

161. Messkette zur direkten potentiometrischen Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von 1-Phenyläthylammonium-Ionen

von Walter Bussmann, Werner E. Morf, Jean-Pierre Vigneron¹⁾, Jean-Marie Lehn¹⁾ und Wilhelm Simon*

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

(4.VI.84)

Cell Assembly for the Potentiometric Determination of the Enantiomeric Excess of 1-Phenylethylammonium-Ions

Summary

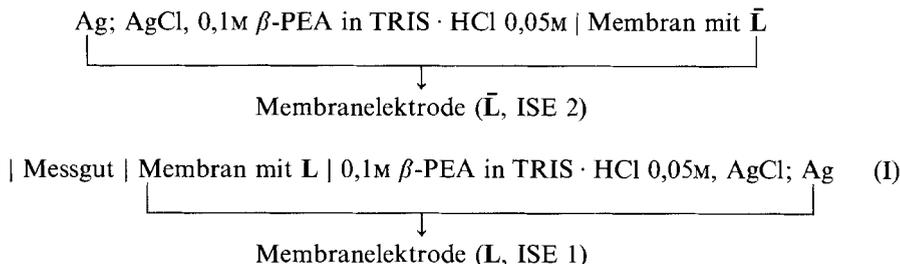
A cell assembly with two membranes containing each one enantiomer of the ionophor *N,N,N',N',N'',N'',N''',N''',N''''*-octabutyl-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane-2,3,11,12-tetracarboxamide is used for the direct potentiometric determination of the enantiomeric excess *ee* of 1-phenylethylammonium ions in aqueous solutions. The preference for the (*R*)- over the (*S*)-1-phenylethylammonium ion by the (2*R*,3*R*,11*R*,12*R*)-ionophor of 2.7 allows a reliable determination of *ee* even in the presence of known concentrations of the heavy interferent KCl.

Einleitung. – Kürzlich haben wir über eine Messkette berichtet [1], die es grundsätzlich erlaubt, den Enantiomerenüberschuss von Ephedrinium-Ionen in wässrigen Lösungen direktpotentiometrisch zu erfassen. Es fand dabei eine ionenselektive Halbzelle mit einer den Weichmacher (+)-(*R,R*)-Weinsäuredi(5-nonyl)ester [2] enthaltenden PVC-Membran Verwendung, die gegen die enantiomorphe Halbzelle mit (–)-(*S,S*)-Weinsäuredi(5-nonyl)ester in der Membran geschaltet wurde. Obwohl die Halbzelle mit dem (*R,R*)-Ester das (+)-(*1S,2R*)-Ephedrinium-Ion lediglich um einen Faktor von 1,5 gegenüber dem (–)-(*1R,2S*)-Enantiomeren vorzuziehen vermag, konnte der Enantiomerenüberschuss in störionenarmem Messgut erstaunlich gut bestimmt werden [1].

Es sind jedoch bereits wesentlich höhere Enantiomerelektivitäten in Membranen erzielt worden. So konnten mit einem Binaphthyl-Kronenäther aus dem Arbeitskreis von Cram (vgl. 8 in [3]) bzw. mit (+)-(*2R,3R,11R,12R*)-*N,N,N',N',N'',N'',N''',N''',N''''*-Octabutyl-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäureamid (**L**) [4] Enantiomerelektivitäten von 4,2 bzw. 2,7 gegenüber Phenylglycinmethylester · H⁺ [5] bzw. 1-Phenyläthylammonium-Ionen [6] gemessen werden (vgl. auch [7]). Wir haben deshalb das (–)-(*2S,3S,11S,12S*)-*N,N,N',N',N'',N'',N''',N''',N''''*-Octabutyl-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäureamid (**L̄**) bereitet, so dass nunmehr analytisch relevante Bestimmungen des Enantiomerenüberschusses von α-Phenyläthylammonium-Ionen mit Messketten des oben skizzierten Typs möglich sind.

¹⁾ Laboratoire de Chimie des Interactions Moléculaires, Collège de France, 11, Place Marcelin Berthelot, F-75005 Paris.

