

Neue neutrale Ionophore mit hoher Selektivität für Ba^{2+}

Thomas Kleiner^a, Frank Bongardt^a, Fritz Vögtle^{*a}, Markus Werner Läubli^b, Oliver Dinten^b und Wilhelm Simon^b

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn^a,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1, und
Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich^b,
Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

Eingegangen am 9. März 1984

Synthesen und Selektivitätskoeffizienten der neuen offenkettigen, elektrisch neutralen Ionophore 2–4 werden mitgeteilt. Ihre Lipophilien und Selektivitäten für Ba^{2+} -Ionen in Membranen wurden optimiert: 2c und – weniger ausgeprägt – 4 zeigen eine bemerkenswerte Kombination von hoher Ba^{2+} -Selektivität und hoher Lipophilie und sind daher für analytische Anwendungszwecke attraktiv.

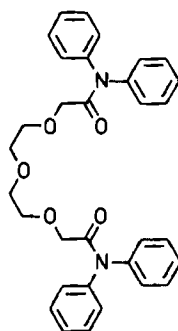
New Neutral Ionophores with High Ba^{2+} Selectivity

The syntheses and the selectivity coefficients of the new open-chained, electrically neutral ionophores 2–4 are reported. Their lipophilicities and their selectivities in membranes with respect to Ba^{2+} ions were optimized: 2c and – to a smaller extent – 4 exhibit a remarkable combination of high Ba^{2+} selectivity and high lipophilicity and are, therefore, attractive for analytical applications.

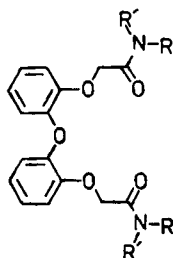
Gewisse Neutralliganden mit Oligoethylenglycol-¹⁾ und Ether-Amid-Grundgerüsten (vgl. 1)²⁾ weisen in Membranen nutzbare Selektivität für Ba^{2+} -Ionen auf und haben als Komponenten von ionenselektiven Elektroden in der analytischen Chemie Einsatz gefunden^{2–5)}. Die Lipophilie der beschriebenen Ionophore genügt aber den Anforderungen nicht, die im Hinblick auf die Langzeit-Stabilität der entsprechenden Membranen zu stellen sind⁶⁾. Zur Erhöhung dieser Lipophilie und zur gleichzeitigen Optimierung der Selektivität für Ba^{2+} -Ionen haben wir in Anlehnung an den bekannten Ionophor 1²⁾ die neuen Liganden 2–4 dargestellt.

Synthesen

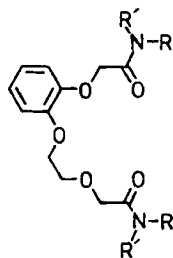
Die Darstellung des Liganden 1 ist in Lit.²⁾ beschrieben. Die Ionophore 2a–c wurden nach einem allgemeinen Verfahren⁷⁾ durch Umsetzung von 2,2'-Oxydiphenol (6) mit den entsprechenden 2-Bromacetamiden 5a, b bzw. c erhalten. 5a und b wurden durch direkte Umsetzung von Bromacetylchlorid mit *N*-Benzylanilin bzw. Diphenylamin dargestellt. Die Synthese von 2-Brom-*N,N*-dicyclohexylacetamid (5c) gelingt nach einem früher⁷⁾ beschriebenen Verfahren. Die Ionophore 3a, b und 4 wurden aus 2-(2-Hydroxyethoxy)phenol (7) bzw. 1,2-Bis(2-hydroxyethoxy)benzol (8) durch Umsetzung mit den entsprechenden 2-Bromacetamiden 5a bzw. b synthetisiert.



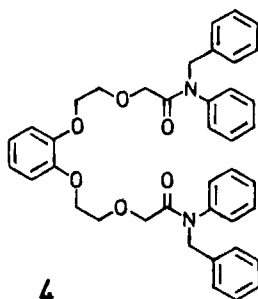
1



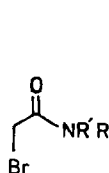
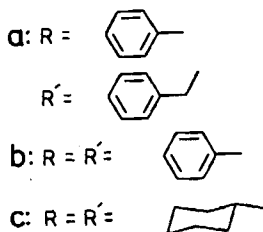
2a-c



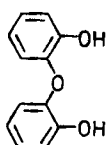
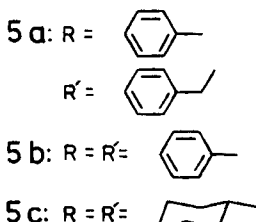
3a,b



