

103. Makrocyclische Ionophore beruhend auf oligomeren Terephthaldiamiden mit von Gastmolekülen abhängiger Selektivität

von Felix Behm und Wilhelm Simon*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

und Walter M. Müller und Fritz Vögtle

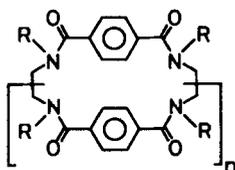
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität,
Gerhard-Domagk-Strasse 1, D-5300 Bonn 1

(20.III.85)

Macrocyclic Oligolactams Based on Terephthalic Acid as Ionophores with Selectivity Depending on Included Guest Molecules

Macrocyclic 20- to 60-membered oligolactam hosts exhibit ion selectivities in poly(vinyl chloride) membranes which depend on the ring size and on the substituents of the amide N-atoms. The selectivity may be changed by loading the macrocyclic host with CHCl_3 as guest molecule.

In einer Reihe von Mitteilungen konnte gezeigt werden, dass makrocyclische Wirtmoleküle vom Typ 1–9 verschiedene organische Gastmoleküle wie Naphthole, Phenole, Cyclohexan und CHCl_3 mit beachtlicher Substratselektivität einschliessen [1–5]. Inter-



- 1** $n=1$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
2 $n=2$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
3 $n=3$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
4 $n=5$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
5 $n=2$, $\text{R}=\text{CH}_3$
6 $n=2$, $\text{R}=\textit{p}\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$

- 7** $n=2$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
8 $n=2$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
9 $n=2$, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$

santerweise zeigen diese Wirte in Flüssigmembranen potentiometrisch nutzbare Selektivität auch gegenüber Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumionen auf (vgl. *Fig. 1* und *2*). Die in Polyvinylchlorid-Lösungsmittelmembranen induzierten Selektivitäten hängen dabei sowohl von der Ringgrösse (1–4 in *Fig. 1* relativ zu Kolonne 1 (ionophorfrem Membran)) als auch von der Substitution der Amid-N-Atome ab (*Fig. 2*). Die $\log K_{\text{NH}_4^+}^{\text{Pot}}$ -Werte stehen dabei für die Bevorzugung des Ions M gegenüber NH_4^+ durch die Membran. So zeigen Membranen beruhend auf **2** und **6** beachtliche Selektivität für NH_4^+ , und **4** bevorzugt in Membranen Ba^{2+} gegenüber Alkali- und den übrigen Erdalkaliionen. Die Selektivität von **6** ist vergleichbar mit jener der makrocyclischen Antibiotika Nonactin und Monactin [6]. Überraschenderweise verhalten sich einige der untersuchten Makrocyclen

