

128. Bestimmung von Stabilitätskonstanten in Ethanol für Li⁺-selektive Ionophore mittels differentieller Dampfdruckosmometrie

von René Bliggensdorfer, Gabriela Suter und Wilhelm Simon*

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

(9.V.89)

Determination of Stability Constants in Ethanol for Li⁺-selective Ionophores by Differential Vapour Pressure Osmometry

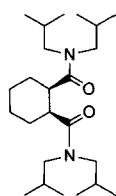
Stability constants of some neutral carriers and their bridged isologues in interaction with Li⁺ and Na⁺ are determined by a differential vapour pressure osmometry method in ethanol utilizing *Bjerrum* formation curves. All ionophores studied induce high Li⁺ selectivity in solvent polymeric membranes.

Einleitung. – In den letzten Jahren wurden bei der Entwicklung von elektrisch neutralen Ionophoren für den Einsatz in Flüssigmembran-Elektroden zur Bestimmung der Li⁺-Aktivität in biologischen Flüssigkeiten grosse Anstrengungen unternommen [1–13]. In erster Linie interessierte dabei die klinisch-chemische Anwendung solcher Sensoren bei der direkten Bestimmung der Li⁺-Aktivität bzw. Konzentration im Blut während der Therapie manisch-depressiver Patienten. Der erforderliche Selektivitätskoeffizient $\log K_{\text{Li/Na}}^{\text{pot}} = -4$ bei einer typischen therapeutischen Li⁺-Konzentration von 1 mM und einer Na⁺-Konzentration von 140 mM wurde aber von bisherigen Systemen nicht erreicht [14].

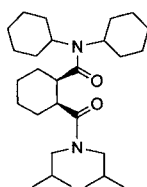
Mit dem Ziel einer verbesserten (Li⁺/Na⁺)-Selektivität wurden deshalb, ausgehend von zwei Untereinheiten der Liganden **1**, **2** und **4**, neue, überbrückte Ionophore **3** und **5** synthetisiert. Durch diese Verbrückung wird eine Stabilisierung der Komplexe erreicht, die im Allgemeinen als Chelat-Effekt bezeichnet wird [15–24]. Die Hoffnung, damit die angestrebte Erhöhung der (Li⁺/Na⁺)-Selektivität zu erreichen, hat sich bisher im Experiment nicht erfüllt [11].

In dieser Arbeit berichten wir über die Ermittlung der Stabilitätskonstanten von Li⁺-selektiven Ionophoren **1**, **2** und **4** und ihren verbrückten Isologen **3** und **5** mit Li⁺ und Na⁺ mittels differentieller Dampfdruckosmometrie in der homogenen Phase EtOH, sowie über die Synthese von **3** (via **10**→**11**→**12**→**13**), **4** (via **6**→**7**→**8**) und **5** (via **9**).

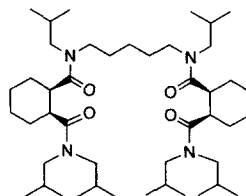
Resultate. – Die in der *Tabelle* aufgeführten Bildungskonstanten sind aus dampfdruckosmotrisch ermittelten *Bjerrum* Bildungsfunktionen bestimmt worden [25] (*Fig.*). Entsprechend der *Tabelle* bevorzugen alle Liganden in EtOH Na⁺ gegenüber Li⁺. Mit der gewählten Methode wird für alle Liganden nur die Bildung des (1:1)-Komplexes mit Li⁺ und Na⁺ beobachtet. Die Komplex-Stabilitätskonstanten der Liganden **1**–**5** in EtOH mit Li⁺ und Na⁺ sind alle sehr klein. Sie liegen für die nicht verbrückten zweizähnigen Liganden **1**, **2** und **4** zwischen 4 und 11 kg · mol⁻¹ für Li⁺ und bei



