

204. Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von chiralen Ammonium-Ionen mit Hilfe von Flüssigmembranelektroden

von Walter Bussmann und Wilhelm Simon

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

Herrn Prof. Dr. Vladimir Prelog zum 75. Geburtstag gewidmet

(18.VIII.81)

Determination of the Enantiomeric Excess of Chiral Ammonium Ions Using Liquid Membrane Electrodes

Summary

A cell assembly with two membranes each containing one enantiomer of a chiral ionophore is described. It is suitable for the direct potentiometric determination of the enantiomeric excess of ions. The method is used to determine the enantiomeric excess of ephedronium ions in aqueous solutions.

1. Einleitung. - In früheren Arbeiten wurde gezeigt, dass gewisse chirale Ionophore in Membranen eine Enantiomere Selektivität für chirale Ammonium-Ionen hervorrufen [1-4]. Die Ionenselektivität solcher Flüssigmembranen, die aus einem elektrisch neutralen Liganden (Ionophor, *Carrier*) in einer in Wasser schwer löslichen organischen Phase bestehen, ist durch die Komplexbildung des Ionophors mit den Ionen bedingt [5]. Die EMK einer derartigen Messkette vom Typ I

Hg; Hg₂Cl₂, KCl (ges.)/KCl (3 M)/Messgut//Membran//Bezugslösung, AgCl; Ag (I)

lässt sich für den Spezialfall der Anwesenheit von zwei einfach geladenen enantiomeren Kationen F und \bar{F} im Messgut durch Gl. 1 geben.

$$\text{EMK} = E_0 + s \cdot \log (a_F + K_{FF}^{\text{Pot}} \cdot a_{\bar{F}}) \quad (1)$$

EMK Potentialdifferenz der Messkette (1),

E₀ Bezugspotentialdifferenz einschliesslich des Flüssigkeitspotentials zwischen Messgut und Referenzhalbzelle,

s 58,2 mV (20°): Theoretische Steilheit der Elektrodenfunktion (*Nernst*-Faktor),

a_F, a _{\bar{F}} Aktivitäten der Ionen F und \bar{F} im Messgut,

K_{FF}^{Pot} Selektivitätsfaktor (Bevorzugung der Membran von \bar{F} gegenüber F). In Klammern wird gegebenenfalls spezifiziert, auf welchen Ionophoren bzw. auf welche Messkette sich der Selektivitätsfaktor bezieht.

Bei der Verwendung eines chiralen Ionophoren L und den enantiomeren Ionen F und \bar{F} im Messgut sind grundsätzlich diastereomere Komplexe FL und $\bar{F}L$ mit

Werden nun zwei Messketten vom Typ I zu einer solchen vom Typ II zusammenschaltet, ergibt sich Gl. 9.

$$(EMK)_L - (EMK)_L = E_{O,L} - E_{O,L} + s \cdot \log \left(\frac{a_F + K_{FF}^{Pot}(\bar{L}) \cdot a_F + \sum J K_{FJ}^{Pot} \cdot a_j^{1/z_j}}{a_F + K_{FF}^{Pot}(\bar{L}) \cdot a_F + \sum J K_{FJ}^{Pot} \cdot a_j^{1/z_j}} \right) \quad (9)$$

Dabei ist angenommen worden, dass die Steilheiten der Elektrodenfunktionen Gl. 10 gehorchen. Bei Abwesenheit von Stör-Ionen J wird Gl. 9 zu Gl. 11.

$$s_L = s_L = s \quad (10)$$

$$\Delta(EMK) = (EMK)_L - (EMK)_L = E_{O,L} - E_{O,L} + s \cdot \log \left(\frac{a_F + K_{FF}^{Pot}(\bar{L}) \cdot a_F}{a_F + K_{FF}^{Pot}(\bar{L}) \cdot a_F} \right) \quad (11)$$

Aus Gl. 11 ergibt sich für den Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess (ee, in %)) von F der durch Gl. 12 angegebene Wert.

$$ee = \frac{c_F - c_{\bar{F}}}{c_F + c_{\bar{F}}} \cdot 100 \cong \frac{\frac{a_F}{a_{\bar{F}}} - 1}{\frac{a_F}{a_{\bar{F}}} + 1} \cdot 100 \quad (12)$$

wobei

$$\frac{a_F}{a_{\bar{F}}} = \frac{1 - E_K K_{FF}^{Pot}(\bar{L})}{E_K - K_{FF}^{Pot}(\bar{L})} \quad (13)$$

mit

$$E_K = \exp \left(2,303 \frac{\Delta(EMK) - (E_{O,L} - E_{O,L})}{s} \right) \quad (14)$$

Dabei wird angenommen, dass die Aktivitätskoeffizienten von F und \bar{F} gleich sind.

