

16. Ionophore vom Typ der 3-Oxapentandiamide

von Ernő Pretsch, Daniel Ammann, Hans F. Osswald, Marc Güggi und Wilhelm Simon

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

(23. X. 79)

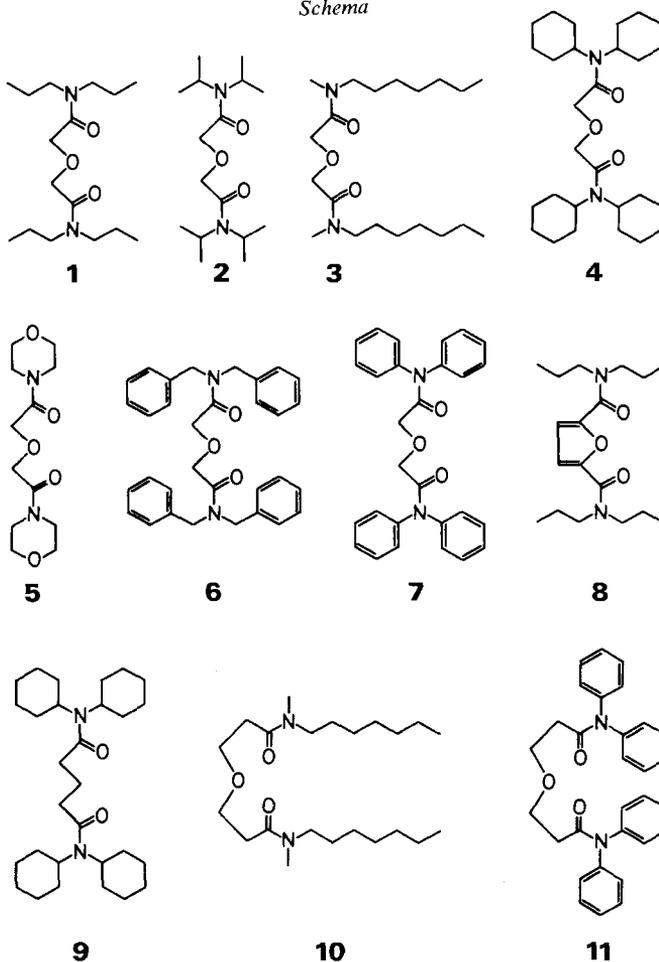
Ionophores of the Type of 3-Oxapentane Diamides

Summary

A series of lipophilic 3-oxapentane diamides were prepared and their selectivity in membranes was studied. *N, N, N', N'*-Tetracyclohexyl-3-oxapentane diamide forms 1: 2- and 1: 3-metal/ligand-complexes with Mg^{2+} and Ca^{2+} respectively and induces a selectivity in membranes for Ca^{2+} over Mg^{2+} by a factor of about 10^4 .

Gewisse 3,6-Dioxaoctandiamide [1] sind in der Lage, mit Ca^{2+} lipophile 1:2-Kation/Ligand-Komplexe mit 8 koordinierenden O-Atomen zu bilden [2–4] und damit diese Ionen selektiv aus einer wässrigen in eine Membranphase überzuführen [5] [6]. Solche Liganden (Ionenüberträger, Ionophore) eignen sich als Komponenten für Flüssigmembranelektroden hoher Ca^{2+} -Selektivität [7]; sie diskriminieren Mg^{2+} um etwa einen Faktor von 10^5 und mehr. Dagegen sind hoch Mg^{2+} -selektive Membransysteme unbekannt. Aufgrund von Modellbetrachtungen könnte in Membranen eine Bevorzugung von Mg^{2+} gegenüber Ca^{2+} dann auftreten, wenn Mg^{2+} durch O-Ligandatome des Ionophors octaedrisch koordiniert würde; vorteilhaft wären koordinierende Ligandgruppen hoher Dipolmomente [8]. Von der Annahme ausgehend, dass Liganden vom Typ der 3-Oxapentan- und 4-Oxaheptandiamide mit Ca^{2+} und Mg^{2+} ebenfalls 1:2-Komplexe bilden und somit zu einer Koordination mit 6 O-Atomen führen, sind die Verbindungen 1–11 (vgl. *Schema*) hergestellt und in Membranen untersucht worden: Überraschenderweise weist keine der untersuchten Verbindungen in Membranen Selektivität für Mg^{2+} auf. Wie die *Figur* zeigt, liegen dagegen zum Teil beachtliche Bevorzugungen von Ca^{2+} vor (vgl. 1, 4 und 7). Die ausgeprägteste Ca^{2+} -Selektivität wird an Membranen mit 4 beobachtet. Das Verhalten der Verbindungen 2, 3 und 6 ist kaum von jenem von 1 zu unterscheiden. Ligand 5 ist derart hydrophil, dass eine zuverlässige Beurteilung seiner Selektivität in Membranen nicht möglich ist. Der Ersatz der aliphatischen Ätherfunktion von 1 durch ein Furan-System (kleinere Basizität des Äther-O-Atoms und veränderte Geometrie im Bereiche der potentiell koordinierenden Zentren) führt zu einem starken Selektivitätsverlust (8). In Membranen ergeben sich für 8 sowie für einen zu 4 analogen Liganden ohne Äther-O-Atom (9) Selektivitäten, wie sie an ligandfreien Systemen (erste Kolonne in *Figur*) beobachtet werden. Überraschenderweise führt auch eine

