

## 235. Elektrochemische Untersuchungen über das enantiomerenselektive Verhalten von chiralen Ionophoren in flüssigen Membranen

von André P. Thoma, Angelika Viviani-Nauer, Kurt H. Schellenberg, Davor Bedeković, Ernő Pretsch, Vladimir Prelog und Wilhelm Simon

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

(20. VIII. 79)

---

Electrochemical Investigations of the Enantiomer Selectivity of Chiral Ionophores in Liquid Membranes

### Summary

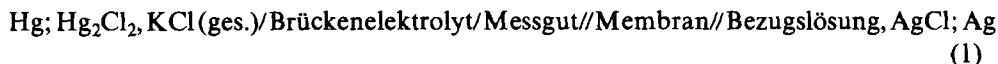
The enantiomer selectivity of a series of chiral neutral ionophores was investigated by electrochemical methods using ionophore-solvent-polymer membranes and chiral ammonium salts as substrates. The potentiometrically determined enantiomer selectivities are in good agreement with the results of electrodialytic transport studies.

---

**Einleitung.** - Beobachtungen des ionenselektiven Verhaltens von elektrisch neutralen, lipophilen Naturstoffen wie von Valinomycin und von den Makrotetroliden [1] führten in den letzten 10 Jahren zu einer stürmischen Entwicklung im Entwurf von Modellverbindungen mit Selektivität für vorgegebene Ionen. So sind eine grosse Anzahl Liganden vornehmlich mit Selektivität für Alkali- und Erdalkalitionen hergestellt worden [2-5]. In Anlehnung an die Pionierarbeiten von Pedersen haben besonders Cram *et al.* [6-8] chirale Liganden hoher Enantiomerenselektivität für chirale monosubstituierte Ammonium-Ionen bereitet. Ein enantiomerenselektives elektromotorisches Verhalten in Membranen konnte jedoch erst kürzlich bei Ionophoren vom Typ 1-3 nachgewiesen werden [9]. Das Studium dieses Verhaltens ist deshalb interessant, weil es sich um Modelle für die stereospezifischen Transporte von chiralen biogenen Ammonium-Ionen unter biologischen Bedingungen handelt. In der vorliegenden Abhandlung berichten wir über die Methodik und über einige Ergebnisse der elektrochemischen Untersuchungen von chiralen Liganden auf ihr enantiomerenselektives Verhalten als Ionophoren. Diese Untersuchungen beruhen auf früheren Arbeiten aus unserem Laboratorium über das ionenselektive Verhalten der Ionophoren in Flüssigmembranen [9] [10].

**Theoretische Grundlagen.** - Unter gewissen Voraussetzungen [10-13] ist die Ionenselektivität von Membranen, die aus einem elektrisch neutralen lipophilen Ionophor in einem in Wasser schwer löslichen organischen Lösungsmittel bestehen, durch die Komplexbildung des Ionophors mit den Ionen in der Membrane gegeben.

So lässt sich die *EMK* der Messkette



für den Spezialfall der Anwesenheit von zwei einfach geladenen Kationen X und Y im Messgut bei einer (1 : 1)-Stöchiometrie der Wechselwirkung von X bzw. Y mit dem achiralen Ionophor T wie folgt beschreiben:

$$EMK = E_o + \frac{RT}{F} \ln (a_X + K_{XY}^{\text{Pot}} a_Y) \quad (2)$$

mit

$$K_{XY}^{\text{Pot}} = \frac{(u_{YT} + u_A) K_{YT} k_Y}{(u_{XT} + u_A) K_{XT} k_X} \quad (3)$$

wobei:

<i>EMK</i>	Potentialdifferenz der Messkette (1)	A	einfach geladenes Anion
$E_o$	konstant angenommenes Bezugspotential	u	Beweglichkeiten in der Membranphase
$RT/F$	Nernst-Faktor	K	Komplexbildungskonstanten in der Membranphase
a	Aktivitäten in der Aussenlösung	k	Verteilungskoeffizienten zwischen Aussenlösung und Membranphase

Bei der Verwendung eines chiralen Ionophors L und enantiomerer Ionen F und  $\bar{F}$  im Messgut sind  $k_F$  und  $k_{\bar{F}}$  identisch, und die Beweglichkeiten  $u_{FL}$  und  $u_{\bar{F}L}$  dürften etwa gleichzusetzen sein; grundsätzlich sind diastereomere Komplexe FL und  $\bar{F}L$  mit  $K_{FL} \neq K_{\bar{F}L}$  möglich. Wird das Messgut mit einer bestimmten Aktivität  $a_F$  durch ein solches des enantiomeren Ions gleicher Aktivität  $a_{\bar{F}}$  ersetzt, so ist eine *EMK*-Änderung  $\Delta EMK = EMK_{\bar{F}} - EMK_F$  zu erwarten:

$$\Delta EMK = \frac{RT}{F} \ln (K_{\bar{F}L} / K_{FL}). \quad (4)$$

Durch die Wechselwirkung von elektrisch neutralen Ionophoren mit Kationen in einer Flüssigmembran entstehen geladene Komplexe, die in einem elektrischen Feld durch die Membran wandern. Entsprechend der diastereomeren Komplexbildung ist aufgrund ausführlicher theoretischer Betrachtungen [14] ein Verhältnis der Überführungszahlen

$$\frac{t_F}{t_{\bar{F}}} = \frac{K_{FL} k_F a_F}{K_{\bar{F}L} k_{\bar{F}} a_{\bar{F}}} \quad (5)$$

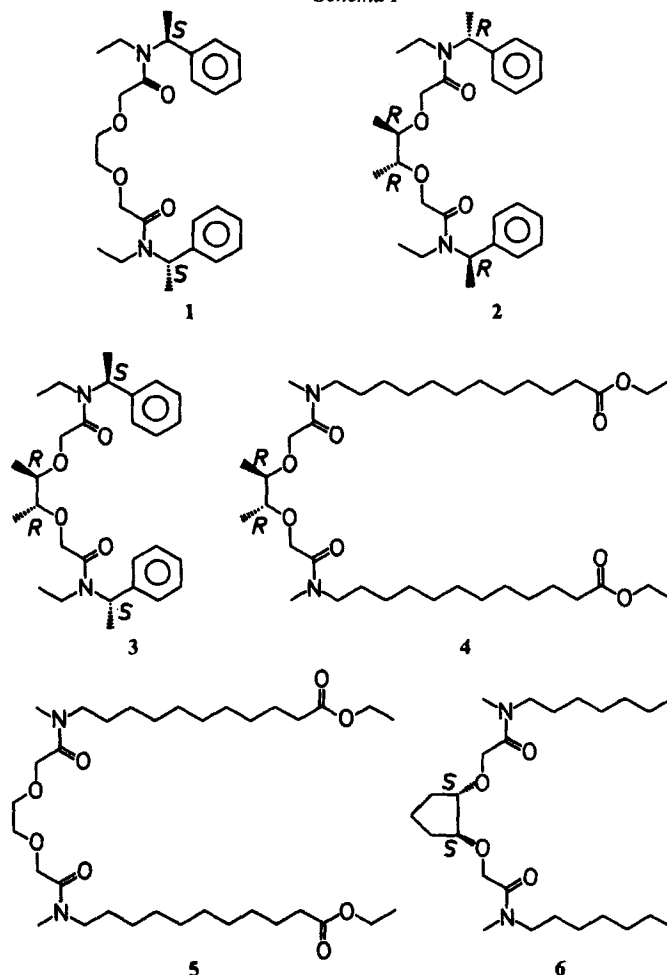
zu erwarten. Da die Verteilungskoeffizienten  $k_F$  und  $k_{\bar{F}}$  bei Verwendung eines achiralen organischen Lösungsmittels identisch sind, vereinfacht sich die Beziehung (5) in symmetrischen Systemen mit  $a_F = a_{\bar{F}}$  zu:

$$\frac{t_F}{t_{\bar{F}}} = \frac{K_{FL}}{K_{\bar{F}L}}. \quad (6)$$

**Untersuchte Verbindungen.** - Die auf ihr enantiomerelektives Verhalten in Flüssigmembranen untersuchten chiralen Verbindungen sind in *Schema 1* durch die Projektionsformel 1-4 und 6<sup>1)</sup>-21 wiedergegeben. Der achirale Ionophor 5 und Valinomycin (21) dienen zu Vergleichszwecken.