Die Grösse $\Delta(EMK)$ in Gl. 14 entspricht der Potentialdifferenz der Messkette II in einem Messgut eines Enantiomergemisches. Eine aus experimentellen Gründen auftretende Asymmetriepotentialdifferenz ($E_{O,L} - E_{O,L}$) lässt sich durch eine Messung an der Kette II und einem Messgut mit achiralen Ionen bzw. mit einem Racemat ermitteln. Der Selektivitätsfaktor $K_{FF}^{Pot}(\bar{L})$ kann mit Hilfe der Messkette II mit jeweils reinen Lösungen des einen Enantiomeren erfasst werden. Aus Gl. 11 bietet sich Gl. 15.

$$K_{FF}^{Pot}(\bar{L}) = \exp \left(2,303 \frac{\Delta(EMK)_F - (E_{O,L} - E_{O,L})}{s} \right) \quad (15)$$

$\Delta(EMK)_F$ Potentialdifferenz der Messkette II mit einer reinen Lösung des Enantiomeren F (z.B. 0,1M Lösung an F) als Messgut.

Bei sehr kleinen Werten von $K_{FF}^{Pot}(\bar{L})$ und K_{FJ}^{Pot} (bzw. in Abwesenheit von Stör-Ionen J) wird das Verhältnis der Aktivitäten der Enantiomeren direkt zugänglich (vgl. Gl. 9):

$$(EMK)_L - (EMK)_L = E_{O,L} - E_{O,L} + s \cdot \log \frac{a_F}{a_{\bar{F}}} \quad (16)$$

Resultate und Diskussion. - Durch eine Umformung von Gl. 2 mit Hilfe der Gleichungen 4, 7 und 8 ergibt sich für Messkette I Gl. 17 und somit lässt sich die

$$K_{FF}^{\text{Pot}}(\text{I}) = \frac{K_{FF}^{\text{Pot}}(\text{L}) + \frac{c_L}{c_L}}{1 + K_{FF}^{\text{Pot}}(\text{L}) \cdot \frac{c_L}{c_L}} \quad (17)$$

Gültigkeit von Gl. 2 experimentell überprüfen. In *Figur 1* sind die nach Gl. 17 berechneten Selektivitätsfaktoren $\log K_{FF}^{\text{Pot}}(\text{I})$ als Funktion des Verhältnisses der Konzentrationen der enantiomeren Liganden in der Membranphase für verschie-