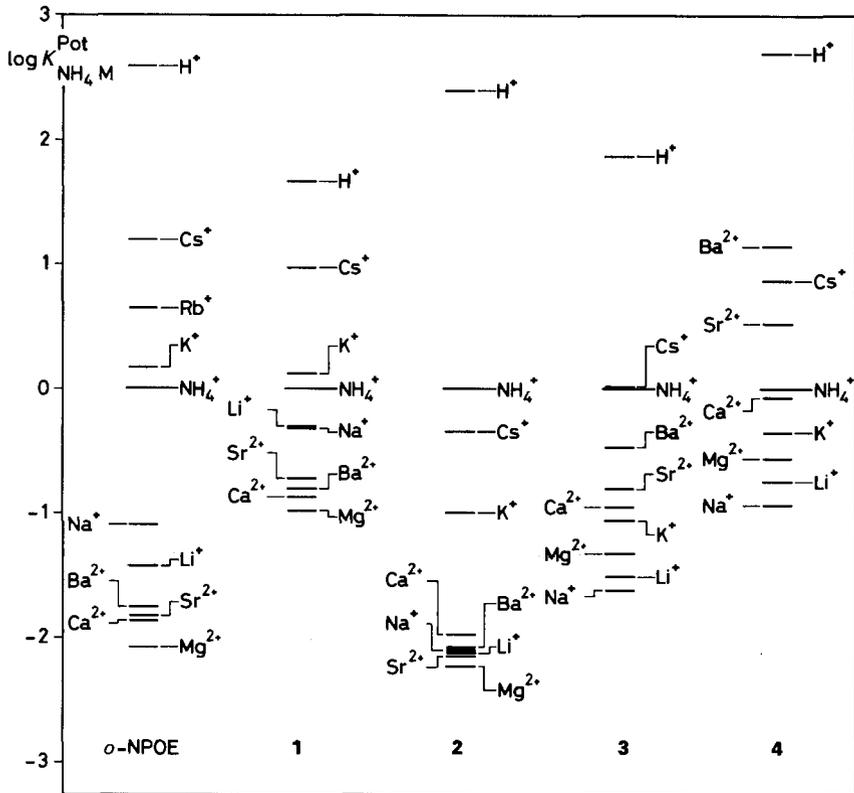


Fig. 1. Selektivitätsfaktoren $K_{NH_4^+ M}^{Pot}$ der Verbindungen 1–4 in PVC-Flüssigmembranelektroden mit Kalium-tetraakis(4-chlorphenyl)borat (KTpClPB). Kolonne 1: ligandfreie Membran. *o*-NPOE = (2-Nitrophenyl)octyläther.

auch dann als selektive Ionophore, wenn sie mit Gastmolekeln beladen in Membranen eingebracht werden. Die Selektivität unterscheidet sich in den untersuchten Fällen von jener unbeladener Membranen und ist dabei von der Konstitution des Gastmoleküls abhängig.

Bei der Bestimmung der Selektivitätsfaktoren $K_{NH_4^+ M}^{Pot}$ nach der hier eingesetzten Methode der getrennten Lösungen [7] wird vorausgesetzt, dass das zu messende Ion (hier NH_4^+) sowie die Störionen M ideale Nernst'sche Elektrodenfunktionen ergeben. Dies trifft insbesondere für stark diskriminierte Ionen meist nicht zu. Trotz dieser Einschränkungen sind praktisch nützliche Vergleichswerte mit Standardabweichungen der $\log K_{NH_4^+ M}^{Pot}$ -Werte von etwa 0,5 erfassbar. Gelangen Membranen aus dem gleichen Ansatz zur Messung, so betragen die Standardabweichungen für schwach diskriminierte Ionen ($\log K_{NH_4^+ M}^{Pot} > -2$) weniger als 0,2.

Nach einer grösseren Selektivitätsänderung der Membranen in Kontakt mit wässrigem Messgut (Elektroden-Innenlösung, Fig. 3 und 4) während etwa 5 Tagen bleiben demnach die Selektivitätsunterschiede zwischen mit Gast ($CHCl_3$) beladenen und unbeladenen Ionophoren während längerer Zeit recht gut erhalten. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass Gastmoleküle hartnäckig vom Wirt zurückgehalten werden [1] [4].