Schema



Zunahme der Anzahl C-Atome zwischen Äther-O-Atom und Amidcarbonylgruppe zu einem analogen Selektivitätsverlust (**10** und **11** im Vergleich mit **3** und **7**; vgl. auch *Fig.*).

Erwartungsgemäss konnten 1:2-Komplexe von **4** mit $\text{Mg}(\text{SCN})_2$ isoliert werden (vgl. exper. Teil). Ihre Röntgenstrukturanalyse [9] hat jedoch gezeigt, dass drei O-Atome eines ersten sowie lediglich die beiden Amid-O-Atome eines zweiten Liganden das Metall-Ion koordinieren. Die $\text{Mg}^{2+} \dots \text{O}$ -Abstände betragen 203 bis 216 pm (Carbonyl) bzw. 216 pm (Äther) [9]. Die octaedrische Koordinationssphäre wird mit einem N-Atom von Rhodanid im Abstand von 208 pm vervollständigt. Die in Membranen mit **4** beobachtete Ca^{2+} -Selektivität lässt sich darauf zurückführen, dass Ca^{2+} mit **4** unerwarteterweise 1:3-Komplexe bildet (vgl. exper. Teil). Ihre Röntgenstrukturanalyse [9] [10] belegt eine Koordination von Ca^{2+} mit den 9 O-Atomen von 3 Molekeln **4**. Die $\text{Ca}^{2+} \dots \text{O}$ -Abstände betragen 238 bis 247 pm

(Carbonyl) bzw. 255 bis 263 pm (Äther). Diese Komplexe extrem hoher Lipophilie (relative Molmasse: 1422) sind für die selektive Überführung von Ca^{2+} aus Wasser in die Membranphase verantwortlich (vgl. dazu [11]).

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. - *Membranen.* Unter Verwendung von *o*-Nitrophenyloctyläther (hergestellt nach [12]) als Membranlösungsmittel wurden die Membranen entsprechend den Angaben in [13] hergestellt. *Potentiometrische Messungen und Bestimmung der Selektivitätsfaktoren.* Sie erfolgten an der Messkette Hg; Hg_2Cl_2 , KCl (ges.)/0,1M NH_4NO_3 /Messgut/Membran//0,01M CaCl_2 , AgCl; Ag. Die Selektivitätsfaktoren wurden mittels der Methode der getrennten Lösungen [14] (0,01M) bestimmt. *Charakterisierung der Liganden.* Die Aufnahmetechnik und die Symbolik entsprechen [15].

Herstellung der Liganden 1-11. - *Allgemeine Vorschrift.* Die Verbindungen 1-11 wurden nach folgendem Schema hergestellt:



A. Herstellung des Disäuredichlorids. Eine Lösung von 1 Mol-Äquiv. Dicarbonsäure (ca. 10 g) in trockenem Benzol (ca. 100 ml) wurde zunächst mit 5 Mol-Äquiv. Thionylchlorid und mit *N,N*-Dimethylformamid in katalytischen Mengen (20 Tropfen) versetzt und zunächst 9 Std. bei 40° und anschliessend 15 Std. bei RT gerührt. Durch Abdampfen des Benzols i.V. wurde das Disäuredichlorid erhalten.