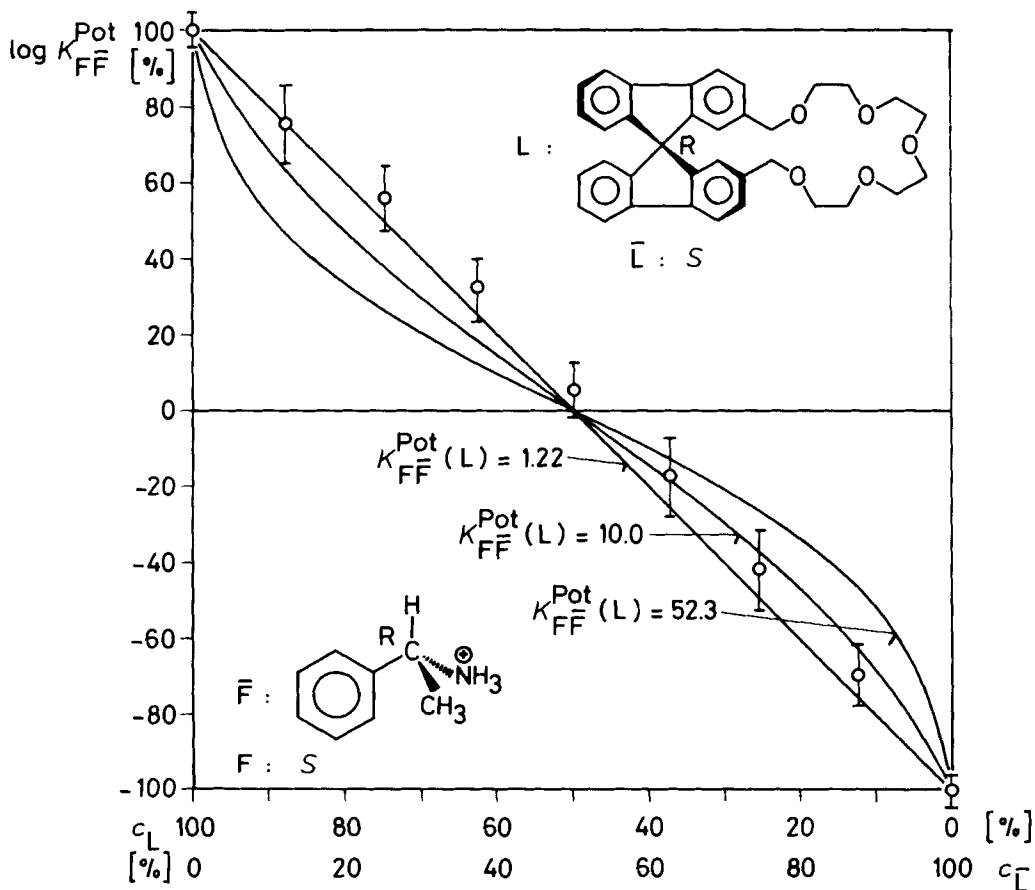


Fig. 1. Änderung des Selektivitätsfaktors K_{FF}^{Pot} als Funktion des Verhältnisses der Konzentrationen der Enantiomeren eines Ionophoren in der Membranphase. Experimentelle Werte: Punkte mit Standardabweichung (95% Sicherheitsschwelle, vertikale Striche). \bar{F} : (+)-(R)-*a*-Phenyläthylammonium-Ion; F: (-)-(S)-*a*-Phenyläthylammonium-Ion; L: (-)-(R)-2,2'-(2,5,8,11,14-Pentaoxapentadecano)-9,9'-spirobifluoren [6]; \bar{L} : (+)-(S)-2,2'-(2,5,8,11,14-Pentaoxapentadecano)-9,9'-spirobifluoren [6]; c: Konzentration des jeweiligen Enantiomeren in Gew.-%.

dene Werte $K_{FF}^{Pot}(L)$ der Membran mit enantiomeren-reinem Ionophoren dargestellt.

Als Ionophoren standen uns (-)-(R)-2,2'-(2,5,8,11,14-Pentaoxapentadecano)-9,9'-spirobifluoren (L) und (+)-(S)-2,2'-(2,5,8,11,14-Pentaoxapentadecano)-9,9'-spirobifluoren (L̄) zur Verfügung [6]. Mit (+)-(R)- α -Phenyläthylammonium (F̄) und (-)-(S)- α -Phenyläthylammonium (F) als chiralen Messgutionen ergibt sich eine gute Übereinstimmung der gemessenen mit den für $K_{FF}^{Pot}(L)$ von 1,22 (vgl. [2]) berechneten Werten.

Zur experimentellen Überprüfung der Messkette II mit enantiomeren-reinen Liganden fanden die kürzlich von Prelog & Kovačević [7] eingeführten (+)-(R,R)-

Enantiomerenüberschuss (potentiometrisch)