Resultate und Diskussion. – Durchwegs (Ausnahmen: *Fig. 2* und *4*) kam die Messkette *I* zum Einsatz (vgl. *Fig. 1*):



PEA: Phenyläthylammonium-Ion

L/ $\bar{\text{L}}$: vgl. *Fig. 1*

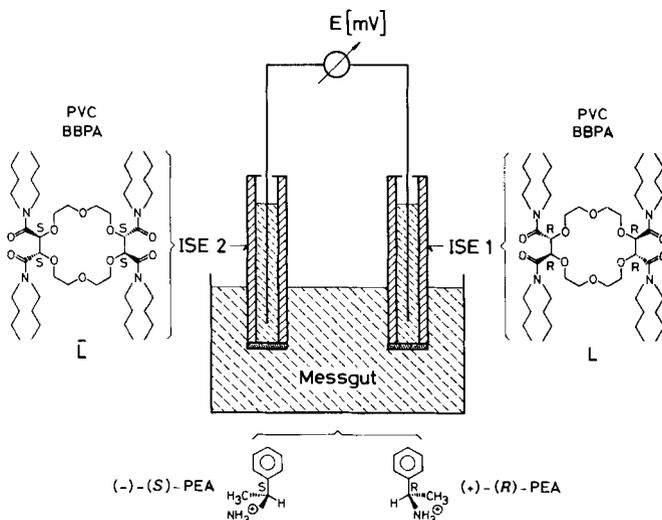


Fig. 1. Messkette für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Als Messgut wurden Lösungen von (+)-(*R*)-1-Phenyläthylamin und (-)-(*S*)-1-Phenyläthylamin in einem 0,05M TRIS-chlorid-Puffer von pH 7 verwendet. Die an der Messkette *I* ermittelte EMK entspricht offensichtlich der Differenz zwischen den Elektrodenpotentialen der beiden Membranelektroden:

$$\Delta E_{L/\bar{L}} = E_L - E_{\bar{L}} \quad (1)$$

Fig. 2 zeigt, dass die beiden Elektrodenfunktionen für die Halbzellen ISE 1 (L) bzw. ISE 2 ($\bar{\text{L}}$) und störionenfreie Lösungen von enantiomerenreinem (+)-PEA im Aktivitätsbereich oberhalb *ca.* 10^{-4} M linear verlaufen, wobei die Steilheiten dieser Elektrodenfunktionen annähernd den theoretischen Wert $s = 58,2$ mV (bei 20°) erreichen. Der in *Fig. 2* dokumentierte maximale Unterschied zwischen den beiden Elektrodenpotentialen beträgt [6]

$$\Delta E_{L/\bar{L}}(+)= 25,1 \text{ mV} \quad (\text{für } a_{(+)} \gg 10^{-4} \text{ M und } a_{(-)} = 0) \quad (2)$$

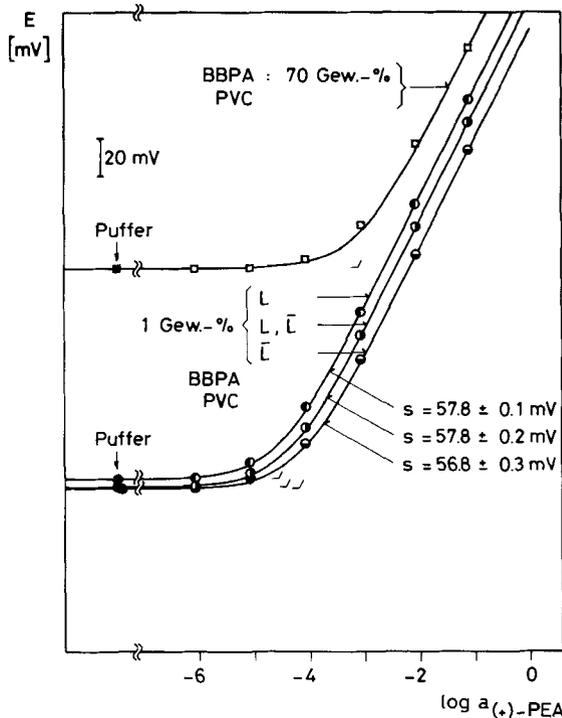


Fig.2. Elektrodenfunktionen von Membranen mit dem Weichmacher Bis(1-butylpentyl)adipat (BBPA) ohne Ionophor bzw. mit den Kronenverbindungen L und \bar{L} (bzw. dem Racemat) für Messlösungen von (+)-1-Phenyl-äthylammoniumchlorid. Als Bezugs Elektrode fand eine gesättigte Kalomelektrode (1M Lithiumacetat-Brückenelektrolyt) Verwendung.