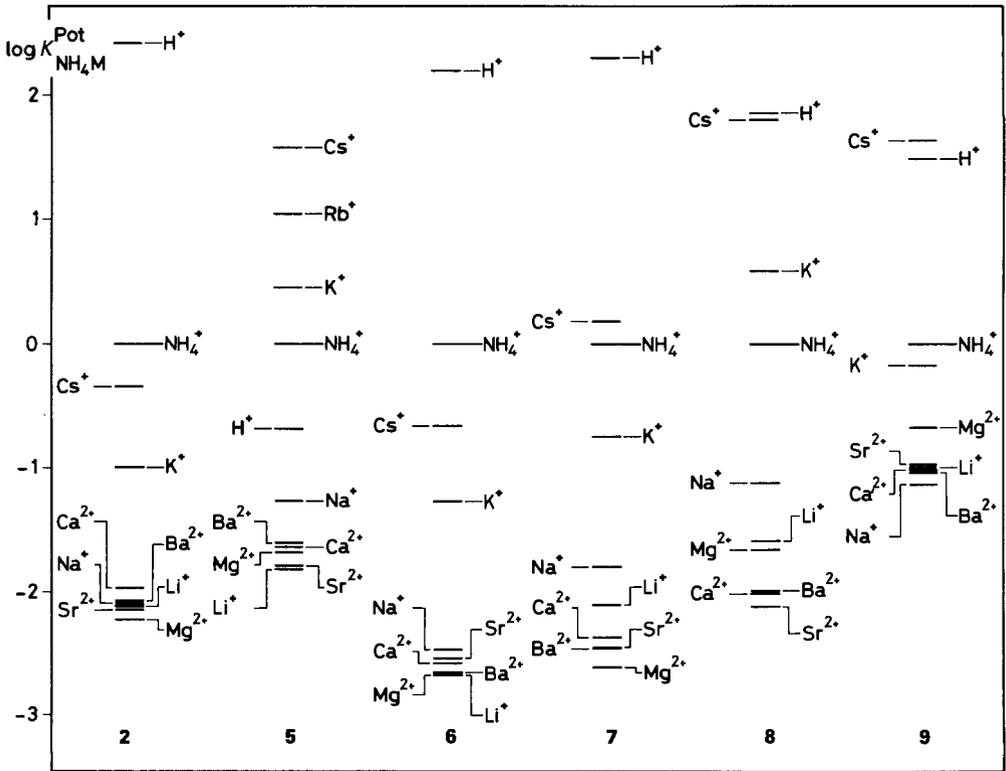


Fig. 2. *Selektivitätsfaktoren $K_{NH_4M}^{Pot}$ der Verbindungen 5-9 in PVC-Flüssigmembranelektroden mit KTpCIPB. Zum Vergleich Verbindung 2 in Kolonne 1.*

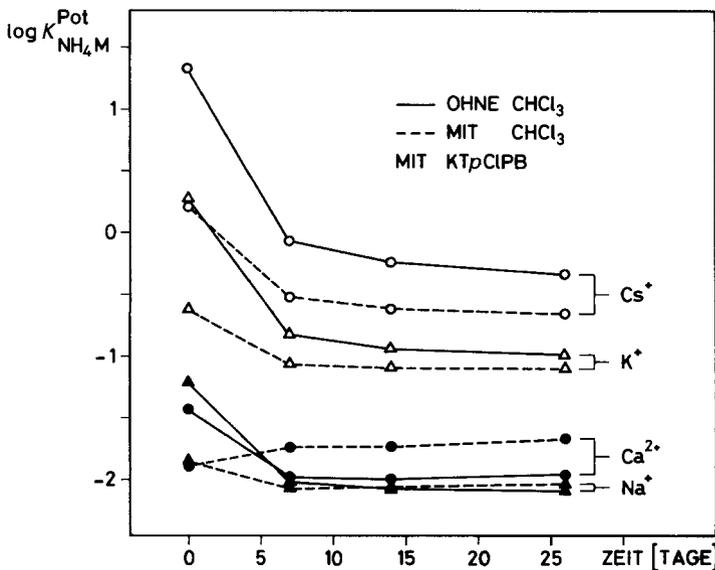


Fig. 3. *Zeitliche Änderung der Selektivitätsfaktoren $K_{NH_4M}^{Pot}$ einer Membranelektrode beruhend auf Verbindung 2 mit und ohne $CHCl_3$ als Gastmolekül gegenüber vier ausgewählten Störionen. Membranen mit KTpCIPB.*

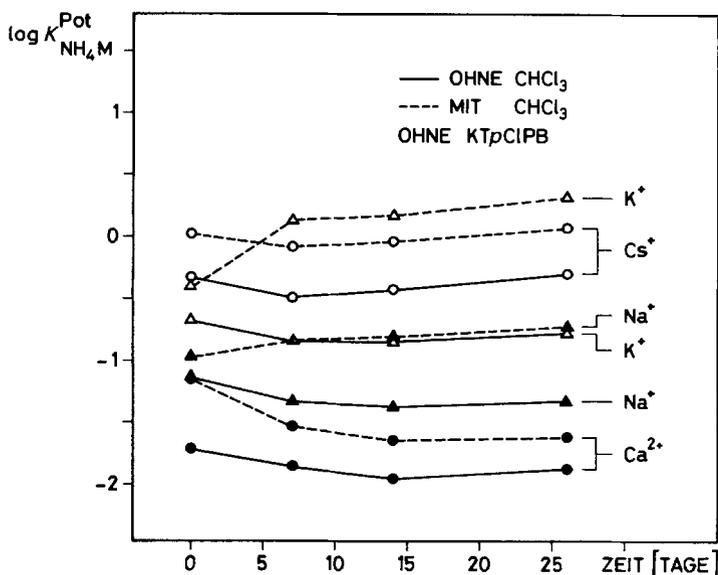


Fig. 4. Zeitliche Änderung der Selektivitätsfaktoren $K_{\text{NH}_4\text{M}}^{\text{Pot}}$ einer Membranelektrode beruhend auf Verbindung 2 mit und ohne CHCl_3 als Gastmolekül gegenüber vier ausgewählten Störionen. Membranen ohne KTpCIPB .