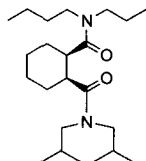
1



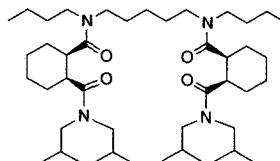
2



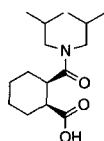
3



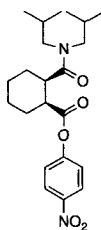
4



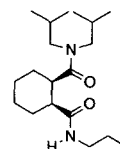
5



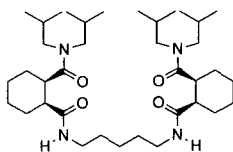
6



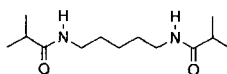
7



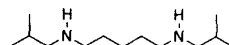
8



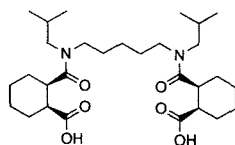
9



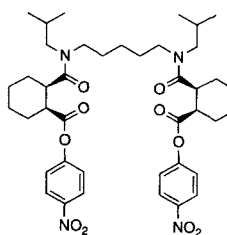
10



11



12



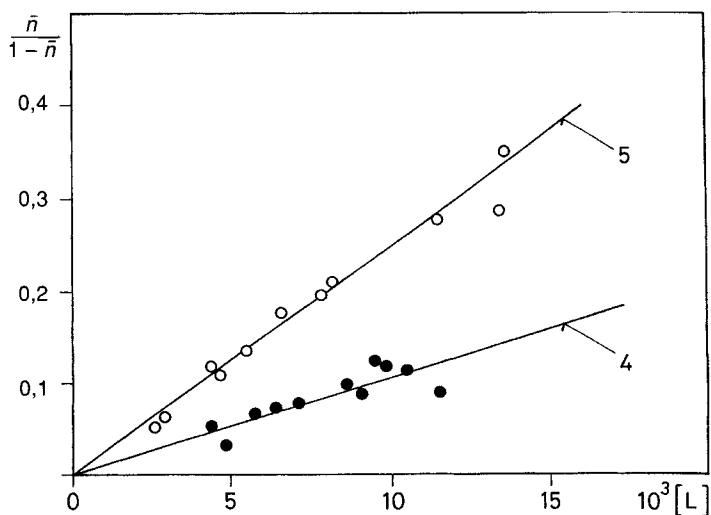
13

Verbindungen 2-9, 12 und 13 wurden als Gemische der optischen Isomere eingesetzt.

12–14 kg · mol⁻¹ für Na⁺. Für die verbrückten vierzähligen Liganden **3** und **5** sind sie etwa doppelt so gross (20–24 kg · mol⁻¹ für Li⁺ und 27–37 kg · mol⁻¹ für Na⁺). Die gemessene Erhöhung der Komplex-Stabilität für die verbrückten Isologen resultiert wohl vor allem aus der Tatsache, dass die Komplex-Bildung einer Untereinheit eines verbrückten Liganden mit einem Alkaliion statistisch gesehen doppelt so gross ist, wie mit einem nicht verbrückten Liganden [24]. Die Stabilitätszunahme für Li⁺ und Na⁺ ist demnach auch etwa gleich gross. Eine Erhöhung der (Li⁺/Na⁺)-Selektivität kann somit in diesem Fall nicht realisiert werden. Wie bereits früher dargelegt wurde, können elektrisch neutrale Ionophore unter gewissen Voraussetzungen in Membranen Selektivität für ein bestimmtes Ion induzieren (hier Li⁺), obwohl die Stabilitätskonstanten in polarer homogener Phase für andere Ionen (hier Na⁺) grösser sein können [26]. Die Liganden **1–5** induzieren denn auch in optimierten Flüssigmembranen Selektivitäten von Li⁺ über Na⁺ von 280 (**2**), 125 (**1**), 100 (**3** und **5**) und 80 (**4**) [24].