B. Überführung des Disäuredichlorids in das Diamid. In trockenem Benzol gelöstes Disäuredichlorid (1 Mol-Äquiv.) wurde langsam zu einer Lösung des entsprechendenamins (7 Mol-Äquiv. in trockenem Benzol oder 2 Mol-Äquiv. in Benzol/Pyridin) getropft. Das Gemisch wurde 24 Std. bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung filtriert, mehrmals mit 0,1M HCl und Wasser gewaschen, i.V. eingedampft und der Rückstand gereinigt.

***N,N,N',N'*-Tetrapropyl-3-oxapentandiamid (1).** 3-Oxapentandisäuredichlorid (hergestellt nach Verfahren A) wurde mit Dipropylamin nach Verfahren B zu *N,N,N',N'*-Tetrapropyl-3-oxapentandiamid (68%) umgesetzt. - IR. (Flüssigkeitsfilm): 1650. - ¹H-NMR. (CDCl_3): 0,9 (*t*, 12 H, 4 CH_3); 1,5 (*m*, 8 H, 4 CH_2CH_3); 3,2 (*m*, 8 H, 4 CH_2N); 4,3 (*s*, 4 H, 2 OCH_2). - ¹³C-NMR. (CDCl_3): 11,1 und 11,4 (2 *qa*, CH_3 , *trans* bzw. *cis* relativ zu C=O); 20,8 und 22,1 (2 *t*, CH_2CH_3 *cis* bzw. *trans* relativ zu C=O); 47,3 und 48,5 (2 *t*, CH_2N *cis* bzw. *trans* relativ zu C=O); 69,2 (*t*, OCH_2); 168,6 (*s*, CO). - MS.: 300 (7, M^+), 200 (30), 172 (90), 158 (5), 143 (65), 128 (38), 114 (84), 100 (100), 86 (33), 58 (16), 43 (69).

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (300,44) Ber. C 63,98 H 10,74 N 9,33% Gef. C 63,74 H 10,79 N 9,15%

***N,N,N',N'*-Tetraisopropyl-3-oxapentandiamid (2).** 3-Oxapentandisäuredichlorid wurde mit Diisopropylamin nach Verfahren B zu *N,N,N',N'*-Tetraisopropyl-3-oxapentandiamid (14%) umgesetzt. - IR. (CHCl_3): 1640. - ¹H-NMR. (CDCl_3): 1,3 (br., 24 H, 8 CH_3); 3,7 (br., 4 H, 4 CH); 4,2 (*s*, 4 H, 2 CH_2). - MS.: 300 (0,6, M^+), 200 (24), 172 (43), 143 (32), 130 (11), 128 (18), 100 (100), 86 (72), 58 (22), 43 (73), 41 (27).

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (300,44) Ber. C 63,98 H 10,74 N 9,33% Gef. C 63,88 H 10,51 N 8,97%

***N,N'*-Diheptyl-*N,N'*-dimethyl-3-oxapentandiamid (3)** wurde aus 3-Oxapentandisäuredichlorid und *N*-Heptyl-*N*-methylamin nach Verfahren B hergestellt (90%). - IR. (Film) 1670. - ¹H-NMR. (CDCl_3): 0,9 (*t*, 6 H, 2 CH_3CH_2); 1,3-1,5 (br., 20 H, 2 (CH_2)₃ CH_3); 2,9 und 2,94 (2*s*, 6 H, 2 CH_3N); 3,2 und 3,3 (2*t*, 4 H, 2 CH_2N); 4,27 und 4,28 (2*s*, 4 H, 2 CH_2O). - ¹³C-NMR. (CDCl_3): 14,1 (*qa*, CH_3CH_2); 22,6 (*t*, CH_3CH_2); 26,7, 26,8, 27,1, 28,4, 29,0 und 31,8 (6*t*, CH_2); 33,0, 34,1 (2*qa*, CH_3N); 47,8 und 49,0 (2*t*, CH_2N); 69,2 und 69,4 (2*t*, CH_2O); 168,5 und 168,6 (2*s*, CO). - MS.: 356 (6, M^+), 327 (2), 313 (2), 299 (1), 283 (7), 228 (20), 200 (57), 171 (31), 156 (100), 128 (57), 100 (12), 87 (38), 85 (35), 83 (51), 57 (67), 44 (90).