Bisher sind denn auch alle Versuche negativ verlaufen, den mit CHCl_3 beladenen Wirt 2 in Membranen mit anderen neutralen Gästen wie CFCl_3 zu beladen bzw. den vorerst scheinbar unbeladenen Wirt 2 in Membranen mit CHCl_3 oder CFCl_3 zu beladen.

Trotzdem lassen die vorliegenden Befunde erwarten, dass Ionophore realisiert werden können, die in Membranen durch gewisse Substrate veränderbare bzw. sogar schaltbare Ionenselektivitäten induzieren.

Es ist möglich, dass hier ein Ansatz zur vermuteten Beeinflussung des Verhaltens von Membranen unter dem Einfluss von Anästhetika [8] [9] vorliegt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Chemikalien und Lösungsmittel: Metallchloride der höchsten erhältlichen Reinheit; PVC (Polyvinylchlorid): Lonza AG, Visp, S 704 hochmolekular; *o*-NPOE ((2-Nitrophenyl)octyläther): Fluka, purum; KTpCIPB (Kalium-tetrakis(4-chlorphenyl)borat): Fluka, purum; *Tris* (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propan-diol): Fluka, puriss. p.a.; deionisiertes H_2O , doppelt destilliert in Quarzapparatur. *EMK*-Messung: 16-Kanal-Elektrodenmonitor, jeder Eingang mit FET Operationsverstärker AD 515 kH (Analog Devices, Norwood, MA) ausgerüstet. Die Datenerfassung erfolgte mit einem Intel-Datensystem (Intel Corp., Santa Clara, CA) mit eigenen Programmen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Messungen wurden mit dem Bruker-WM-400-Gerät durchgeführt.

Elektrochemische Messketten. Die Flüssigmembranen wurden nach [10] hergestellt und enthielten je 1% (Gew.) der Verbindung 1 bis 9, 66% *o*-NPOE, 33% PVC und 70 mol-% bzw. 0% (jeweils bezogen auf die Verbindung 1–9) KTpCIPB . Durchwegs wurden Messketten vom Typ $\text{Hg}; \text{Hg}_2\text{Cl}_2, \text{KCl}(\text{gesätt.}) | 3\text{M KCl} | \text{Messgut} || \text{Membran} || 0,1\text{M MgCl}_2, 0,01\text{M Tris} (\text{pH } 7,5), \text{AgCl}; \text{Ag}$ verwendet. Die Berechnung der Aktivitäten erfolgte gemäß *Debye-Hückel* nach [11]. Die gemessenen Daten wurden für die Diffusionspotentiale zwischen Messgut und Brückenelektrolyt (berechnet nach dem *Henderson-Formalismus*) korrigiert [12].

Die Selektivitätsfaktoren wurden nach der Methode der getrennten Lsgn. (SSM) in 0,1M Metallchlorid-Lsgn., welche mit 0,01M *Tris*-Puffer auf pH 7,5 gehalten wurden, bestimmt [7]. Die Messungen erfolgten bei Temp. von $20 \pm 0,5^\circ$.

Die pH-Messung erfolgte mit Glaselektroden *GA100 Philips*. Als Referenzelektrode für pH- sowie *EMK*-Messungen diente eine Kalomel-Elektrode mit Brückenelektrolyt *Philips R11*.

Herstellung der Liganden 1–9. Allgemeines Verfahren (für weitere Angaben vgl. [1–3]). In einem 2-l-Dreihalskolben werden 800–1100 ml trockenes Benzol oder Toluol vorgelegt. Unter Eiskühlung, Schutzgasatmosphäre und intensivem Rühren werden innerhalb von 7–9 h synchron mittels 2 Präzisionstropftrichtern (*Normag*) 20–30 mmol Terephthaloyldichlorid in 250 ml trockenem Benzol oder Toluol bzw. die doppelte (stöchiometrische) Menge (Überschuss als Hilfsbase) des entsprechend *N,N'*-disubstituierten Äthylendiamins in 250 ml trockenem Benzol oder Toluol zugetropft. Nach Stehen über Nacht wird die Ausfällung abfiltriert und mit Benzol oder Toluol nachgewaschen. Der Filterrückstand wird 3mal mit je 150 ml CH_2Cl_2 ausgerührt und wieder filtriert. Nach Einengen der vereinigten CH_2Cl_2 -Auszüge auf ca. 25 ml wird an ca. 700 g neutralem Aluminiumoxid mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:1 (*v/v*) bzw. nur mit CH_2Cl_2 und steigenden Konzentrationen EtOH säulenchromatographisch aufgetrennt. Neben dem Dimeren **1**, Trimeren **2** und Tetrameren **3** konnte inzwischen auch das Hexamere **4** charakterisiert werden.