Tab. Stabilitätskonstanten K_1 [kg · mol⁻¹] für die (1:1)-Komplexbildung der Liganden **1–5** mit Li⁺ und Na⁺ (EtOH, 30°)

Ligand	K_1 für Li ⁺	K_1 für Na ⁺
1	4,0 ± 0,8 [11]	12,0 ± 1,7
2	8,7 ± 2,6	14,1 ± 1,5
3	20,4 ± 2,2	37,2 ± 3,4
4	11,1 ± 2,0	14,0 ± 3,1
5	24,4 ± 1,9	27,2 ± 2,2



Figur. Berechnung von K_1 für die (1:1)-Komplexbildung von **4** und **5** mit LiNO₃. [L]: Konzentration des freien Liganden; n : Anzahl Liganden L pro Zentralatom.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Lsgm. bzw. Substanzen, falls nicht weiter vermerkt: *purum* oder *puriss p.A.*, Fluka AG, CH-9470 Buchs. 'Flash'-Chromatographie: Kieselgel 60 der Fa. Fluka (Korngrösse 0,040–0,063 mm). IR-Spektren (CHCl_3): Perkin-Elmer-298- oder Perkin-Elmer-983G-IR-Spektrometer; Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3): δ -Werte (ppm) bzgl. TMS als interner Standard.

Dampfdruckosmometrie. Alle Komplex-Stabilitätskonstanten wurden mit einem Dampfdruckosmometer entsprechend ausführlichen Angaben von Wachter gemessen [27]. EtOH (abs. z.A. Merck, D-6100 Darmstadt) wurde über Molekularsieb (Typ 3A, Merck) absolutiert und die Proportionalitätskonstante k_v [$\text{V} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$] mit 1-Chloro-2,4-dinitrobenzol (*The British Drug Houses Ltd.*, Poole, England) bestimmt. LiNO_3 (*suprapur*, Merck) und NaSCN (*p.A.*, Fisher Scientific Company, Fair Lawn, N.J., USA) wurden 24 h i. HV. getrocknet.

Synthese der Liganden 1–5. Die Synthese der Liganden 1 (ETH 1644) und 2 (ETH 1810) ist schon früher beschrieben worden [5][6].

cis-2-(*N,N*-Diisobutylcarbamoyl)cyclohexancarbonsäure (6). Eine Lsg. aus 20 g (129,7 mmol) *cis*-Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-anhydrid und 18,35 g (142 mmol) $(i\text{-Bu})_2\text{NH}$ in 200 ml Toluol wurde während 24 h gerührt. Das Solvens wurde eingedampft und das Rohprodukt aus AcOEt und wenig Hexan umkristallisiert: 6 (23,43 g, 63,7%). IR: 1710, 1640.

(4-Nitrophenyl)-*cis*-2-(*N,N*-diisobutylcarbamoyl)cyclohexanocarboxylat (7). Eine Lsg. aus 10 g (35,2 mmol) 6, 5,01 g (36 mmol) 4-Nitrophenol und 7,28 g (35,3 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid in 150 ml AcOEt wurde bei RT. 6 h gerührt, das Lsgm. eingedampft und das Rohprodukt an 240 g Kieselgel chromatographisch (Hexan/AcOEt 4:1) gereinigt: 7 (12,01 g, 84,2%). IR: 1760, 1630.

N,N-Diisobutyl-*N'*-propyl-*cis*-cyclohexan-1,2-dicarboxamid (8). Eine Lsg. aus 3,19 g (7,88 mmol) 7 und 0,72 ml (8,67 mmol) PrNH_2 in 50 ml H_2O -freiem Toluol wurde 24 h gerührt, das Lsgm. eingedampft und das Rohprodukt aus Pentan umkristallisiert: 8 (1 g, 39,9 %). IR: 1645, 1615.

N'-Butyl-*N,N*-diisobutyl-*N'*-propyl-*cis*-cyclohexan-1,2-dicarboxamid (4; ETH 2295). Zu einer Lsg. von 800 mg (2,46 mmol) 8 und 295 mg (12,33 mmol) NaH in 20 ml H_2O -freiem THF wurden 12,75 ml BuI zugegeben und 3 h bei 70–80° gerührt. Es wurden 1 ml H_2O addiert, das Solvens i. V. eingedampft, der Rückstand in CHCl_3 gelöst und filtriert. Das Lsgm. wurde erneut eingengt und das Rohprodukt chromatographisch an 60 g Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1) und anschliessend durch Destillation bei 150° (0,1 Torr) gereinigt: 4 (532 mg, 56,7%). IR: 1635. $^1\text{H-NMR}$: 0,84–0,96 (*m*, 6 CH_3); 1,25–1,62 (*m*, 4 CH_2 von Cyclohexyl, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NCO}$); 1,85–2,06 (*m*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,14–2,34 (*m*, 2 CH von Cyclohexyl); 2,71–2,82 (*m*, 2 $(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2\text{NCO}$); 2,94–3,36 (*br. m*, 4 CH_2NCO). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ (380,61) : C 72,58, H 11,65, N 7,36; gef.: C 72,47, H 11,64, N 7,67.