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ (356,55) Ber. C 67,37 H 11,31 N 7,86% Gef. C 67,10 H 11,37 N 7,68%

N,N,N',N'-Tetracyclohexyl-3-oxapentandiamid (**4**) wurde aus 3-Oxapentandisäuredichlorid und *N,N*-Dicyclohexylamin nach Verfahren B hergestellt und zweimal aus Aceton umkristallisiert (12%). - Smp. 153-154°. - IR. (CHCl₃): 1640. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1-3,5 (br. *m*, 44 H, Cyclohexyl); 4,2 (*s*, 4 H, 2 CH₂O). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 25,3, 25,8, 26,6, 29,9 und 31,3 (5 *t*, CCH₂C); 56,0 und 56,8 (2 *d*, CH); 70,5 (*t*, CH₂O); 168,1 (*s*, CO). - MS.: 461 (3), 460 (3, *M*⁺), 377 (3), 297 (2), 280 (33), 252 (21), 238 (3), 224 (16), 223 (69), 180 (100), 170 (23), 140 (85), 126 (26), 98 (36), 83 (95), 55 (75).

C₂₈H₄₈N₂O₃ (460,70) Ber. C 73,00 H 10,50 N 6,08% Gef. C 73,02 H 10,51 N 6,11%

3-Oxapentandisäuredimorpholid (**5**) wurde aus 3-Oxapentandisäuredichlorid und Morpholin nach Verfahren B hergestellt und aus Aceton/Hexan umkristallisiert (15%). - IR. (CHCl₃): 1660. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,5 (br. *m*, 16 H, 4 CH₂CH₂); 4,3 (*s*, 4 H, 2 CH₂CO). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 42,0 und 45,4 (2 *t*, CH₂N); 66,7 (*t*, OCH₂CH₂); 69,7 (*t*, OCH₂CO), 167,2 (*s*, CO). - MS.: 272 (3, *M*⁺), 242 (5), 229 (3), 204 (5), 186 (93), 158 (86), 149 (19), 129 (100), 114 (61), 100 (79), 86 (87).

C₁₂H₂₀N₂O₅ (272,30) Ber. C 52,93 H 7,40 N 10,29% Gef. C 52,83 H 7,35 N 10,32%

N,N,N',N'-Tetrabenzyl-3-oxapentandiamid (**6**) wurde aus 3-Oxapentandisäuredichlorid und *N,N*-Dibenzylamin nach Verfahren B hergestellt (94%) und an einer Kieselgel-Säule mit Aceton als Laufmittel chromatographiert. - IR. (CHCl₃): 1660. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,4 (br. *s*, 12 H, 6 CH₂); 7,2 (br. *s*, 20 H, arom. H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 48,1 und 49,1 (2 *t*, CH₂N); 69,8 (*t*, CH₂O); 126,7, 127,7, 128,4, 128,7, 128,9 und 129,5 (6 *d*, arom. CH); 135,0, 136,1 und 136,8 (3 *s*, arom. C); 169,2 (*s*, CO). - MS.: 493 (5), 492 (2, *M*⁺), 402 (4), 401 (13), 311 (2), 268 (47), 239 (9), 196 (22), 181 (8), 148 (17), 106 (30), 92 (27), 91 (100).

C₃₂H₃₂N₂O₃ (492,62) Ber. C 78,02 H 6,55 N 5,69% Gef. C 77,88 H 6,55 N 5,78%

N,N,N',N'-Tetraphenyl-3-oxapentandiamid (**7**) wurde aus 3-Oxapentandisäuredichlorid und *N,N*-Diphenylamin nach Verfahren B hergestellt und aus Chloroform/Äther umkristallisiert (37%); Smp. 186-188°. - IR. (CHCl₃): 1680. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,2 (*s*, 4 H, 2 CH₂); 7,3 (*m*, 20 H, arom. H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 69,5 (*t*, CH₂); 127,3 und 129,4 (2 *d*, CH); 141,6 (*s*, C); 169,2 (*s*, CO). - MS.: 436 (4, *M*⁺), 268 (85), 240 (100), 210 (36), 196 (7), 182 (24), 167 (29), 93 (7), 91 (6), 77 (14).