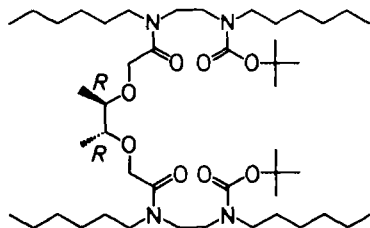
Die Herstellung der Verbindungen 1-3 und 6 ist in [16] und [17] und jene von 4 und 5 in [18] und [19] beschrieben. Die Verbindungen 8 und 9 verdanken wir Professor *D.J. Cram*, Los Angeles. Die Herstellung und die Bestimmung der absoluten Konfiguration der 2,2'-Polyoxaalkano-9,9'-spirobifluorene 10-20 sind Gegenstand der vorangehenden Mitteilung [20].

Schema 1

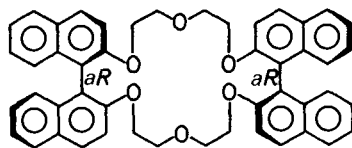


1) Die absolute Konfiguration der verwendeten (-)-Verbindung 6 ist als (*S,S*) angegeben. Die Konfiguration wurde nur aufgrund des angenommenen sterischen Verlaufes einer mikrobiologischen Oxydation von (-)-*trans*-1,2-Cyclopentandiol [15] zugeteilt und ist nicht als bewiesen zu betrachten.

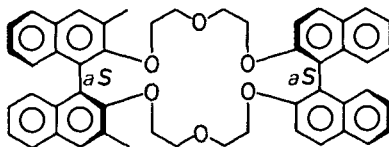
## Schema 1 (Fortsetzung)



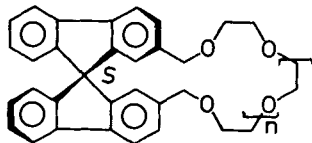
7



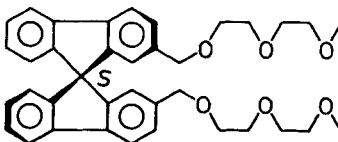
8



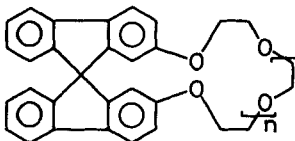
9



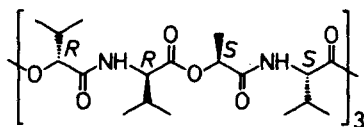
	R	S
n=1	10	11
n=2	12	13
n=3	14	15



R	S
16	17



	(RS)
n=1	18
n=2	19
n=3	20



Valinomycin  
21

**Methodik und Ergebnisse.** - *Ionenselektivität.* Zuerst wird nach dem früher ausgearbeiteten Verfahren [9] festgestellt, ob sich eine Verbindung in der verwendeten Flüssigmembrane als Ionophor verhält. Dazu werden elektrochemische Zellen mit etwa 0,2 mm dicken Membranen verwendet, die aus etwa 33 Gew.-% Polyvinylchlorid, 66 Gew.-% eines wasserschwerlöslichen Weichmachers (z. B. *o*-Nitrophenyloctyläther (*o*-NPOE) oder Dioctyladipat (= Adipinsäure-di(2-äthylhexyl)ester) (DOA) und 1 Gew.-% der untersuchten Verbindung bestehen. Zur Herstellung einer solchen Membrane werden weniger als 0,2 mg des potentiellen Ionophors benötigt. Als Messgut dienen 0,1 N HCl, gepufferte 0,1 N Lösungen der Alkali- oder Erdalkali-

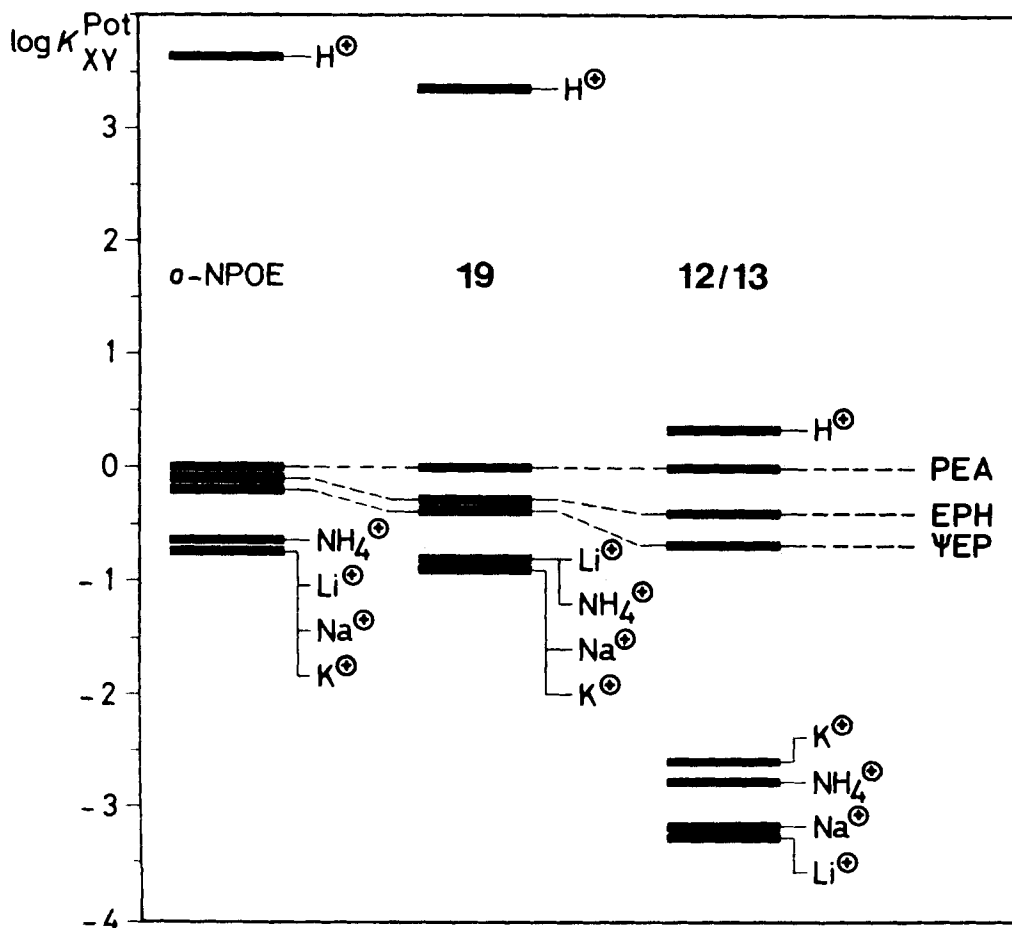


Fig. 1. Durch EMK-Messungen an Messkette (1) nach der Methode der getrennten Lösungen [21] ermittelte Selektivitätsfaktoren  $K_{XY}^{Pot}$ . Mit Ausnahme der 0,1M HCl-Lösung sind sämtliche verwendeten 0,1M Lösungen der Chloride der untersuchten Kationen mit  $KH_2PO_4/K_2HPO_4$  auf pH 6,8 gepuffert (Lösungen  $6 \cdot 10^{-3}M$  an  $K^+$ ); die chiralen Ionen lagen als racemische Gemische vor<sup>2</sup>); Messtemperatur: 25°:

metallchloride, des Ammoniumchlorids bzw. der chiral substituierten organischen Ammoniumchloride. Als Bezugslösung eignet sich z.B. eine 0,1N Lösung von ( $\pm$ )- $\alpha$ -Phenyläthylammoniumchlorid. Aus den gemessenen Potentialdifferenzen solcher elektrochemischer Zellen werden die  $K_{XY}^{Pot}$ -Werte berechnet, welche die Selektivität des Ionophors charakterisieren. Die Ergebnisse solcher Messungen sind in *Figur 1* dargestellt. Eine Membrane, die nur aus *o*-NPOE und PVC besteht, bevorzugt Protonen um vier und mehr Grössenordnungen gegenüber anderen Ionen und diskriminiert Alkalimetallionen nur wenig von ( $\pm$ )- $\alpha$ -Phenyläthylammonium-, ( $\pm$ )-Ephedrinium- und ( $\pm$ )- $\psi$ -Ephedrinium-Ionen<sup>2</sup>). Der Zusatz einer als Ionophor nur wenig wirksamen Verbindung wie z.B. **19** ändert die Selektivität nur wenig. Die Membrane, welche ein racemisches Gemisch der Verbindungen **12** und **13** enthält, zeigt dagegen eine stark veränderte Ionenselektivität. Das Proton wird gegenüber den organischen Ammonium-Ionen nur wenig bevorzugt; die letzteren besitzen dagegen um drei Grössenordnungen höhere Selektivitätsfaktoren  $K_{XY}^{Pot}$  als die Alkalimetall-Ionen und das nichtsubstituierte Ammonium-Ion. Aufgrund dieser Ergebnisse werden die Verbindung **19** und die analogen Polyäther **18** und **20**, die sich ähnlich verhalten, nicht weiter untersucht. Das racemische Gemisch **12** und **13** verhält sich dagegen offenbar wie ein wirksamer Ionophor, dessen Untersuchung auf enantiomerelektives Verhalten Aussicht auf Erfolg hat. Für die weiteren in *Schema 1* wiedergegebenen Verbindungen sind die potentiometrisch ermittelten Selektivitätsfaktoren bei Verwendung von zwei Membranlösungsmitteln, *o*-NPOE und DOA, in den *Figuren 2* und *3* zusammengestellt. Wie vorausgesagt worden war [10], wird die Ionenselektivität der Flüssigmembranen vor allem bei unterschiedlich geladenen Kationen stark durch das Lösungsmittel beeinflusst. Auffallend sind die beachtlichen Unterschiede in der Selektivität der Ionophoren **2**, **6**, **12/13** und **21**.

*Enantiomerelektivität durch Potentiometrie.* Die gleiche Versuchsanordnung, die für die potentiometrische Bestimmung der Ionenselektivität gedient hat, kann auch für die Bestimmung der Enantiomerelektivität der chiralen Ionophoren verwendet werden, wenn die Enantiomeren des chiral substituierten Ammonium-Ions gesondert als Messgut verwendet werden. Aus den gemessenen Potentialdifferenzen können in diesem Falle  $K_{(+)} / K_{(-)}$ -Werte errechnet werden, welche die Enantiomerelektivität charakterisieren.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Enantiomerelektivitäten der chiralen Ionophoren **2-4**, **6-17** und **21** in *o*-NPOE und DOA als Lösungsmittel und enantiomeren  $\alpha$ -Phenyläthylammonium-, Ephedrinium-,  $\psi$ -Ephedrinium-, Phenylglyciniummethylester und Phenylglycinium-amid-Salzen als Substrate sind in *Tabelle 1* wiedergegeben. Unter allen untersuchten Ionophoren fällt besonders die Verbindung **9** von *Cram et al.* [23] auf, welche auch bei Verteilungs- und Chromatographie-Versuchen dieser Autoren die höchste Enantiomerelektivität aufwies. Alle anderen untersuchten chiralen Ionophoren zeigen eine eher bescheidene Enantiomerelektivität. Dies ist besonders auffallend bei der Verbindung **8**, die sich von **9** nur durch zwei Methyl-Gruppen unterscheidet.

<sup>2</sup>) Abkürzungen: PEA =  $\alpha$ -Phenyläthylammonium-Ion, EPH = Ephedrinium-Ion,  $\psi$ EP =  $\psi$ -Ephedrinium-Ion.