N,N''-Pentamethylenbis(*N'*,*N'''*-diisobutyl-*cis*-cyclohexan-1,2-dicarboxamid) (9). Eine Lsg. aus 12,01 g (29,69 mmol) 7 und 1,52 g (14,85 mmol) Pentan-1,2-diamin in 100 ml Toluol wurde 15 h bei RT. gerührt. Eindampfen des Lsgm. und Chromatographie an 240 g Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ 8:2) ergab nach Umkristallisation aus AcOEt 3,54 g (37,7%) 9.

N,N''-Dibutyl-*N,N'*-pentamethylenbis(*N'*,*N'''*-diisobutyl-*cis*-cyclohexan-1,2-dicarboxamid) (5; ETH 2294). Eine Lsg. aus 1,93 g (3,06 mmol) 9, 734 mg (30,59 mmol) NaH und 31,7 ml BuI in 30 ml H_2O -freiem Toluol wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde 1 ml H_2O zugefügt, das Lsgm. eingedampft, der Rückstand in CHCl_3 gelöst und filtriert. Eindampfen des Lsgm. und Chromatographie an 120 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 1:1 ergab 1,408 g (61,4%) 5. IR: 1630. Anal. ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{O}_4$ (745,19) : C 72,53, H 11,36, N 7,52; gef.: C 72,21, H 11,37, N 7,42.

N,N'-Pentamethylenbis(2-methylethanamid) (10). Zu einer Lsg. aus 5 g (48,93 mmol) Pentan-1,2-diamin und 9,88 g (97,86 mmol) Et_3N in 200 ml trockenem CH_2Cl_2 wurden 14,8 ml (195,73 mmol) 2-Methylpropionsäure-chlorid getropft und 2 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wurde 2mal mit H_2O , einmal mit 0,1N NaOH und nochmals mit H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO_4) wurde das Lsgm. eingedampft und bei 240° (0,1 Torr) destilliert: 10 (7,73 g, 65,2 %). IR: 3440, 1690–1640.

N,N'-Diisobutylpentan-1,5-diamin (11). Einer Lsg. aus 7,73 g (31,89 mmol) 10 in H_2O -freiem Dioxan wurden in 30 min bei RT. unter N_2 2,5 g LiAlH_4 zugegeben und 5 h bei 110° gerührt. Wenig H_2O wurde langsam dazugegeben, die Lsg. filtriert und das Lsgm. eingedampft. Destillation des Rohprodukts bei 150° (0,1 Torr) ergab 4,45 g (65,7%) 11.

N,N'-Diisobutyl-*N,N'*-pentamethylenbis(2-carbamoyl-*cis*-cyclohexancarbonsäure) (12). Zu einer Lsg. aus 6,46 g (41,91 mmol) *cis*-Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-anhydrid in 50 ml H_2O -freiem Toluol wurden 4,45 g (20,95 mmol) 11 getropft. Nach 15 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. eingedampft. Chromatographie an 500 g Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ 6:4) ergab 12 (7,25 g, 66,2%).

4-Nitrophenyl-[N,N'-Diisobutyl-N,N'-pentamethylenbis(2-carbamoyl-cis-cyclohexancarboxylat)] (**13**). Eine Lsg. aus 7,25 g (13,87 mmol) **12**, 3,86 g (27,74 mmol) 4-Nitrophenol und 5,72 g (27,74 mmol) N,N-Dicyclocarbodiimid in 150 ml AcOEt wurde 5 h gerührt. Das Lsgm. wurde eingedampft und das Rohprodukt an 500 g Kieselgel zuerst mit Hexan/AcOEt 1:1, dann mit Hexan/CHCl₃ 4:6 chromatographisch gereinigt: **13** (3,29 g, 31,1%). IR: 1760, 1640.