wobei mit $a_{(+)}$ und $a_{(-)}$ die Aktivitäten von (+)-(R)- bzw. (-)-(S)-PEA bezeichnet werden. Dies bedeutet, dass die Membranelektrode mit L gegenüber jener mit \bar{L} eine Bevorzugung des (+)-Enantiomeren um einen Faktor von rund 2,7 zeigt. Analog wird für die enantiomorphe Halbzelle mit \bar{L} eine 2,7fache Bevorzugung des (-)-Enantiomeren beobachtet. Dementsprechend lässt sich die mit Messkette I an PEA-Lösungen gemessene EMK generell durch die folgende Beziehung beschreiben [1] [8]:

$$\Delta E_{L/\bar{L}} = s \cdot \log \frac{a_{(+)} + K a_{(-)} + \sum_A K_A a_A}{a_{(-)} + K a_{(+)} + \sum_A K_A a_A} \quad (3)$$

mit

$$K = (2,7)^{-1} = 0,37 \quad (4)$$

Dabei erfasst der Selektivitätskoeffizient K die Enantiomere Selektivität der beiden Flüssigmembranelektroden und K_A charakterisiert die Selektivität für allfällige Störionen A (Aktivität a_A) relativ zum bevorzugten Enantiomeren (+)- bzw. (-)-PEA.

Wie bereits in einer früheren Arbeit [1] aufgezeigt wurde, gestatten es Messketten vom Typ I grundsätzlich, den Enantiomerenüberschuss ee sowie die prozentualen Gewichtsanteile $p_{(+)}$ und $p_{(-)}$ der beiden Enantiomeren in störionenarmen Lösungen potentiometrisch zu ermitteln. Diese analytisch relevanten Grössen sind folgendermassen festgelegt:

$$ee = \frac{c_{(+)} - c_{(-)}}{c_{(+)} + c_{(-)}} \cdot 100\% = \frac{a_{(+)} - a_{(-)}}{a_{(+)} + a_{(-)}} \cdot 100\% \quad (5)$$

$$p_{(+)} = \frac{c_{(+)}}{c_{(+)} + c_{(-)}} \cdot 100\% = 50\% + \frac{ee}{2} \quad (6)$$

$$p_{(-)} = \frac{c_{(-)}}{c_{(+)} + c_{(-)}} \cdot 100\% = 50\% - \frac{ee}{2} \quad (7)$$