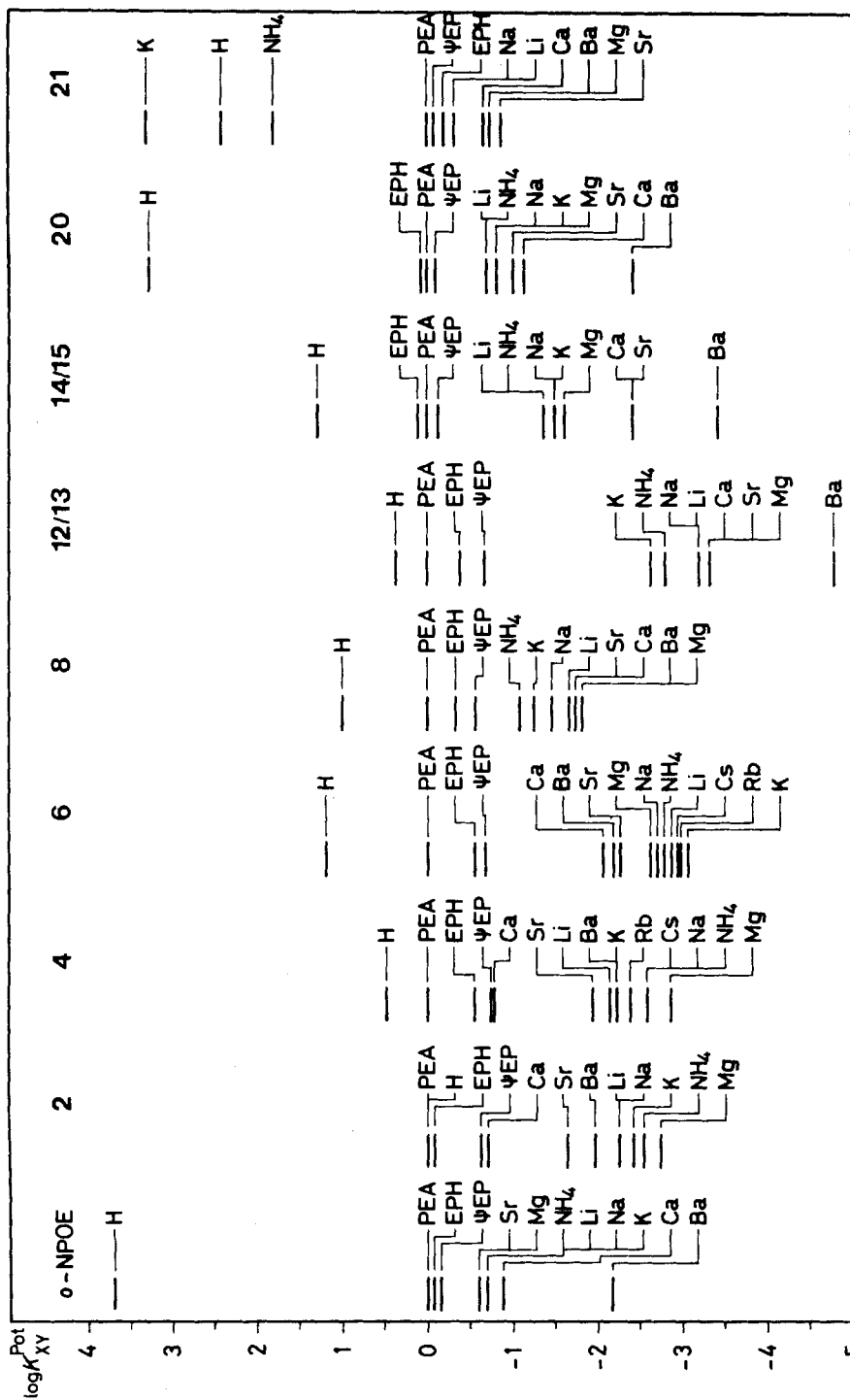


Fig. 2. Nach der Methode der getrennten Lösungen [21] potentiometrisch ermittelte Selektivitätsfaktoren  $K_{XV}^{Pot}$  (Gl. (2)): PEA entspricht X). Das Membranlösmittel ist *o*-Nitrophenyloctyläther (*o*-NPOE). Mit Ausnahme der 0,1M Salzsäure und der 0,1M Calcium-, Strontium- und Bariumchloridlösungen (mit Spuren Lithiumhydroxid auf pH 6,8 gebracht) sind sämtliche 0,1M Salzlösungen mit  $KH_2PO_4/K_2HPO_4$  auf pH 6,8 gepuffert (Lösungen  $6 \cdot 10^{-3}M$  an  $K^+$ ). Die chiralen Ionen lagen als racemische Gemische vor<sup>2)</sup>; die Ionen sind in der Figur ohne Ladung wiedergegeben.

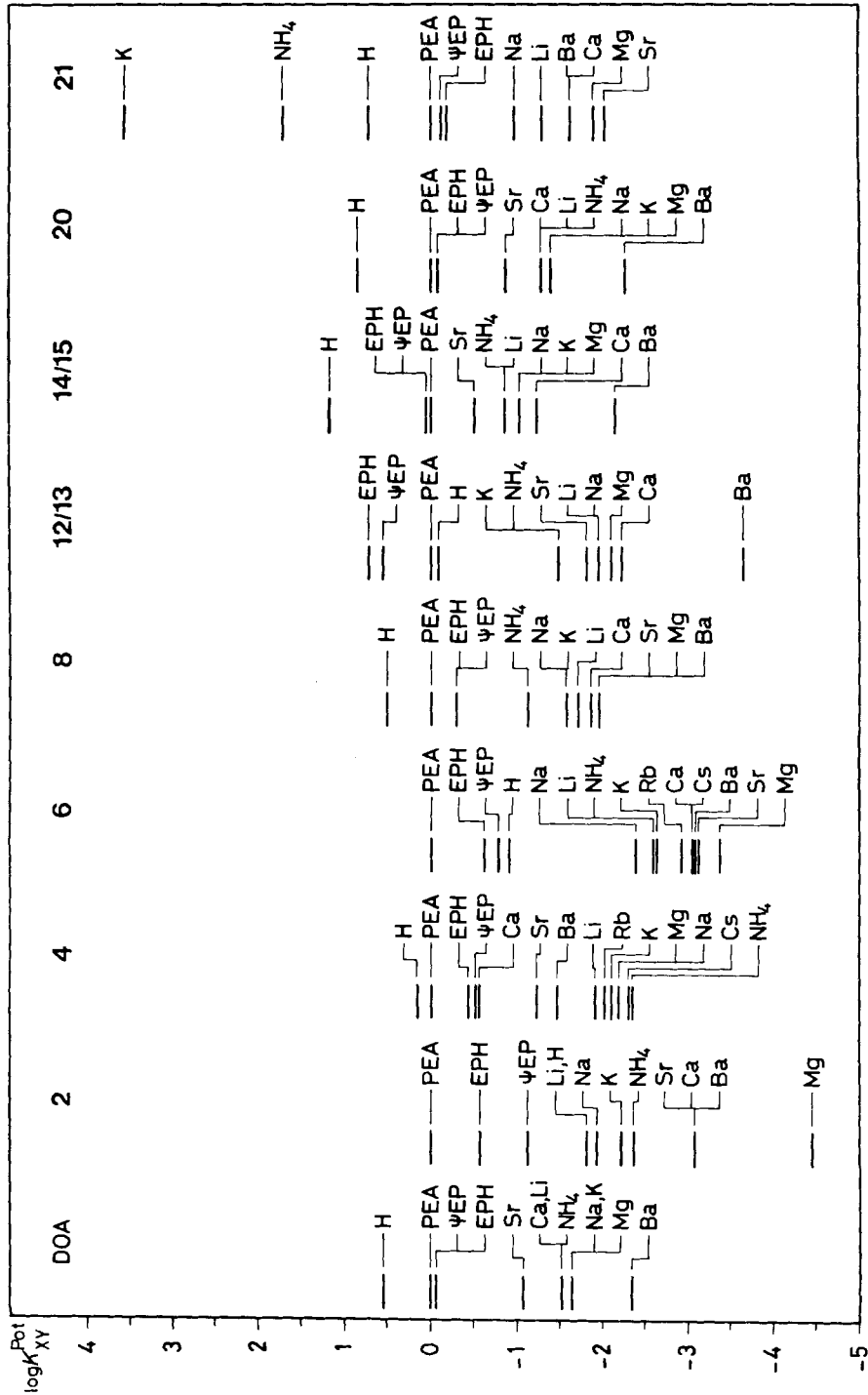


Fig. 3. Selektivitätsfaktoren  $K_{XY}^{Pot}$  für Membranen mit DOA als Lösungsmittel (vgl. Legende zu Fig. 2)