C₂₈H₂₄N₂O₃ (436,51) Ber. C 77,04 H 5,54 N 6,42% Gef. C 76,21 H 5,70 N 6,29%

N,N,N',N'-Tetrapropyl-furan-2,5-dicarboxamid (**8**). Aus Furan-2,5-dicarbonsäure wurde nach Verfahren A das Disäuredichlorid hergestellt und dieses nach Verfahren B mit Dipropylamin umgesetzt (71%). - IR. (Flüssigkeitsfilm): 1630. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9 (*t*, 12 H, 4 CH₃); 1,6 (*m*, 8 H, 4 CH₂CH₃); 3,5 (*t*, 8 H, 4 CH₂N); 6,9 (*s*, 2 H, arom. H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 11,2 (*qa*, CH₃); 21,6 (br., CH₂CH₃); 49,4 (br., CH₂N); 115,6 (*d*, CH); 148,7 (*s*, C); 159,6 (*s*, CO). - MS.: 322 (15, *M*⁺), 293 (38), 279 (2), 237 (9), 222 (100), 194 (10), 180 (5), 150 (8), 100 (6), 43 (21).

C₁₈H₃₀N₂O₃ (322,45) Ber. C 67,05 H 9,38 N 8,68% Gef. C 66,98 H 9,42 N 8,60%

N,N,N',N'-Tetracyclohexylpentandiamid (**9**) wurde aus Pentandisäuredichlorid und Dicyclohexylamin nach Verfahren B hergestellt und aus Äther/Essigester umkristallisiert (33%); Smp. 166-167°. - IR. (CHCl₃): 1620. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1-2 (br. *m*, 38 H, 18 Ring-CH₂ und CH₂CH₂CO); 2,4 (br. *t*, 8 H, 2 CH₂CO und 2 Ring-CH₂); 3,0 und 3,5 (br., je 2 H, 4 Ring-CH). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 21,3 (*t*, CH₂CH₂CO); 25,5, 26,1, 26,7, 30,3, 31,6 und 34,2 (6 *t*, CH₂CO und Ring CH₂); 55,8 und 57,4 (2 *d*, CH); 171,9 (*s*, CO). - MS.: 458 (11, *M*⁺), 375 (2), 294 (3), 278 (57), 250 (1), 236 (4), 223 (2), 196 (20), 180 (100), 138 (9), 114 (25), 98 (15), 83 (25), 55 (26).

C₂₉H₅₀N₂O₂ (458,73) Ber. C 75,93 H 10,99 N 6,11% Gef. C 75,93 H 10,81 N 6,18%

N,N'-Diheptyl-*N,N'*-dimethyl-4-oxaheptandiamid (**10**). 4-Oxaheptandisäure wurde durch saure Hydrolyse (mit konz. Salzsäure, 50°, 24 Std., 99%) des entsprechenden Dinitrils hergestellt. Anschliessend wurde das Disäuredichlorid nach Verfahren A hergestellt (74%). Dieses wurde nach Verfahren B mit *N*-Heptyl-*N*-methylamin zu **10** umgesetzt. Das Produkt wurde in Äther gelöst und mit 0,001M Salzsäure, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und schliesslich mit Wasser gewaschen (46,2%). - IR. (CHCl₃): 1640. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9 (*t*, 6 H, 2 CH₃CH₂); 1,3-1,5 (br., 20 H, 2 (CH₂)₅CH₃); 2,6 (*t*, 4 H, 2 CH₂CO);

2,9 und 2,95 (2s, 6 H, 2 CH₂N); 3,3 (br. m, 4 H, 2 CH₂N); 3,8 (t, 4 H, 2 CH₂O). - MS.: 384 (3, M⁺), 369 (1), 355 (1), 341 (1), 327 (1), 313 (1), 300 (1), 286 (1), 271 (1), 256 (5), 200 (10), 184 (16), 156 (25), 128 (18), 116 (9), 98 (20), 86 (7), 84 (7), 55 (28), 44 (100).