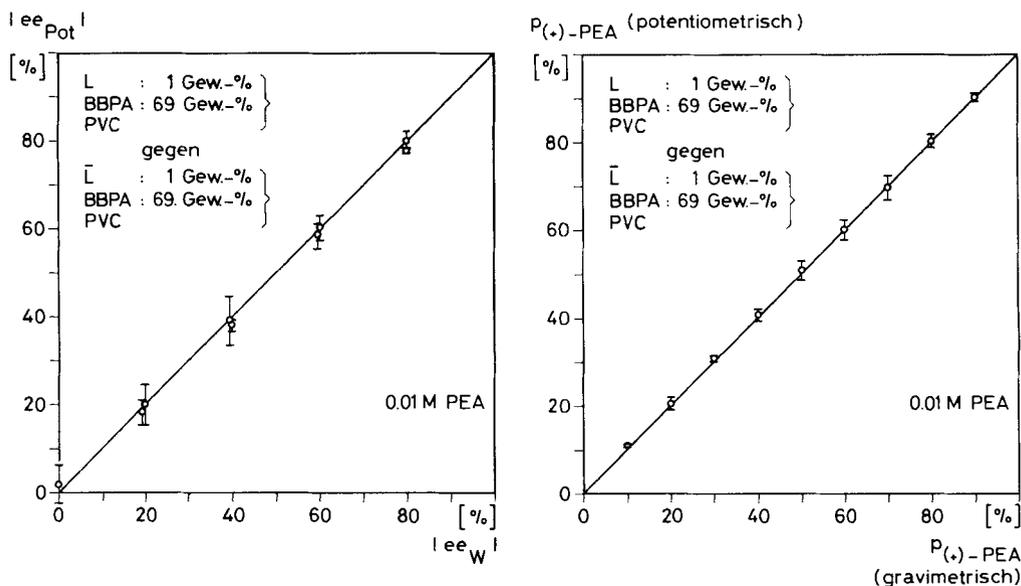


Fig. 3. Beiträge von potentiometrisch ermitteltem Enantiomerenüberschuss ee_{Pot} (links) bzw. Gewichtsanteil $p_{(+)-PEA}$ (rechts) von 1-Phenyläthylammoniumchlorid-Lösungen (0,01M in TRIS-chlorid 0,05M, pH 7,0) für Messkette 1 in Abhängigkeit der mittels Einwaage erhaltenen Werte

In diesen Beziehungen dürfen die Ionenkonzentrationen $c_{(+)}$ und $c_{(-)}$ vorbehaltlos durch die entsprechenden Aktivitäten ersetzt werden (vgl. Gl. 5), da die Aktivitätskoeffizienten von (+)- und (-)-PEA in freier wässriger Lösung identisch sind. Damit ergibt sich aber auf Grund von Gleichung 3 der folgende fundamentale Zusammenhang zwischen dem Enantiomerenüberschuss und dem gemessenen EMK-Wert (für $\sum_{\Lambda} K_{\Lambda} a_{\Lambda} = 0$):

$$ee = 100\% \cdot \frac{\tanh(2,303 \Delta E_{L/L}/2s)}{\tanh(2,303 \Delta E_{L/L}(+)/2s)} \quad (8)$$

$$\approx 100\% \cdot \frac{\Delta E_{L/\bar{L}}}{\Delta E_{L/\bar{L}}(+)} \quad (8a)$$

Fig. 3 belegt die nahezu perfekte Übereinstimmung zwischen dem potentiometrisch (nach Gl. 8) und gravimetrisch bestimmten Enantiomerenüberschuss von störionenfreien PEA-Lösungen. Dabei beträgt die maximale Unsicherheit der potentiometrischen Bestimmungsmethode lediglich $\pm 5\%$ (Sicherheitsschwelle von 95%, vgl. Fig. 3). Eine vergleichbare Korrelation findet man erwartungsgemäss zwischen potentiometrisch und gravimetrisch ermitteltem Gewichtsanteil des (+)-(R)-Enantiomeren, wie Fig. 3 zeigt. Hier reduziert sich die Unsicherheit der nach Gleichung 6 abgeleiteten Werte offensichtlich auf die Hälfte, nämlich auf $\pm 2,5\%$. Wie bereits früher belegt wurde [8], liefert auch die wesentlich einfachere Auswertungsmethode nach Gleichung 8a im vorliegenden Fall noch hinreichend genaue Ergebnisse.

Grössere Unsicherheiten oder sogar systematische Fehler bei der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses e bzw. des prozentualen Gewichtsanteils $p_{(+)}$ sind indessen grundsätzlich dann zu erwarten, wenn das Messgut Störionen in relativ hoher Konzentration enthält. Eine potentielle Störquelle bei der Erfassung von PEA mit Messkette I