Tabelle 1. Potentiometrisch ermittelte Enantiomerenselektivität

Membranzusammensetzung (Gew.-%)			Kation <sup>b)</sup>	Enantiomerenselektivität	
Ligand	Lösungsmittel <sup>a)</sup>	PVC		$\Delta E_{(+)} - \Delta E_{(-)}$ [mV] <sup>c)</sup>	$K_{(+)} / K_{(-)}$ <sup>d)</sup>
1; 0,7	<i>o</i> -NPOE; 65,5	33,8	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	0 ± 0,5	1,00 ± 0,02
1; 0,7	DOA; 65,6	33,7	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	0 ± 0,3	1,00 ± 0,01
2; 0,5 <sup>i)</sup>	<i>o</i> -NPOE; 66,1	33,0	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	2,5 ± 0,2	1,10 ± 0,01 <sup>h)</sup>
2; 0,5 <sup>i)</sup>	<i>o</i> -NPOE; 66,1	33,0	PEA; 0,01m <sup>e)</sup>	2,2 ± 0,2	1,09 ± 0,01 <sup>h)</sup>
2; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	33,2	PEA; 0,01m <sup>f)</sup>	2,4 ± 0,8	1,10 ± 0,04 <sup>g)</sup>
2; 0,5 <sup>i)</sup>	<i>o</i> -NPOE; 66,1	33,0	PEA; 0,001m <sup>e)</sup>	2,2 ± 0,2	1,09 ± 0,01 <sup>h)</sup>
2; 0,7	DOA; 66,0	33,3	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	3,0 ± 0,5	1,12 ± 0,02 <sup>g)</sup>
2; 0,9	<i>o</i> -NPOE; 66,1	33,0	EPH; 0,1m <sup>e)</sup>	-1,94 ± 0,25	(1,08 ± 0,01) <sup>-1h)</sup>
3; 0,8	<i>o</i> -NPOE; 65,9	33,3	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	1,23 ± 0,21	1,05 ± 0,01 <sup>g)</sup>
3; 0,9	DOA; 65,5	33,6	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	1,01 ± 0,34	1,04 ± 0,01 <sup>g)</sup>
4; 0,5 <sup>i)</sup>	<i>o</i> -NPOE; 66,1	33,0	PEA; 0,1m <sup>e)</sup>	1,2 ± 0,2	1,05 ± 0,01 <sup>h)</sup>
4; 0,5 <sup>i)</sup>	<i>o</i> -NPOE; 66,1	33,0	EPH; 0,1m <sup>e)</sup>	-1,58 ± 0,15	(1,06 ± 0,01) <sup>-1h)</sup>
6; 0,6	<i>o</i> -NPOE; 67,1	32,3	PEA; 0,1m	2,39 ± 0,95	1,10 ± 0,04 <sup>g)</sup>
6; 0,6	DOA; 66,6	32,8	PEA; 0,1m	4,13 ± 0,65	1,17 ± 0,03 <sup>g)</sup>
7; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,7	32,8	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	1,25 ± 0,75	1,05 ± 0,03 <sup>g)</sup>
8; 0,4	<i>o</i> -NPOE; 66,2	33,4	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-3,22 ± 0,43	(1,13 ± 0,02) <sup>-1g)</sup>
8; 0,4	<i>o</i> -NPOE; 66,2	33,4	EPH; 0,1m <sup>f)</sup>	-3,13 ± 0,79	(1,13 ± 0,03) <sup>-1g)</sup>
8; 0,4	<i>o</i> -NPOE; 66,2	33,4	ΨEP; 0,1m <sup>f)</sup>	-5,04 ± 1,2	(1,22 ± 0,06) <sup>-1g)</sup>
8; 0,4	DOA; 67,5	32,1	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-0,85 ± 0,30	(1,03 ± 0,01) <sup>-1g)</sup>
8; 0,4	DOA; 67,5	32,1	EPH; 0,1m <sup>f)</sup>	0 ± 0,5	(1,00 ± 0,02)
8; 0,4	DOA; 67,5	32,1	ΨEP; 0,1m <sup>f)</sup>	-0,60 ± 0,49	(1,02 ± 0,02) <sup>-1g)</sup>
9; 2,5	<i>o</i> -NPOE; 64,5	33,0	PEA; 0,01m <sup>f)</sup>	12,1 ± 1,8	1,6 ± 0,1 <sup>g)</sup>
9; 2,5	<i>o</i> -NPOE; 64,5	33,0	PGA; 0,01m <sup>f)</sup>	+ 4,47 ± 1,04	1,19 ± 0,05 <sup>g)</sup>
9; 2,5	<i>o</i> -NPOE; 64,5	33,0	PGM; 0,01m <sup>f)</sup>	37,1 ± 2,7	4,24 ± 0,47 <sup>g)</sup>
10; 1,0	<i>o</i> -NPOE; 66,6	32,4	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	2,31 ± 0,54	1,09 ± 0,02 <sup>h)</sup>
10; 0,9	DOA; 65,9	32,2	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	3,02 ± 1,45	1,13 ± 0,07 <sup>h)</sup>
11; 0,9	<i>o</i> -NPOE; 67,2	31,9	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-3,45 ± 1,08	(1,14 ± 0,05) <sup>-1h)</sup>
11; 0,9	DOA; 67,6	31,5	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-5,06 ± 0,81	(1,22 ± 0,04) <sup>-1h)</sup>
12; 0,9	<i>o</i> -NPOE; 66,8	32,3	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	2,87 ± 0,82	1,12 ± 0,04 <sup>h)</sup>
12; 1,0	DOA; 66,3	32,7	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	2,42 ± 0,99	1,10 ± 0,04 <sup>h)</sup>
12; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	32,2	PEA; 0,01m <sup>f)</sup>	2,69 ± 0,53	1,11 ± 0,02 <sup>g)</sup>
12; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	32,2	PGA; 0,01m <sup>f)</sup>	-3,37 ± 0,67	(1,14 ± 0,03) <sup>-1g)</sup>
12; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	32,2	PGM; 0,01m <sup>f)</sup>	-2,76 ± 0,47	(1,11 ± 0,02) <sup>-1g)</sup>
13; 1,0	<i>o</i> -NPOE; 66,1	32,9	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-3,50 ± 0,69	(1,15 ± 0,03) <sup>-1h)</sup>
13; 1,0	DOA; 65,9	33,1	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-3,80 ± 1,83	(1,16 ± 0,09) <sup>-1h)</sup>
13; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	32,2	PEA; 0,01m <sup>f)</sup>	-3,82 ± 1,34	(1,16 ± 0,06) <sup>-1g)</sup>
13; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	32,2	PGA; 0,01m <sup>f)</sup>	2,82 ± 0,77	1,12 ± 0,03 <sup>g)</sup>
13; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 66,3	32,2	PGM; 0,01m <sup>f)</sup>	4,15 ± 0,65	1,18 ± 0,03 <sup>g)</sup>
14; 0,5	<i>o</i> -NPOE; 58,7	40,8	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-1,32 ± 0,23	(1,05 ± 0,01) <sup>-1h)</sup>
14; 1,0	DOA; 66,8	32,2	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-1,67 ± 0,56	(1,07 ± 0,02) <sup>-1h)</sup>
15; 1,0	<i>o</i> -NPOE; 65,4	33,6	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	1,36 ± 0,88	1,05 ± 0,04 <sup>h)</sup>
15; 1,0	DOA; 66,9	32,1	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	0 ÷ 0,8	1,00 ÷ 1,03
16; 1,3	<i>o</i> -NPOE; 66,8	31,9	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	2,51 ± 1,61	1,10 ± 0,07 <sup>h)</sup>
16; 1,6	DOA; 65,4	33,0	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	0 ÷ 0,6	1,00 ÷ 1,02
17; 1,0	<i>o</i> -NPOE; 67,4	31,6	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-3,33 ± 0,63	(1,14 ± 0,03) <sup>-1h)</sup>
17; 1,0	DOA; 66,3	32,7	PEA; 0,1m <sup>f)</sup>	-1,13 ± 0,49	(1,05 ± 0,02) <sup>-1h)</sup>
21; 1,5	<i>o</i> -NPOE; 65,5	33,0	PEA; 0,1m	0,0 ± 0,5	1,00 ± 0,02 <sup>h)</sup>