N,N"-Diisobutyl-N,N"-pentamethylenbis(N,N"'-diisobutyl-cis-cyclohexan-1,2-dicarboxamid) (**3**, ETH 2177). Eine Lsg. aus 3,29 g (4,31 mmol) **13** und 1,12 g (8,67 mmol) (i-Bu)₂NH in 50 ml o-Xylol wurde 5 h bei 150° erhitzt. Das Lsgm. wurde eingedampft, der Rückstand in Et₂O gelöst und mehrmals mit 0.1N NaOH sowie 2mal mit H₂O gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), eingedampft und das Rohprodukt chromatographisch an 120 g Kieselgel zuerst mit Hexan/AcOEt 1:1, dann mit Hexan/AcOEt 4:1 gereinigt: **3** (1 g, 31,2%). IR: 1630. ¹H-NMR: 0,86–0,90 (m, 12 CH₃); 1,23–2,76 (m, 28 H, (CH₂)₂CH, 11 CH₂); 2,92–3,29 (m, 8 CH₂N, 4 CH von Cyclohexyl). Anal. ber. für C₄₅H₈₄N₄O₄ · 2H₂O (781,22): C 69,18, H 11,35, N 7,17; gef.: C 68,81, H 10,98, N 6,96.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Kimura, T. Shono, in 'Ion-Selective Electrodes', Ed. E. Pungor, Akadémiai Kiado, Budapest, 1985, Vol. 4, p.155.
- [2] W. E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch, W. Simon, in 'Progress in Macrocyclic Chemistry', Eds. R. M. Izatt und J. J. Christensen, Wiley, New York, 1979, Vol.1, p.1.
- [3] E. Pretsch, M. Badertscher, M. Welti, T. Marizumi, W. E. Morf, W. Simon, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 567.
- [4] D. Ammann, W. E. Morf, P. Anker, P. C. Meier, E. Pretsch, W. Simon, *Ion Selective Elektrode Rev.* **1983**, 5, 3.
- [5] D. Erne, D. Ammann, A. F. Zhukov, F. Behm, E. Pretsch, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 538.
- [6] E. Metzger, D. Ammann, R. Asper, W. Simon, *Anal. Chem.* **1986**, 58, 132.
- [7] K. Kimura, S. Kitazawa, T. Shono, *Chem. Lett.* **1984**, 639.
- [8] S. Kitazawa, K. Kimura, H. Yano, T. Shono, *Analyst (London)* **1985**, 110, 295.
- [9] R. Y. Xie, G. D. Christian, *Anal. Chem.* **1986**, 58, 1806.
- [10] E. Metzger, R. Dohner, W. Simon, D. J. Vonderschmitt, K. Gautschi, *Anal. Chem.* **1987**, 59, 1600.
- [11] E. Metzger, Diss. Nr. 8403, ETH Zürich, 1987.
- [12] K. Suzuki, K. Tohda, H. Sasakura, H. Inoue, K. Tatsuta, T. Shirai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 932.
- [13] C. W. Beswick, G. J. Moody, J. D. R. Thomas, *Anal. Proc.* **1989**, 26, 2.
- [14] R. L. Bertholf, M. G. Savory, K. H. Winborne, J. C. Hundley, G. M. Plummer, J. Savory, *Clin. Chem.* **1988**, 34, 1500.
- [15] G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 2344.
- [16] J.-M. Lehn, *Struct. Bonding* **1973**, 16, 1.
- [17] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1041.
- [18] A. E. Martell, M. Calvin, 'The Chemistry of the Metal Chelat Compounds', Prentice-Hall, New York, 1952, p.149.
- [19] A. W. Adamson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1578.
- [20] D. K. Cabiness, D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6540.
- [21] A. B. Callear, L. Fleming, R. H. Ottewill, M. V. Twigg, S. G. Warren, R. H. Prince, *Chem. Ind.* **1977**, 80.
- [22] R. D. Hancock, F. Marsicano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 1096.
- [23] J. J. Frausto da Silva, *J. Chem. Educ.* **1983**, 60, 390.
- [24] W. E. Morf, R. Bliggensdorfer, W. Simon, in Vorbereitung.
- [25] N. N. L. Kirsch, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 235.
- [26] N. N. L. Kirsch, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 357.
- [27] A. H. Wachter, Diss. Nr. 4345, ETH Zürich, 1970.