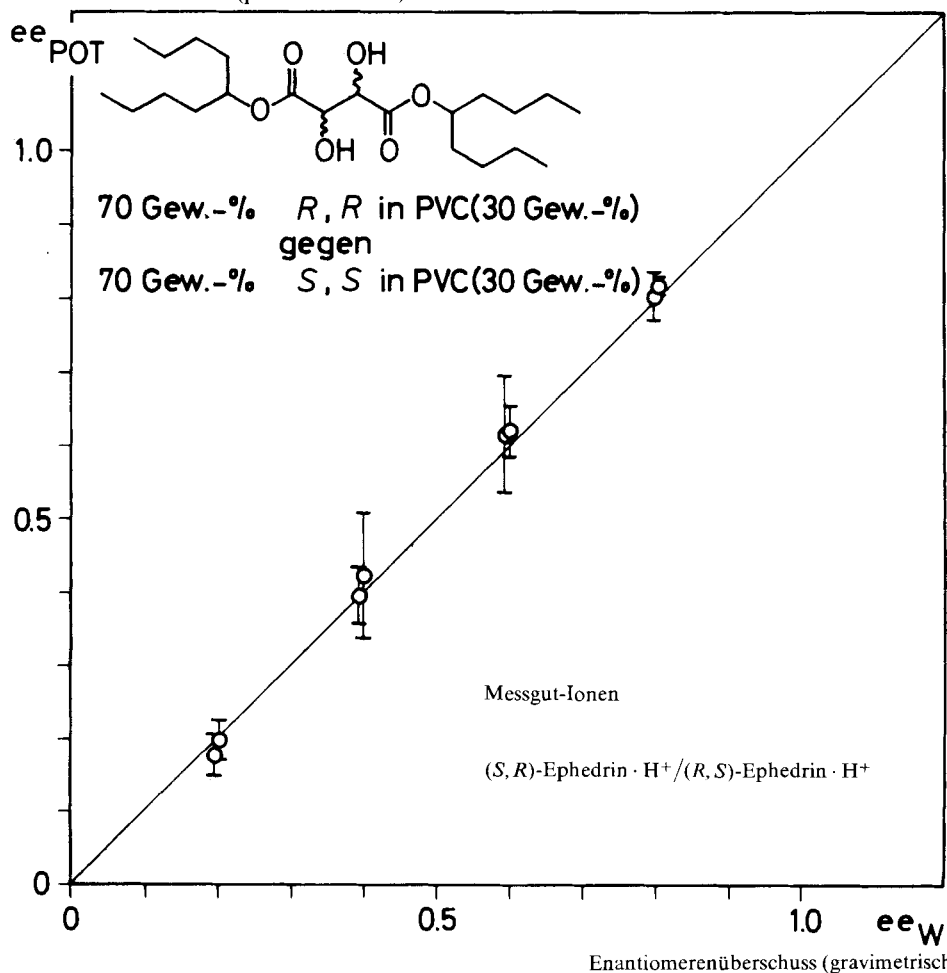


Fig. 2. Potentiometrische Erfassung des Enantiomerenüberschusses von Ephedrinium-Ionen in einem Enantiomeren-Gemisch. Experimentelle Werte: Punkte mit Standardabweichung (95% Sicherheitsschwelle, vertikale Striche).

Weinsäuredi(5-nonyl)ester (L) und (-)-(S,S)-Weinsäuredi(5-nonyl)ester (\bar{L}) Verwendung [7]. Sie eignen sich hervorragend als Weichmacher für PVC und ergeben Selektivitätsfaktoren K_{FF}^{Pot} (L) von 1,49 für (+)-(1S,2R)-Ephedrinium- (\bar{F}) relativ zu (-)-(1R,2S)-Ephedrinium-Ion (F). Messungen mit Kette II an wässrigen Lösungen von Ephedrin (pH=7,0) verschiedenen Enantiomerenüberschusses und die Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe der Gleichungen 12-15 führten zu einer sehr guten Übereinstimmung mit den aufgrund der Probeneinwaage erwarteten Werten (Fig. 2).

Aus Gl. 12 kann der Anteil des einen Enantiomeren im Messgut (in %) nach Gl. 18 erfasst werden.