a) *o*-NPOE: *o*-Nitrophenyl-octyläther; DOA: Adipinsäure-di(2-äthylhexyl)ester.  
 b) S. Fussnote 2. PGA: Phenylglycinamid · H<sup>+</sup>; PGM: Phenylglycinmethylester · H<sup>+</sup>.  
 c)  $\Delta E_{(+)}$  bzw.  $\Delta E_{(-)}$  Spannungsdifferenz über der Messkette (1) für das (+)- bzw. das (-)-Enantiomere des chiralen Salzes als Messgut.  
 d)  $K_{(+)}$  bzw.  $K_{(-)}$  Komplexbildungskonstanten für das (+)- bzw. das (-)-Enantiomere des chiralen Salzes.  
 e) Acetatpuffer (0,1M Essigsäure, 0,05M Kaliumacetat) pH = 4,4.  
 f) Phosphatpuffer (2 · 10<sup>-3</sup>M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 · 10<sup>-3</sup>M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) pH = 6,8.  
 g) Vertrauensgrenze 68%.  
 h) Vertrauensgrenze 95%.  
 i) Zusatz von 0,4 Gew.-% Natriumtetraphenylborat (vgl. [22]).

**Enantiomere selektivität durch elektrodialytische Transportversuche.** - Verwendung markierter enantiomerer *o*-Phenyläthylamine. Ein zweites Verfahren, um die Enantiomere selektivität der chiralen Ionophoren auf elektrochemischem Wege zu bestimmen, beruht auf der Gleichung  $t_{(+)} / t_{(-)} = K_{(+)} / K_{(-)}$  (vgl. oben). Eine mit einem chiralen Ionophor beladene enantiomere selektive Flüssigmembran soll demnach bei elektrodialytischen Transportversuchen ein racemisches Gemisch von Kationen in Enantiomere spalten. Um den Spaltungsgrad zu bestimmen, muss das Enantiomere verhältnis vor und nach dem Versuch bekannt sein. Die Bestimmung des Enantiomere verhältnisses auf polarimetrischem Wege würde eine verhältnismässig grosse

Schema 2

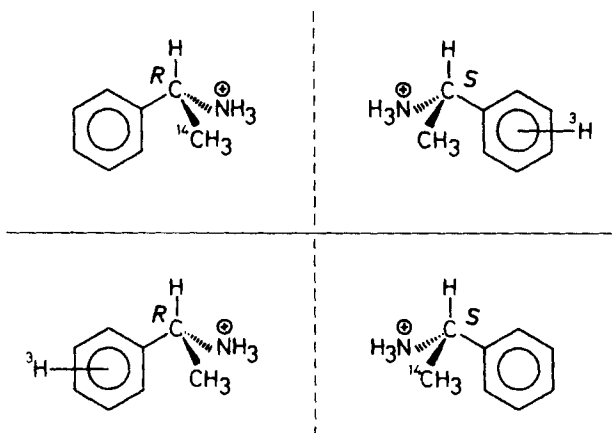


Tabelle 2. Elektrodialytisch ermittelte Enantiomere selektivität

Membranzusammensetzung (Gew.-%)			Enantiomere selektivität
Ligand	Lösungsmittel	PVC	$t_{(+)} / t_{(-)}^c$
2: 1,6	<i>o</i> -NPOE: 65,6	32,8 <sup>a</sup> )	$1,067 \pm 0,015$
2: 1,6	<i>o</i> -NPOE: 65,6	32,8 <sup>b</sup> )	$1,070 \pm 0,026$
5: 3,1	<i>o</i> -NPOE: 64,6	32,3 <sup>a</sup> )	$1,00 \pm 0,02$
5: 3,1	<i>o</i> -NPOE: 64,6	32,3 <sup>b</sup> )	$1,00 \pm 0,02$
9: 0,5	<i>o</i> -NPOE: 67,8	31,7 <sup>a</sup> )	$1,4 \pm 0,2$
9: 0,5	<i>o</i> -NPOE: 66,3	33,2 <sup>b</sup> )	$1,4 \pm 0,2$
12: 1,1	<i>o</i> -NPOE: 65,8	33,1 <sup>a</sup> )	$1,124 \pm 0,017$
12: 1,1	<i>o</i> -NPOE: 65,8	33,1 <sup>b</sup> )	$1,121 \pm 0,012$
13: 1,0	<i>o</i> -NPOE: 66,1	32,9 <sup>a</sup> )	$(1,093 \pm 0,027)^{-1}$
13: 1,0	<i>o</i> -NPOE: 66,1	32,9 <sup>b</sup> )	$(1,094 \pm 0,012)^{-1}$

<sup>a</sup>) (*R*)-[<sup>14</sup>C]-/(*S*)-[<sup>3</sup>H]-*o*-Phenyläthylammoniumchlorid.

<sup>b</sup>) (*S*)-[<sup>14</sup>C]-/(*R*)-[<sup>3</sup>H]-*o*-Phenyläthylammoniumchlorid.

<sup>c</sup>)  $t_{(+)}$  bzw.  $t_{(-)}$ : Überführungszahl der Kationen des (+)- bzw. des (-)-Enantiomeren; Vertrauensgrenzen des Verhältnisses  $t_{(+)} / t_{(-)}$ : 95%.

Menge des transportierten Materials verlangen, wodurch die Vorteile des Mikromaßstabes verloren gingen. Dies kann umgangen werden, indem die beiden reinen Enantiomeren des Substrates verschiedenartig radioaktiv markiert, das eine mit  $^3\text{H}$  und das andere mit  $^{14}\text{C}$ , und sie wieder zum racemischen Gemisch vereinigt werden. Wenn die Enantiomere genügend stark markiert sind, so lässt sich die Änderung des Enantiomerenverhältnisses durch Bestimmung des Verhältnisses  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$  auch bei kleinen Enantiomerelektivitäten mit geringen Mengen transportierter Ionen recht genau ermitteln.

Zur Durchführung der elektrodialytischen Versuche wurde die früher beschriebene Zelle [9] verwendet. Als Messgut dienten die beiden racemischen Gemische der Salze der markierten enantiomeren  $\alpha$ -Phenyläthylamine: (*R*)-[ $^3\text{H}$ ]-/(*S*)-[ $^{14}\text{C}$ ]-Amin sowie (*R*)-[ $^{14}\text{C}$ ]/(*S*)-[ $^3\text{H}$ ]-Amin (s. *Schema 2*). Die Flüssigmembranen enthielten *o*-NPOE als Lösungsmittel und die Verbindungen **2**, **9**, **12** und **13** als chirale Ionophoren. Der achirale Ionophor **5** und das nicht enantiomerelektive Valinomycin dienten als Kontrollen. Die Messergebnisse sind in *Tabelle 2* zusammengestellt. Wie *Figur 4*