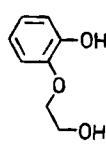
4



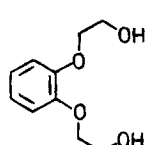
5



6



7



8

Kationen-Selektivitäten

Die mit diesen Verbindungen an Membranen mit hoher Dielektrizitätskonstante hervorgerufenen Alkali- und Erdalkali-Ionen-Selektivitäten sind in Abb. 1 zusammengestellt. Dort sind auch früher ermittelte Werte für 1²⁾ sowie jeweils Daten für Membranen mit Zusatz von lipophilen Anionen [Tetrakis(4-chlorphenyl)borat, TpClPB] aufgeführt⁸⁾. Die $K_{Ba,M}^{pot}$ -Werte, die nach Lit.⁹⁾ an 0.1 M wässrigen Lösungen der Metallchloride bei 20°C ermittelt wurden, stehen für die Bevorzugung des Ions M^{n+} gegenüber Ba^{2+} durch die Membran. Bei Zusatz von TpClPB werden im Einklang mit theoretischen Überlegungen⁸⁾ durchwegs monovalente Ionen stärker diskriminiert, als dies bei den entsprechenden boratfreien Membranen der Fall ist.

Die Einführung von aromatischen Bauteilen im Bereich der Ether-Sauerstoffatome (2b relativ zu 1; 2a relativ zu 3a; 2b relativ zu 3b) führt bei sonst gleichbleibenden Be-

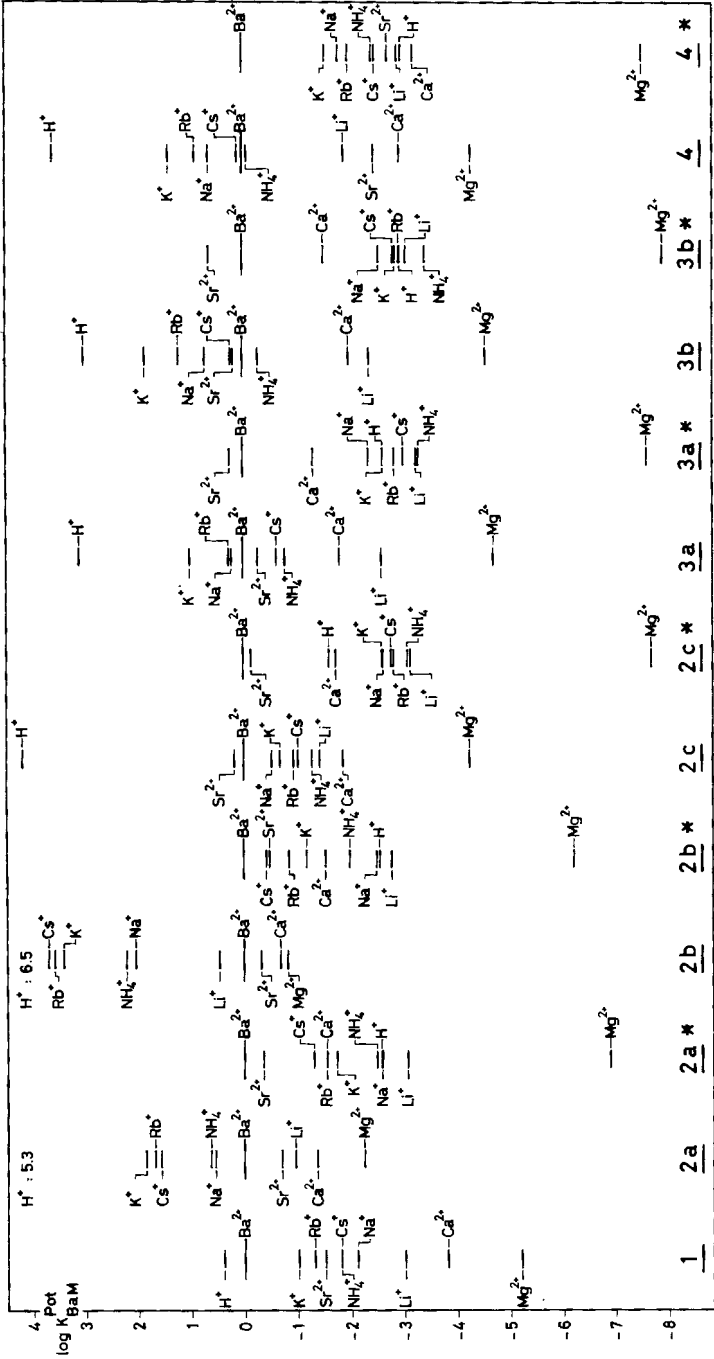


Abb. 1. Selektivitätsfaktoren $\log K_{Ba,M}^{Pot}$ für Membranen mit den Liganden 1-4 (für 1 vgl. Lit.²⁾)
[* = Zusatz von KTpCIPB = Kalium-tetrakis(4-chlorphenyl)borat]