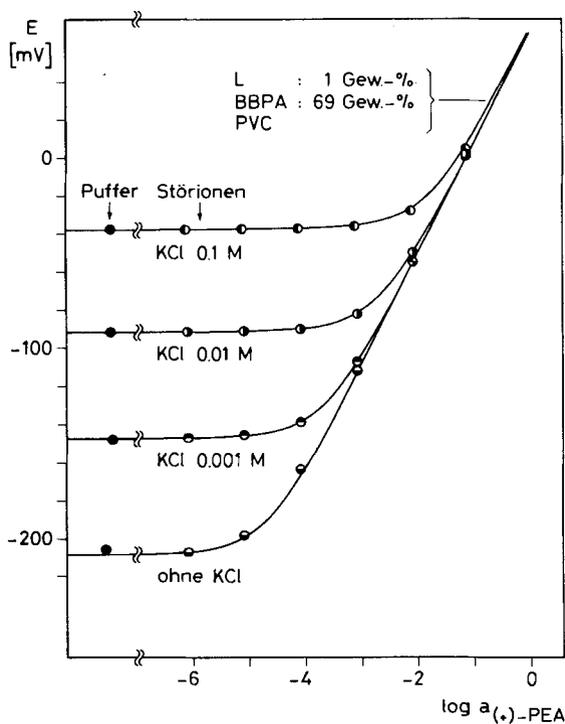


Fig. 4. Elektrodenfunktionen von Membranen mit Verbindung L für (+)-1-Phenyläthylammoniumchlorid ohne Störionenhintergrund sowie nach einem konstanten Störionenzusatz von KCl (0,001M, 0,01M bzw. 0,1M). Die EMK-Werte für Pufferlösungen ohne bzw. mit KCl, jedoch ohne (+)-PEA, sind jeweils gesondert aufgeführt. Als Bezugs elektrode fand eine Kalomelektrode Verwendung (vgl. Fig. 2).

bildet das K^+ -Ion. Fig. 4 zeigt, wie sich die Anwesenheit verschiedener KCl-Zusätze im Messgut auf die Elektrodenfunktion E_L der (+)-PEA-selektiven Halbzelle auswirkt. Offensichtlich wird mit steigender Konzentration des Störionenhintergrunds eine zunehmende Einschränkung des linearen Messbereichs beobachtet, d. h. eine Verschiebung der Nachweisgrenze in Richtung höherer Aktivitäten $a_{(+)}$. Die Auswertung der Elektrodenfunktionen in Fig. 4 liefert den folgenden Selektivitätsfaktor:

$$K_A = 0,26 \quad (\text{für } A = K^+) \quad (9)$$

Dieser Koeffizient charakterisiert die Selektivität der Membranelektrode mit L (vgl. Messkette I) für K^+ relativ zu (+)-PEA bei konstantem Störionenhintergrund. Für die Kaliumselektivität der gleichen Elektrode relativ zu (-)-PEA wurde in perfekter Übereinstimmung mit Gleichung 4 und 9 ein Wert von $K_A/K = 0,70$ ermittelt. Der auf das Racemat (\pm)-PEA bezogene Selektivitätsfaktor beträgt schliesslich $2K_A/(1 + K) = 0,38$ und entspricht annähernd dem nach der Methode der getrennten Lösungen abgeleiteten Wert von 0,30 [6]. Analoge Selektivitätsverhältnisse wurden auch für die enantiomorphe Halbzelle mit \bar{L} nachgewiesen.

In den Figuren 5–7 sind nun die Resultate der Bestimmung des Enantiomerenüberschusses bzw. des Gewichtsanteils von (+)-PEA in Anwesenheit eines Störionenhintergrunds wiedergegeben. Es ist ersichtlich, dass höhere Kaliumkonzentrationen im Messgut zu einer drastischen Verfälschung der Ergebnisse führen, falls die Eichlösungen zur Ermittlung des Bezugswertes $\Delta E_{L/L}(+)$ keine Störionen enthalten und die Auswertung

