128 (26), 100 (26).



Ionophore von relativ hoher Molmasse halten oft organische Lösungsmittel hartnäckig zurück. Die hergestellte Verbindung war vor der Bestimmung der Elementarzusammensetzung mit CHCl_3 in Kontakt. - *N,N*-Dioctadecyl-1,2-phenylendioxydiessigsäure-monoamid (21%). Zu einer Lösung von 1 g (0,01 mol) *N*-Methylmorpholin in trockenem THF wurden bei -15° 1,4 g (0,01 mol) Chlorameisensäureisobutylester getropft. Anschliessend wurden 2 g (0,01 mol) 1,2-Phenylendioxydiessigsäure (Herstellung siehe [14]) gelöst in THF zugegeben. Nach 10 Min. Rühren addierte man bei -15° 5,2 g (0,01 mol) Dioctadecylamin, rührte weitere 30 Min. bei -15° und anschliessend 18 Std. bei RT. Der Niederschlag (*N*-Methylmorpholinhydrochlorid) wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureäthylester aufgenommen und mit 5proz. Salzsäure und 5proz. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Das so erhaltene Natrium-Salz des Reaktionsproduktes wurde abzentrifugiert, mit Wasser versetzt, mit 5proz. Salzsäure angesäuert und in Chloroform extrahiert (1,5 g, 0,0021 mol). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,9 (*t*, 6 H, 2CH_3); 1,25 (*br.*, 64 H, $2(\text{CH}_2)_{16}$); 3,25 (*br.*, 4 H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 4,65 und 4,75 (2 *s*, 4 H, OCH_2CON und OCH_2COOH); 6,95 (*m*, 4 H, aryl); 8,45 (*s*, 1 H, COOH).

N-Benzyl-*N*-phenyl-*N'*,*N'*-dioctadecyl-1,2-phenylendioxydiacetamid (5, 4%). Zu einer Lösung von 0,21 g (0,0021 mol) *N*-Methylmorpholin in trockenem THF wurde bei -15° 0,3 g (0,0021 mol) Chlorameisensäureisobutylester getropft. Anschliessend wurden 1,5 g (0,0021 mol) *N,N*-Dioctadecyl-1,2-phenylendioxydiessigsäure-monoamid gelöst in THF zugegeben. Nach 10 Min. Rühren addierte man bei -15° 0,38 g (0,0021 mol) Benzylanilin, rührte weitere 30 Min. bei -15° und anschliessend 18 Std. bei RT. Der Niederschlag (*N*-Methylmorpholin-hydrochlorid) wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt (1,8 g, 96%). Dieses Rohprodukt wurde an 70 g Kieselgel in Äther/Chloroform 1:1 chromatographiert. Man erhielt 0,48 g 5 (4%), welches aus Methanol umkristallisiert wurde (65 mg, 0,07 mmol). - IR. (Flüssigkeitsfilm): 1700, 1680. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,9 (*t*, 6 H, 2CH_3); 1,25 (*br.*, 64 H, $2(\text{CH}_2)_{16}$); 3,3 (*m*, 4 H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 4,5, 4,7, 4,9 (3 *s*, 6 H, $2\text{CH}_2\text{-CO}$ und $\text{CH}_2\text{-Phenyl}$); 6,95-7,3 (*m*, 14 H, aryl). - MS.: 895 (5,5), 867 (4), 684 (17), 562 (23), 346 (32), 282 (65), 223 (27), 181 (20), 91 (100).



Für die hier beschriebenen Herstellungsvorschriften für die Liganden 3 und 5 vgl. auch [15].

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Leo, C. Hansch & D. Elkins*, *Chem. Rev.* 71, 525 (1971).
- [2] *Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & A. M. Shkrob*, BBA Library 12, 'Membrane-Active Complexones', Elsevier, Amsterdam 1974.
- [3] *R. M. Izatt & J. J. Christensen* (Eds.), 'Progress in Macrocyclic Chemistry', Vol. 1, Wiley-Interscience, New York 1979.
- [4] *M. Newcomb, R. C. Helgeson & D. J. Cram*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 7367 (1974).
- [5] *R. Bloch, A. Shatkay & H. A. Saroff*, *Biophys. J.* 7, 865 (1967).
- [6] *G. J. Moody, R. B. Oke & J. D. R. Thomas*, *Analyst* 95, 910 (1970).
- [7] *R. Bissig, U. Oesch, E. Pretsch, W. E. Morf & W. Simon*, *Helv.* 61, 1531 (1978).
- [8] *K. Neupert-Laves & M. Dobler*, *Helv.* 60, 1861 (1977).
- [9] *D. Ammann, R. Bissig, Z. Cimerman, U. Fiedler, M. Güggi, W. E. Morf, M. Oehme, H. Osswald, E. Pretsch & W. Simon*, in 'Proceedings of the International Workshop on Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine' (M. Kessler, Ed.), Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1976.
- [10] *U. Oesch & W. Simon*, in Vorbereitung.
- [11] 'Organic Syntheses Collect.', Vol. III, John Wiley & Sons, New York 1955, S. 140.
- [12] *G. G. Guilbault, R. A. Durst, M. S. Frant, H. Freiser, E. H. Hansen, T. S. Light, E. Pungor, G. Rechnitz, N. M. Rice, T. J. Rohm, W. Simon & J. D. R. Thomas*, *Pure appl. Chemistry* 48, 127 (1976).
- [13] *R. Bissig, E. Pretsch, W. E. Morf & W. Simon*, *Helv.* 61, 1520 (1978).
- [14] *D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz & L. Weiss*, *Helv.* 58, 1535 (1975).
- [15] *J. Chmielowiec & W. Simon*, *Chromatographia* 11, 99 (1978).