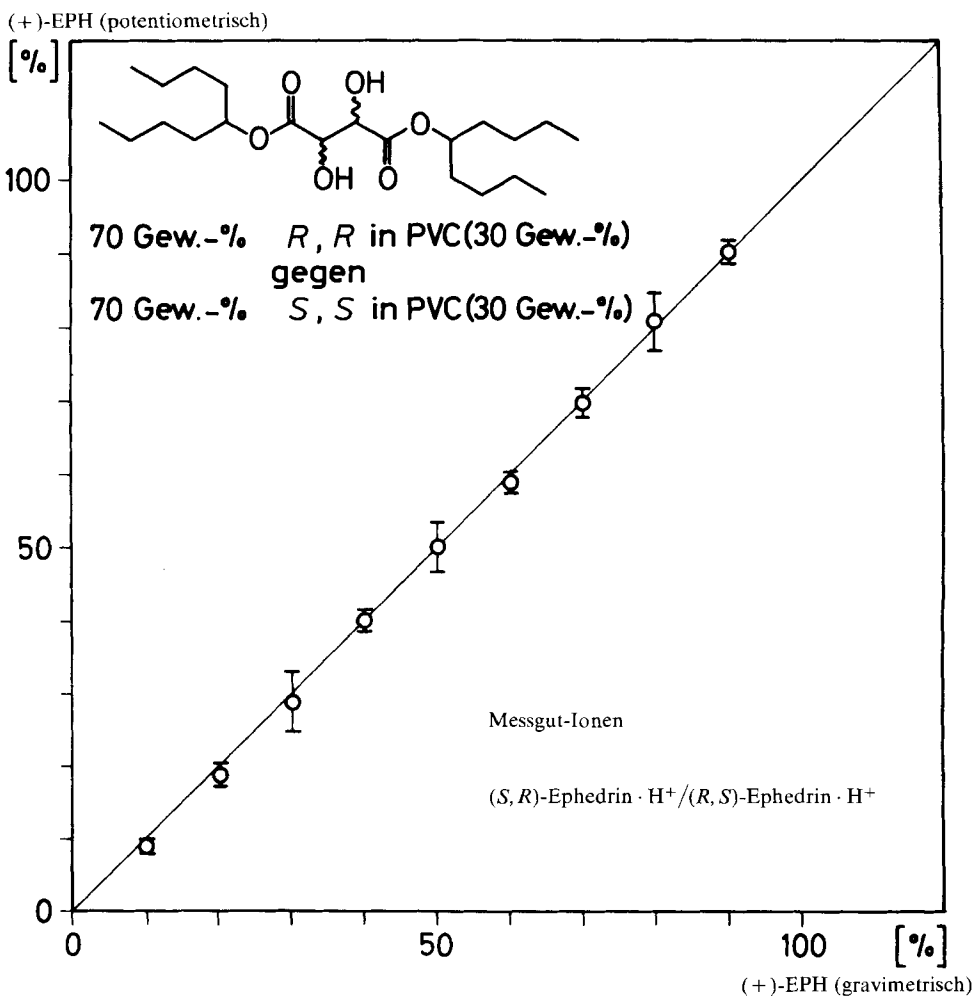


Fig. 3. Potentiometrische Bestimmung des Gewichts-Anteils (in %) von (+)-(1S,2R)-Ephedrinium-Ionen im Gemisch mit ihren Enantiomeren. Experimentelle Werte: Punkte mit Standardabweichung (95% Sicherheitsschwelle, vertikale Striche).

$$\frac{a_F}{a_F + a_{\bar{F}}} \cdot 100 = \frac{100 + ee}{2} \quad (18)$$

Figur 3 belegt die gute Übereinstimmung von potentiometrisch ermittelten Werten mit den zu erwartenden Konzentrationen.

Durch Simulierung der Fehlerfortpflanzung wurden die in der *Tabelle* zusammengefassten Unsicherheiten in der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ermittelt. Für kleine $K_{FF}^{Pot}(\bar{L})$ -Werte (um 1,1-1,2) können die entsprechenden Fehler 20% und mehr betragen. Eine Unsicherheit in der gemessenen EMK von 0,1 mV (Standardabweichung) entspricht dabei den heute unter günstigen Bedingungen mit den diskutierten Flüssigmembranelektroden erreichbaren Reproduzierbarkeiten.

Tabelle. Unsicherheit im Enantiomerenüberschuss, $\Delta(ee)$, in %, für Unsicherheiten (δ) in den gemessenen EMK-Werten von 0,2, 0,4 und 0,6 mV (oben, Mitte, unten). Alle Angaben entsprechen einer Sicherheitsschwelle von 95%. Es wurde mit der maximal möglichen Auflösung des Messgerätes von 0,12 mV gerechnet.

$K_{FF}^{Pot}(\bar{L})$	δ (EMK) [mV]	Enantiomerenüberschuss (in %)		
		20	50	80
10,0	0,2	0,6	0,5	0,4
	0,4	1,0	0,9	0,6
	0,6	1,4	1,3	0,9
10 ¹⁰	0,2	0,5	0,3	0,2
	0,4	0,8	0,6	0,3
	0,6	1,2	0,8	0,4

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Prof. Dr. V. Prelog für die Überlassung der Weinsäuredi(5-nonyl)ester sowie der 2,2'-Polyoxaalkano-9,9'-spirobifluorene. W.B. verdankt ein Stipendium von *Orion Research*.

Experimenteller Teil

Membranen. Messkette I. Herstellung erfolgte aus dem Ionophoren (1 Gew.-%), Adipinsäuredi(5-nonyl)ester (69 Gew.-%, Synthese nach [8]) und Polyvinylchlorid (PVC, 30 Gew.-%, SDP hochmolekular, *Lonza AG*, CH-3930 Visp), durch Auflösen dieser Komponenten (200 mg) in 3 ml Tetrahydrofuran (THF, *puriss. p.a.*, *Fluka AG*, CH-9470 Buchs) und Eingiessen in einen auf einer Glasplatte ruhenden Glasring von 24 mm Durchmesser. Nach Abdunsten des Lösungsmittels wurden mittels eines Korkbohrers kreisrunde Stücke von 7 mm Durchmesser ausgestanzt (vgl. [9]). Die Herstellung der Mischungen der enantiomeren Liganden erfolgte gravimetrisch aus Stammlösungen des jeweiligen Enantiomeren sowie den übrigen Komponenten in Tetrahydrofuran.