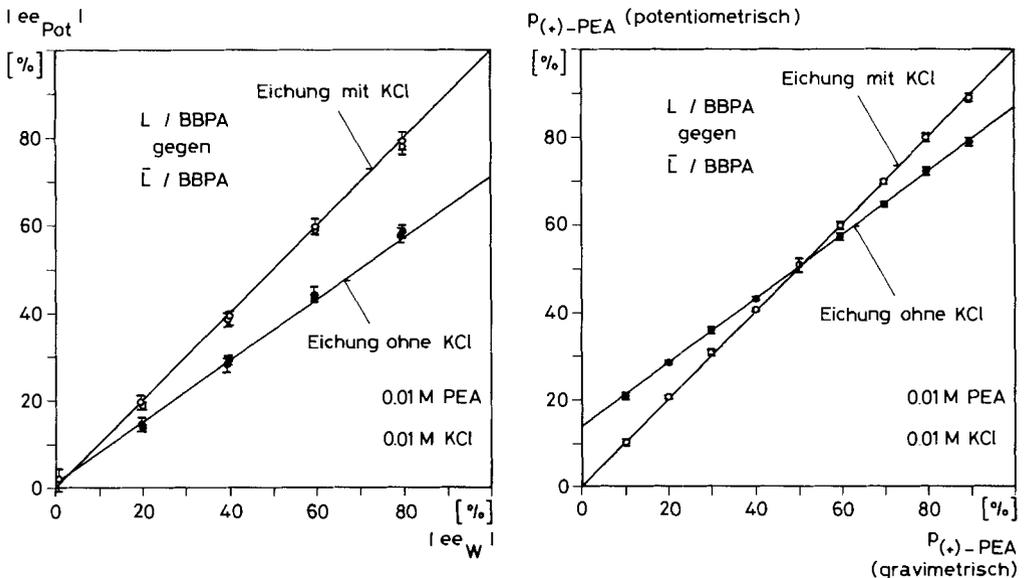


Fig. 5. Beträge von potentiometrisch ermitteltem Enantiomerenüberschuss ee_{Pot} (links) bzw. Gewichtsanteil $P_{(+)-PEA}$ (rechts) von 1-Phenyläthylammoniumchlorid-Lösungen (0,01M) für Messkette I bei einem Störionenhintergrund von KCl (0,01M) in Abhängigkeit der mittels Einwaage erhaltenen Werte

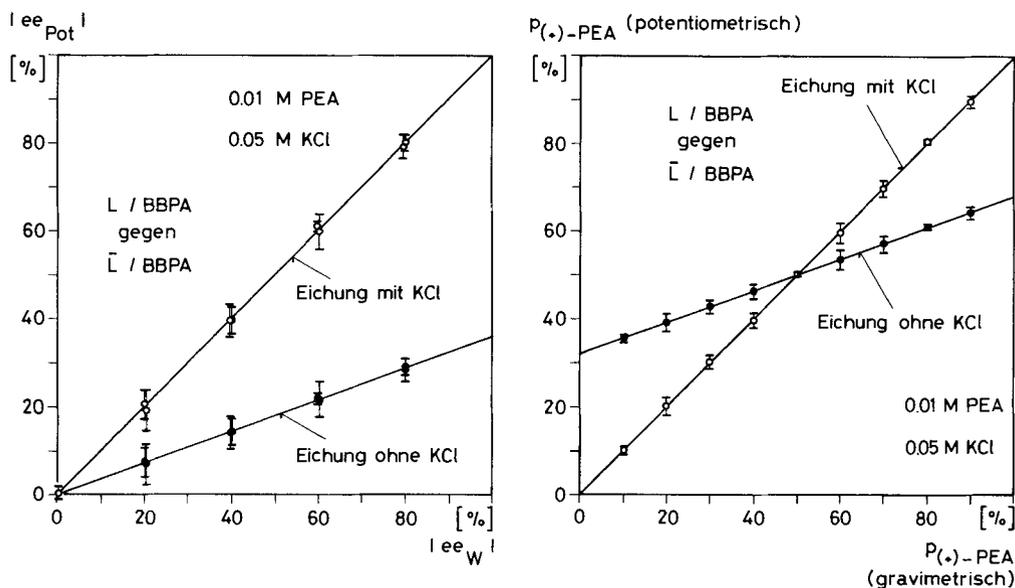


Fig.6. Beträge von potentiometrisch ermitteltem Enantiomerenüberschuss ee_{POT} bzw. Gewichtsanteil $p_{(+)-PEA}$ bei einem Störionenhintergrund von 0,05 M KCl in Abhängigkeit der entsprechenden gravimetrisch erhaltenen Werte für PEA (vgl. Fig.5)