3,6,13,16,23,26,33,36,43,46,53,56-Dodecabenzyl-3,6,13,16,23,26,33,36,43,46,53,56-dodecazaheptacyclo[56.2.2.^{28,11}.^{218,21}.^{228,31}.^{238,41}.^{248,51}]doheptaconta-8,10,18,20,28,30,38,40,48,50,58,60,61,63,65,67,69,71-octa-decaen-2,7,12,17,22,27,32,37,42,47,52,57-dodecaon (**4**). Ausb. 1,8%; Schmp. 140–144°. ¹H-NMR (CDCl_3): 3,1–4,9 (*m*, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 6,8–7,6 (*m*, arom. H). FAB-MS: 2223 (M^+). Anal. ber. für $\text{C}_{144}\text{H}_{132}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$: C 77,81, H 5,99, N 7,56; gef. C 78,12, H 6,27, N 7,71.

3,6,13,16,23,26-Hexa(4-methoxybenzyl)-3,6,13,16,23,26-hexaazatetracyclo[26.2.2.^{28,11}.^{218,21}]hexatriaconta-8,10,18,20,28,30,31,33,35-nonaen-2,7,12,17,22,27-hexaon (**6**). Ausb. 9,19%; Schmp. 152–156°. ¹H-NMR (CDCl_3): 3,76 (*br. s.*, CH_3O); 4,64 (*br. s.*, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$); 6,93 (*q.*, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$); 7,45 (*br. s.*, Terephthal-H). MS: 1262 (M^+ – CO), 1215 (M^+ – Benzyl). Anal. ber. für $\text{C}_{78}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (1291,52): C 72,54, H 6,09, N 6,51; gef. C 72,83, H 6,22, N 6,28.

3,6,13,16,23,26-Hexa(2-naphthylmethyl)-3,6,13,16,23,26-hexaazatetracyclo[26.2.2.^{28,11}.^{218,21}]hexatriaconta-8,10,18,20,28,30,31,33,35-nonaen-2,7,12,17,22,27-hexaon (**7**). Ausb. 7,18%; Schmp. 178–180°. ¹H-NMR (CDCl_3): 7,18–7,98 (*m*, arom. H). MS: 1410 (M^+). Anal. ber. für $\text{C}_{96}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_6$ (1411,72): C 81,68, H 5,57, N 5,95; gef. C 81,90, H 5,77, N 6,18.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die teilweise Unterstützung dieser Arbeit sowie Herrn Dr. B. Steffan für die ¹H-NMR-Messungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Vögtle, W. M. Müller, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 138; *ibid.*, *Int. Ed.* **1982**, *21*, 147; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 185–192.
- [2] F. Vögtle, H. Puff, E. Friedrichs, W. M. Müller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1398.
- [3] F. Vögtle, W. M. Müller, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 711; *ibid.*, *Int. Ed.* **1984**, *23*, 712.
- [4] F. Vögtle, W. M. Müller, *J. Incl. Phenom.* **1984**, *1*, 369.
- [5] F. Vögtle, W. M. Müller, U. Werner, J. Franke, *Naturwissenschaften* **1985**, im Druck.
- [6] D. Ammann, W. E. Morf, P. Anker, P. C. Meier, E. Pretsch, W. Simon, *Ion-Selective Electrode Rev.* **1983**, *5*, 3.
- [7] 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. Chem.* **1976**, *48*, 127.
- [8] R. Pellkofer, K. Sandhoff, *J. Neurochem.* **1980**, *34*, 988.
- [9] G. Scheel, E. Acevedo, E. Conzelmann, H. Nehr Korn, K. Sandhoff, *Eur. J. Biochem.* **1982**, *127*, 245.
- [10] P. Anker, E. Wieland, D. Ammann, R. E. Dohner, R. Asper, W. Simon, *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1970.
- [11] P. C. Meier, *Anal. Chim. Acta* **1982**, *136*, 363.
- [12] P. C. Meier, D. Ammann, W. E. Morf, W. Simon, 'Medical and Biological Applications of Electrochemical Devices', Ed. J. Koryta, John Wiley and Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1980.