Messkette II. Die Membranen bestehend aus Weinsäuredi(5-nonyl)ester (70 Gew.-%) und PVC (30 Gew.-%) wurden analog dem Verfahren für Messkette I hergestellt.

EMK-Messungen. Die Bezugslösungen in *Messkette I* und *II* (0,1M β -Phenyläthylammoniumchlorid) sowie alle Messlösungen (0,1M der Chloride) waren gepuffert. Als Puffer diente 0,5M Tris(hydroxymethyl)methyl-amin (TRIS, *Fluka, puriss. p.a.*), eingestellt auf pH = 7,0 mittels konz.

Phosphorsäure. Alle Messungen wurden bei $20 \pm 1^\circ$ durchgeführt. Die Messlösungen (*Messkette II*) mit verschiedenen Mischungsverhältnissen von (+)- bzw. (-)-Ephedrinium-Ionen (EPH) wurden gravimetrisch aus Stammlösungen der jeweils reinen Enantiomeren (Chloride) hergestellt.

Selektivitätsfaktoren. Die $K^{\beta\beta L}$ -Werte wurden durch die Methode der getrennten Lösungen ('separate solution method', 0,1M Lösungen) bestimmt [10].

Geräte. Elektrodenkörper vom Typ *Philips IS-561* (N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Eindhoven, Holland) wurden eingesetzt. Für Messkette I und Messkette II wurde ein 16-Kanal-Monitor (Auflösung ~ 0.12 mV) ausgerüstet mit je einem Operationsverstärker *AD 515 KH* pro Kanal (*Analog Devices*, Norwood, Mass. 02062, USA) verwendet. Der Datenaufbereitung diente ein *Intel Data System* (*Intel Corp.*, Santa Clara, Calif. 95051, USA) in Verbindung mit einem Datensichtgerät *ADDS Regent 20* (*Applied Digital Data Systems Inc.*, Hauppauge, N.Y. 11787, USA) und einem *Print Swiss Matrix Drucker* (*Wenger Datentechnik*, CH-4053 Basel). Die Software wurde an unserem Laboratorium entwickelt.

Verwendete Substanzen. Es wurde durchwegs zweifach in Quarzgefäßen destilliertes Wasser verwendet. Die folgenden Ammonium-Ionen wurden eingesetzt: (+)-(R)-, (-)-(S)- und racemisches α -Phenyläthylammoniumchlorid [11]; (+)-(1S,2R)-, (-)-(1R,2S)- und racemisches Ephedriniumchlorid sowie β -Phenyläthylammoniumchlorid [8]. Synthese von (+)-(R,R)- und (-)-(S,S)-Weinsäuredi(5-nonyl)ester nach [7], jene von (+)-(S)- und (-)-(R)-2,2'-(2,5,8,11,14-Pentaoxapentadecano)-9,9'-spirobifluoren nach [6].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 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).
- [2] A. P. Thoma, A. Viviani-Nauer, K. H. Schellenberg, D. Bedeković, E. Pretsch, V. Prelog & W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 62, 2303 (1979).
- [3] A. P. Thoma, E. Pretsch, G. Horvai & W. Simon, FEBS-Symposium No. 42, 'Biochemistry of Membrane Transport', G. Semenza & E. Carafoli (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977, S. 116.
- [4] Y. Yasaka, T. Yamamoto, K. Kimura & T. Shono, *Chemistry Lett.* 1980, 769; W. Simon & V. Prelog, *Chem. Lett.* 1981, 439.
- [5] W. E. Morf & W. Simon, 'Ion-Selective Electrodes in Analytical Chemistry', H. Freiser (Ed.), Plenum Publishing Corp., New York 1978, S. 211.
- [6] V. Prelog & D. Bedeković, *Helv. Chim. Acta* 62, 2285 (1979).
- [7] V. Prelog & K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [8] W. Bussmann, J.-M. Lehn, U. Oesch, P. Plumeré & W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 64, 657 (1981).
- [9] G. J. Moody, R. B. Oke & J. D. R. Thomas, *Analyst* 95, 910 (1970).
- [10] 'Recommendations for Nomenclature of Ion-Selective Electrodes', *Pure Appl. Chemistry* 48, 127 (1976).
- [11] D. Bedeković, Diss. ETHZ Nr. 5777 (1976).