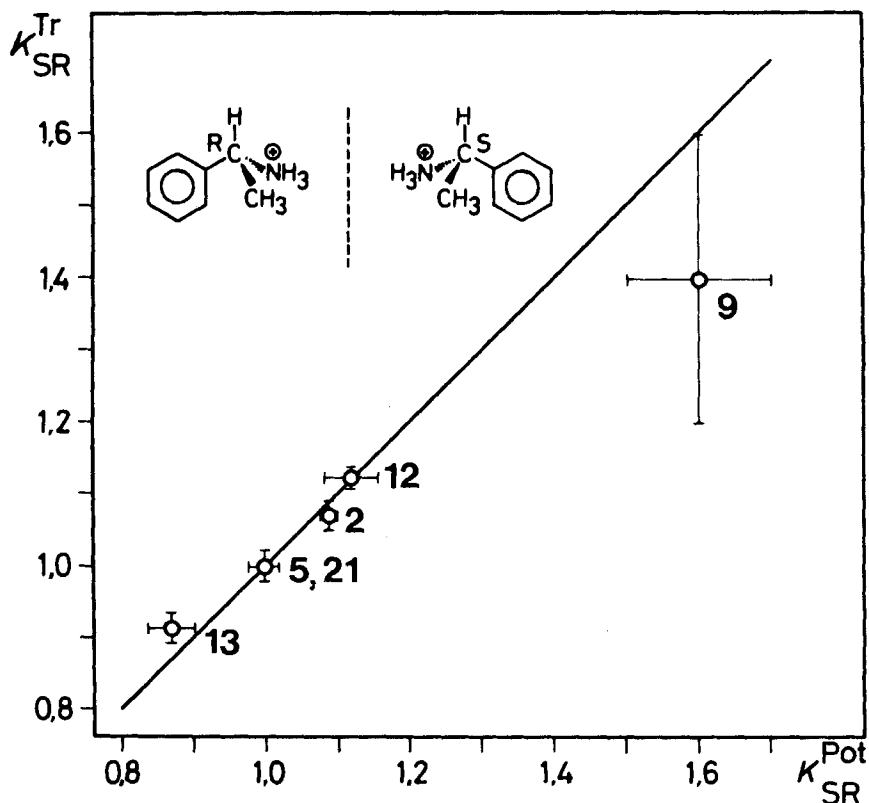


Fig. 4. Zusammenhang der mittels Potentiometrie ( $K_{SR}^{Pot}$ ) und elektrodialytischem Transport ( $K_{SR}^{Tr}$ ) gefundenen Selektivität einiger Liganden für enantiomere  $\alpha$ -Phenyläthylammonium-Ionen in *o*-NPOE. Verbindung 5 ist achiral. Vgl. dazu *Tabelle 1* und *Tabelle 2*.

zeigt, stimmen die potentiometrisch und elektrodialytisch ermittelten Daten recht gut überein.

Die Verwendung von racemischen Gemischen, die aus verschiedenen radioaktiv markierten Enantiomeren bestehen, erlaubt auch andere Enantiomerentrennungen im Mikromaßstab zu verfolgen. Als Beispiel sei die Trennung durch hochauflösende Flüssigchromatographie von ( $\pm$ )- $\alpha$ -Phenyläthylammoniumpikrat am wenig enantiomerenselektiven Ionophor **2** ( $K_{(+)} / K_{(-)}$  in *o*-NPOE 1,10, *Tab. 1*) angeführt, deren Ergebnis in *Figur 5* wiedergegeben ist. Daraus ist ersichtlich, dass das (*R*)-Enantiomere langsamer eluiert wird, wie aus der elektrochemisch ermittelten Enantiomerenselektivität zu erwarten war.

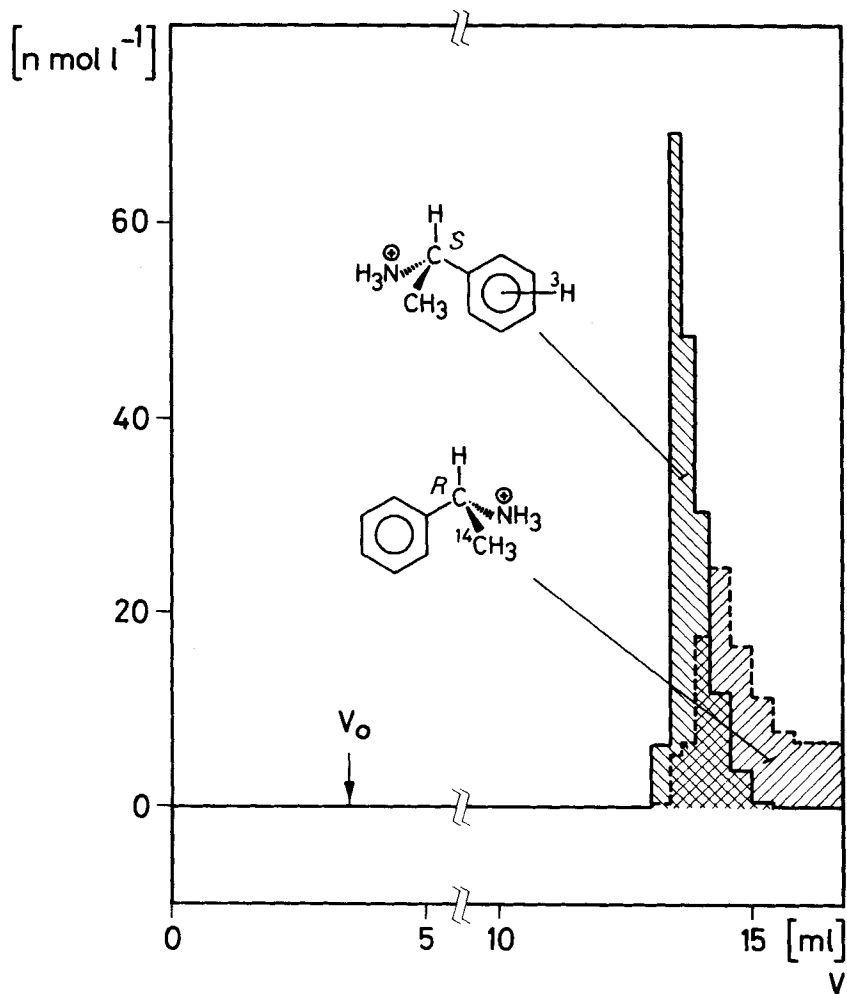


Fig. 5. Trennung von (*R*)- $^{14}\text{C}$ - und (*S*)- $^3\text{H}$ - $\alpha$ -Phenyläthylammonium-Ionen mittels hochauflösender Flüssigchromatographie

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit sowie Herrn Dr. K. May für die sorgfältige Durchführung der Szintillationsmessungen im Laboratorium für Radiochemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, unter der Leitung von PD Dr. P. Jordan.

### Experimenteller Teil

**Isotopenmarkierung von (R)- und (S)- $\alpha$ -Phenyläthylamin** (vgl. Schema 2). (R)- $[\beta\text{H}]$ - und (S)- $[\beta\text{H}]$ - $\alpha$ -Phenyläthylammoniumchlorid. Ausgehend von kommerziell erhältlichem tritiiertem Wasser lassen sich nach Yavorsky & Gorin [24] [25] Wasserstoffatome, welche an Aromaten gebunden sind, innert relativ kurzer Zeit bis zum Gleichgewicht austauschen (Std. bis Tage bei RT.), sofern keine desaktivierende Gruppen am Aromaten vorhanden sind. Tertiäre H-Atome in aliphatischen und in substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffen tauschen nicht aus [24] [25]. Dies ist im vorliegenden Fall von grösster Bedeutung, da ein solches H-Atom am Chiralitätszentrum von  $\alpha$ -Phenyläthylamin vorhanden ist. Nach dieser Methode wurden die beiden reinen Enantiomeren des  $\alpha$ -Phenyläthylamins bei 40° während ca. 200 Std. markiert. Die genauen Bedingungen des Isotopenaustausches sind in [26] enthalten. Die spezifisch messbaren Aktivitäten betragen im April 1975  $10,8 \cdot 10^{10}$  ipm/mol des (S)-Enantiomeren und  $7,1 \cdot 10^{10}$  ipm/mol des (R)-Enantiomeren [9].