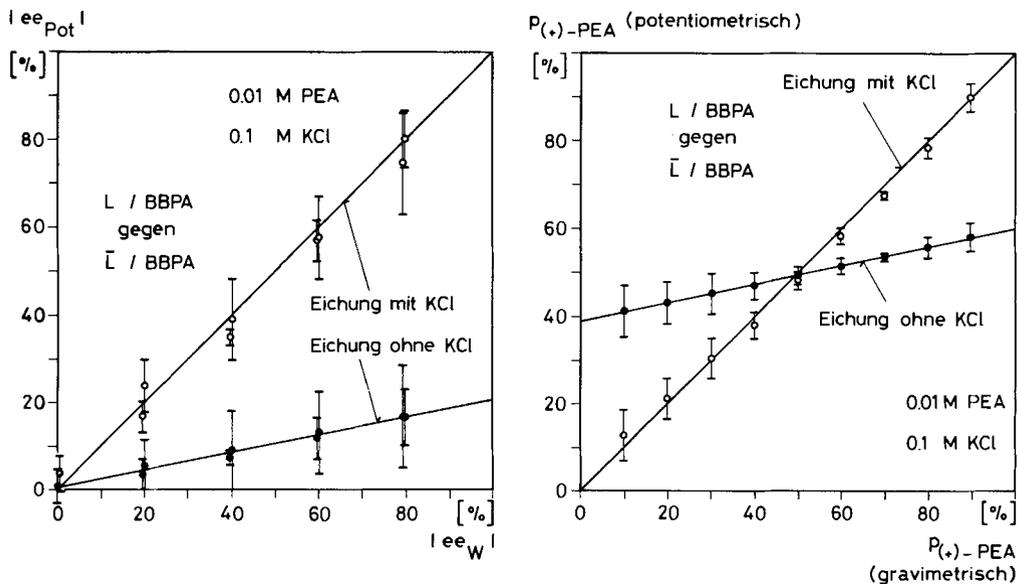


Fig.7. Beträge von potentiometrisch ermitteltem Enantiomerenüberschuss ee_{POT} bzw. Gewichtsanteil $p_{(+)-PEA}$ bei einem Störionenhintergrund von 0,1 M KCl in Abhängigkeit der entsprechenden gravimetrisch erhaltenen Werte für PEA (vgl. Fig.5)

der Messungen nach Gleichung 8 erfolgt. Wie ein Vergleich mit der korrekten Gleichung 3 zeigt, werden in diesem Fall scheinbare Enantiomerenüberschüsse abgeleitet, die um den Faktor $[1 + \sum_A 2K_{A,A}/(1 + K)(a_{(+)} + a_{(-)})]$ zu tief liegen. Dieser Faktor beträgt 1,4 in Fig. 5, 2,8 in Fig. 6 und 4,8 in Fig. 7. Solche systematische Fehler können jedoch vollständig eliminiert werden, wenn alle Messungen und Eichungen in Probelösungen mit demselben Störionen hintergrund durchgeführt werden (vgl. Fig. 5–7). Dabei muss allerdings eine verminderte Reproduzierbarkeit der Messergebnisse in Kauf genommen werden, da die Empfindlichkeit der potentiometrischen Bestimmungsmethode in Anwesenheit von Störionen offensichtlich eingeschränkt wird (vgl. auch Fig. 4). Dennoch empfiehlt es sich bei Messungen an unbekanntem Probelösungen, durch gezielte Zusätze eine mehr oder weniger wohldefinierte Störionenkonzentration vorzulegen.

Die vorliegenden Ergebnisse haben gezeigt, dass Messketten vom Typ I zur potentiometrischen Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von chiralen Ammoniumionen eingesetzt werden können. Voraussetzungen dazu sind eine hinreichend hohe Enantiomerelektivität der verwendeten Flüssigmembranen bzw. eine weitgehende Kontrolle der ionischen Zusammensetzung des Messguts.