C₂₂H₄₄N₂O₃ · H₂O (402,62) Ber. C 65,70 H 11,40 N 6,96% Gef. C 65,56 H 11,17 N 6,58%

N,N,N',N'-Tetraphenyl-4-oxaheptandiamid (11) wurde aus 4-Oxaheptandisäuredichlorid und N,N-Diphenylamin nach Verfahren B hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert (41%); Smp.: 124°. - IR. (CHCl₃): 1670. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,7 (t, 4 H, 2 CH₂CO); 3,8 (t, 4 H, 2 CH₂O); 7,3 (m, 20 H, arom. H). - MS.: 464 (1, M⁺), 296 (9), 241 (9), 223 (21), 196 (4), 169 (100), 93 (5), 77 (26), 55 (56).

C₃₀H₂₈N₂O₃ (464,56) Ber. C 77,56 H 6,08 N 6,03% Gef. C 77,33 H 6,08 N 6,23%

Mg²⁺-Komplex von 4. In Methanol wurden bei RT. 2,3 g (0,005 mol) 4 bzw. 0,35 g (0,0025 mol) trockenes Mg(SCN)₂ gelöst und anschliessend zusammengegeben. Diese Lösung wurde eingengt, mit 10 ml Aceton versetzt und bis an die Löslichkeitsgrenze Äther zugegeben. Die so erhaltenen Kristalle wurden aus Aceton/Äther umkristallisiert (0,92 g, 0,0015 mol, 60%); Smp. 234-235°.

(C₂₈H₄₈N₂O₂)₂ · Mg(SCN)₂ · H₂O Ber. C 64,56 H 9,09 N 7,79 S 5,94%
(1079,87) Gef. ,, 64,30 ,, 9,02 ,, 7,55 ,, 5,97%

Ca²⁺-Komplex von 4. In Aceton wurden bei RT. 1,38 g (0,003 mol) 4 bzw. 0,16 g (0,001 mol) trockenes Ca(SCN)₂ gelöst und anschliessend zusammengegeben. Der ausgefallene Komplex wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen (1,5 g, 0,00096 mol, 96%); Smp.: > 300° (Zers.).

(C₂₈H₄₈N₂O₃)₃ · Ca(SCN)₂ · H₂O Ber. C 66,37 H 9,45 N 7,20 S 4,12%
(1556,35) Gef. ,, 66,00 ,, 9,26 ,, 7,08 ,, 3,99%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Ammann, E. Pretsch & W. Simon, *Tetrahedron Letters* 1972, 2473.
- [2] K. Neupert-Laves & M. Dobler, *Helv.* 60, 1861 (1977).
- [3] R. Büchi, E. Pretsch & W. Simon, *Tetrahedron Letters* 1976, 1709.
- [4] R. Büchi & E. Pretsch, *Helv.* 58, 1573 (1975); 60, 1141 (1977).
- [5] N. N. L. Kirsch, R. J. J. Funck & W. Simon, *Helv.* 61, 2019 (1978).
- [6] W. E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch & W. Simon in 'Progress in Macrocyclic Chemistry' (R. M. Izatt und J. J. Christensen (Eds.)), Vol. 1, Wiley-Interscience, New York 1979, S. 1.
- [7] W. Simon, D. Ammann, M. Oehme & W. E. Morf, *Ann. New York Acad. Sci.* 307, 52 (1978).
- [8] W. Simon, W. E. Morf & D. Ammann, 'Proceedings of the International Symposium on Calcium-Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease', Cornell University, Ithaca, N.Y., USA, June 5-9, 1977, in 'Calcium-Binding Proteins and Calcium Function' (R. H. Wasserman, R. A. Corradino, E. Carafoli, R. H. Kretsinger, D. H. MacLennan and F. L. Siegel (Eds.)), North Holland, New York, Amsterdam, Oxford 1977, S. 50.
- [9] K. Neupert-Laves & M. Dobler, in Vorbereitung.
- [10] K. Neupert-Laves & M. Dobler, *Abstr. XI. Congr. IUCr*, 1978, S. 134.
- [11] W. E. Morf & W. Simon in 'Ion-Selective Electrodes in Analytical Chemistry' (H. Freiser, (Ed.)), Plenum, New York, London, Washington und Boston 1978, S. 211.
- [12] 'Organic Syntheses Collect.', Vol. III, John Wiley & Sons, New York 1955, S. 140.
- [13] R. Bissig, E. Pretsch, W. E. Morf & W. Simon, *Helv.* 61, 1520 (1978).
- [14] 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).
- [15] D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz & L. Weiss, *Helv.* 58, 1535 (1975).