(R)- $[\text{C}^{14}]$ - und (S)- $[\text{C}^{14}]$ - $\alpha$ -Phenyläthylammoniumchlorid. Ausgehend von methyl- $[\text{C}^{14}]$ -markiertem Natriumacetat wurde durch Friedel-Crafts-Acetylierung von Benzol Acetophenon bereitet. Aus dem anschliessend hergestellten Acetophenon-oxim wurde durch katalytische Hydrierung racemisches  $\alpha$ -Phenyläthylamin gewonnen. Die Auftrennung in reine Enantiomere wurde mit Hilfe von 2,3,4,6-Tetraacetyl-D-glucose ( $\beta$ -Form) [27] und (+)-Weinsäure [28] vorgenommen. Die genauen Bedingungen der Synthese und der Auftrennung in Enantiomere sind in [29] enthalten. Die spezifisch messbare Aktivität von (R)- $[\text{C}^{14}]$ - und (S)- $[\text{C}^{14}]$ - $\alpha$ -Phenyläthylammoniumchlorid betrug  $9,4 \cdot 10^{10}$  ipm/mol [9].

**Elektrochemische Studien.** - Das experimentelle Vorgehen zur potentiometrischen Ermittlung der Enantiomere Selektivität sowie Einzelheiten zur Durchführung der elektrodialytischen Ionentransporte einschliesslich der dafür eingesetzten Messzelle sind früher ausführlich beschrieben worden [9] [30] [31].

**Hochauflösende Flüssigchromatographie.** - Die Trennung der Enantiomeren von  $\alpha$ -Phenyläthylammoniumpikrat erfolgte mittels hochauflösender Flüssigchromatographie bei RT. in einer 235 mm langen Glassäule mit 5 mm Innendurchmesser. Als Trägermaterial diente silanisierteres *Lichrospher*<sup>®</sup> SI1000 (Merck), auf das  $0,9 \cdot 10^{-2}$  mol  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> Ligand 2 (4,8 mg pro Säulenfüllung), in *o*-Nitrophenyloctyläther (*o*-NPOE) gelöst, aufgetragen war. Als mobile Phase wurde mit *o*-NPOE gesättigtes Wasser verwendet. Bei einem Druck von ca. 40 atm am Säulenkopf betrug die Flussgeschwindigkeit 0,5 ml min<sup>-1</sup>. Es wurden 20  $\mu$ l einer Lösung von  $4,4 \cdot 10^{-3}$  M doppelt markiertem racemischem Gemisch von  $\alpha$ -Phenyläthylammoniumchlorid und  $4,4 \cdot 10^{-3}$  M Natriumpikrat in mobiler Phase injiziert. Die Radioaktivität der Eluatfraktionen wurde mittels Flüssigszintillation im Laboratorium für Radiochemie bestimmt.

### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & A. M. Shkrob, 'BBA Library 12, Membrane-Active Complexones', Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1974.
- [2] C. J. Pedersen & H. K. Frensdorff, *Angew. Chemie Int. Ed.* 11, 16 (1972).
- [3] J. M. Lehn, *Struct. and Bonding* 16, 1 (1973).
- [4] 'Progress in Macrocyclic Chemistry', Vol. 1, Hrsg. R. M. Izatt and J. J. Christensen, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1979.
- [5] F. Vögtle, E. Weber & U. Ebben, *Kontakte (Merck)* 1, 3 (1979) und frühere Abhandlungen dieser Reihe.
- [6] D. J. Cram & J. M. Cram, *Science* 183, 803 (1974).

- [7] *D.J. Cram, R.C. Helgeson, L.R. Sousa, J.M. Timko, M. Newcomb, P. Moreau, F. de Jong, G.W. Gokel, D.H. Hoffman, L.A. Domeier, S.C. Peacock, K. Madan & L. Kaplan*, *Pure appl. Chemistry* 43, 327 (1975).
- [8] *D.J. Cram*, in *A. Weissbergers 'Techniques of Chemistry'*, Bd.10, Teil 2, Hrsg. J.B. Jones, D. Perlman & C.J. Sih, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto 1976, S.815.
- [9] *A.P. Thoma, Z. Cimerman, U. Fiedler, D. Bedeković, M. Güggi, P. Jordan, K. May, E. Pretsch, V. Prelog & W. Simon*, *Chimia* 29, 344 (1975).
- [10] *W.E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch & W. Simon*, in [4], S.1.
- [11] *G. Eisenman*, in R.A. Durst (Hrsg.) 'Ion-Selective Electrodes', NBS Special Publication 314, Washington (1969).
- [12] *W. Simon, W.E. Morf & P.C. Meier*, *Struct. and Bonding* 16, 113 (1973).
- [13] *W. Simon*, 'Proceedings of the XVth Solvay Conference on Chemistry', Brussels, November 22-26 (1976), 'Molecular Movements and Chemical Reactivity as Conditioned by Membranes, Enzymes and Other Macromolecules', Hrsg. R. Lefever and A. Goldbeter, John Wiley & Sons, Inc., New York 1978, S.287.
- [14] *W.E. Morf, P. Wuhrmann & W. Simon*, *Analyt. Chemistry* 48, 1031 (1976).
- [15] *T. Posternak, D. Reymond & H. Friedli*, *Helv.* 38, 205 (1955).
- [16] *A. Viviani-Nauer*, Diss. ETHZ, 1980.
- [17] *M. Güggi*, Diss. ETHZ Nr. 5866, 1976.
- [18] *D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I.J. Borowitz & L. Weiss*, *Helv.* 58, 1535 (1975).
- [19] *D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon*, *Helv.* 56, 1780 (1973).
- [20] *V. Prelog & D. Bedeković*, *Helv.* 62, 2285 (1979).
- [21] *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).
- [22] *W.E. Morf & W. Simon*, in 'Ion-Selective Electrodes in Analytical Chemistry', Bd.1, Hrsg. H. Freiser, Plenum Press, New York, London, Washington, Boston 1978, S.211.
- [23] *S.C. Peacock & D.J. Cram*, *Chem. Commun.* 1976, 282.
- [24] *P. Yavorsky & E. Gorin*, 'Development of Tritium Labeling of Organic Materials', NYO 10178 United States Atomic Energy Commission 1963.
- [25] *E. Evans*, 'Tritium and its Compounds', Butterworths, London 1966.
- [26] *A.P. Thoma*, Diss. ETHZ Nr. 6062, 1977.
- [27] *B. Helferich & W. Portz*, *Chem. Ber.* 86, 1034 (1953).
- [28] *B. Helferich*, *Org. Synth.* 49, 93 (1969).
- [29] *D. Bedeković*, Diss. ETHZ Nr. 5777, 1976.
- [30] *A.P. Thoma & W. Simon*, in 'Metal-Ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry', part 2, Hrsg. B. Pullmann & N. Goldblum, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland 1977, S.37.
- [31] *A.P. Thoma, E. Pretsch, G. Horvai & W. Simon*, in 'Biochemistry of Membrane Transport', Hrsg. G. Semenza & E. Carafoli, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1977, S.116.