Experimenteller Teil

Membranen. Die Herstellung erfolgte aus dem Ionophoren L bzw. \bar{L} (1 Gew.-%), Adipinsäuredi(5-nonyl)-ester (Bis(1-butylpentyl)adipat (BBPA), 69 Gew.-% bzw. 70 Gew.-% für ionophorfremembranen, Synthese nach [6]) und Polyvinylchlorid (PVC, 30 Gew.-%, SDP hochmolekular, Lonza AG, CH-3930 Visp) durch Auflösen dieser Komponenten (200 mg) in 3 ml 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]).

EMK-Messungen. Alle Messlösungen waren gepuffert. Als Puffer diente 0,05M Tris(hydroxymethyl)methylamin (TRIS, Fluka, *puriss. p.a.*) eingestellt auf pH 7,0 mittels konz. HCl. Alle Messungen wurden bei $20 \pm 1^\circ$ durchgeführt. Die Lösungen mit verschiedenen Mischungsverhältnissen von (+)- bzw. (-)-1-Phenyläthylammonium-Ionen wurden gravimetrisch aus Stammlösungen der Hydrochloride der reinen Enantiomeren Basen hergestellt.

Selektivitätsfaktoren. Sie wurden nach der Methode der gemischten Lösungen («fixed interference method», vgl. Fig. 4) bestimmt [10].

Geräte. Elektrodenkörper vom Typ Philips IS-561 (*N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken*, Eindhoven, Holland) wurden eingesetzt. Es fand ein 16-Kanal-Monitor (Auflösung $\approx 0,12 \mu\text{V}$) ausgerüstet mit je einem Operationsverstärker AD 515 KH pro Kanal (*Analog Devices*, Norwood, Mass. 02062, USA) Verwendung. 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. Für die differentielle EMK-Messung (Gegeneinanderschaltung von zwei Indikator-elektroden) wurde eine Pt-Ableitung im Messgut verwendet. Zur Ermittlung der Daten in Fig. 2 und 4 diente eine Referenzelektrode mit Doppelstromschlüssel Typ Philips R44/2-SD-1 (*Philips' Gloeilampenfabrieken*, Eindhoven, Holland).

Verwendete Substanzen. Es wurde durchwegs zweifach in Quarzgefäßen destilliertes Wasser verwendet. Für (+)-(R)-, (-)-(S)- und racemisches Phenyläthylammoniumchlorid siehe [11].

Synthese von (2S,3S,11S,12S)-(-)-N,N,N',N',N'',N''',N''''-octabutyl-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäurediamid (\bar{L}) (Schmp. 81° ; $[\alpha]_D = -52,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3)). Sie erfolgte analog derjenigen für das (2R,3R,11R,12R)-Enantiomere nach [4], ausgehend von (S,S)-(-)-Weinsäurediäthylester (*Aldrich*).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit. W.B. verdankt ein Stipendium von Orion Research.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Bussmann & W. Simon*, *Helv. Chim. Acta* 64, 2101 (1981).
- [2] *V. Prelog, Ž. Stojanac & K. Kovačević*, *Helv. Chim. Acta* 65, 377 (1982).
- [3] *R. C. Helgeson, J. M. Timko, P. Moreau, S. C. Peacock, J. M. Mayer & D. J. Cram*, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6762 (1974).
- [4] *J.-P. Behr, J.-M. Girodeau, R. C. Hayward, J.-M. Lehn & J.-P. Sauvage*, *Helv. Chim. Acta* 63, 2096 (1980).
- [5] *A. P. Thoma, A. Viviani-Nauer, K. H. Schellenberg, D. Bedeković, E. Pretsch, V. Prelog & W. Simon*, *Helv. Chim. Acta* 62, 2303 (1979).
- [6] *W. Bussmann, J.-M. Lehn, U. Oesch, P. Plumeré & W. Simon*, *Helv. Chim. Acta* 64, 657 (1981).
- [7] *Y. Yasaka, T. Yamamoto, K. Kimura & T. Shono*, *Chem. Lett.* 1980, 769; *W. Simon & V. Prelog*, *ibid.* 1981, 439.
- [8] *W. E. Morf, W. Bussmann & W. Simon*, *Helv. Chim. Acta* 67, 1427 (1984).
- [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. Chem.* 48, 127 (1976).
- [11] *D. Bedeković*, *Diss. ETHZ Nr. 5777*, 1976.