dingungen zu einer erhöhten Bevorzugung von monovalenten gegenüber divalenten Ionen gleicher Größe¹⁰⁾ (vgl. K^+ bzw. Rb^+/Ba^{2+} in Kolonnen 2b und 1, 2a und 3a sowie 2b und 3b in Abb. 1). Der Einfluß der Amid-Substituenten auf die Ionenselektivität (vgl. 2a–c) ist bisher nur schwer voraussagbar. Im Hinblick auf einen analytischen Einsatz ist jedoch erfreulich, daß das lipophilste (Tab. 1) Isologe von **2**, der Ionophor **2c**, zugleich die einfach geladenen Ionen am stärksten diskriminiert (Kolonne 2c* in Abb. 1). Beim Ionophor **4** (im Vergleich zu **3**) wurde die Tatsache ausgenutzt, daß eine Erhöhung der Anzahl der potentiell koordinierenden Ligand-Sauerstoffatome zu einer Bevorzugung von großen relativ zu kleinen divalenten Ionen führt^{1,11,12)} (vgl. Ba^{2+} relativ zu Sr^{2+} und Ca^{2+} für **3** und **4**).

Tab. 1. Lipophilie der Liganden 1–4

Ligand	$\log P_{TLC}$	Vertrauensbereich (95%)	Ligand	$\log P_{TLC}$	Vertrauensbereich (95%)
1	2.6	± 0.3	3a	3.9	± 0.3
2a	4.8	± 0.2	3b	3.8	± 0.3
2b	4.0	± 0.2	4	3.8	± 0.3
2c	8.2	± 0.4			

Die vorliegende Arbeit wurde teilweise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Der Firma *Boehringer Mannheim GmbH, Biochemiewerk Tutzing*, danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

NMR: Varian EM 360, 60 MHz, $CDCl_3$, TMS intern.

Tab. 2. Membranzusammensetzungen

Membran	Ionophor	Ionophor (Gew.-%)	<i>o</i> -NPOE (Gew.-%)	PVC (Gew.-%)	KTpCIPB (molares Verhältnis bez. Ionophor)
1	1	1.1	65.9	33.0	–
2a	2a	1.1	65.9	33.0	–
2a*	2a	1.1	66.3	32.1	0.66
2b	2b	1.4	65.5	33.1	–
2b*	2b	1.4	65.1	32.7	0.75
2c	2c	1.2	65.8	33.0	–
2c*	2c	1.2	65.2	–32.9	0.65
3a	3a	1.2	65.6	33.2	–
3a*	3a	1.2	65.0	33.1	0.67
3b	3b	1.2	65.6	33.2	–
3b*	3b	1.7	64.8	32.6	0.63
4	4	1.0	66.2	32.8	–
4*	4	1.2	65.0	33.1	0.64

o-NPOE = (2-Nitrophenyl)octylether, PVC = Poly(vinylchlorid), KTpCIPB = Kalium-tetrakis(4-chlorphenyl)borat.

Potentiometrische Messungen an Membranen erfolgten an der Meßkette $\text{Hg}; \text{Hg}_2\text{Cl}_2, \text{KCl}$ (gesätt.) | 3 M KCl | Meßgut || Membran || 0.1 M $\text{BaCl}_2, \text{AgCl}; \text{Ag}$. Die Selektivitätsfaktoren wurden mittels der Methode der getrennten Lösungen (0.1 M) bei 20 °C bestimmt⁹⁾. Es wurden Membranen der in Tab. 2 angegebenen Zusammensetzung verwendet.

Hinsichtlich der Membranherstellung und der Meßtechnik vgl. Lit.¹³⁾.

Messung der Lipophilie: Die Lipophilien (Verteilungskoeffizienten P zwischen 1-Octanol und Wasser)¹⁴⁾ in Tab. 1 wurden in einem meßtechnisch gut zugänglichen Ersatzsystem bestehend aus einer Umkehrphasen-Dünnschichtchromatographie-Platte (RPTLC) als stationäre Phase und Ethanol/Wasser-Gemischen im Volumenverhältnis 80:20 bzw. 90:10 als mobile Phase gemessen. Aus der Retention eines Liganden (R_F) läßt sich durch Vergleich mit Eichsubstanzen bekannter Lipophilien der Verteilungskoeffizient P_{TLC} bestimmen¹⁵⁾. Die RPTLC-Platten sind vom Typ KCl8 F (Whatman). Die Eichsubstanzen sind in der Arbeit von Ellgehausen et al.¹⁶⁾ beschrieben.

Ionophor-Synthesen

Darstellung und Daten des Liganden **1** sind in Lit.²⁾ beschrieben.

*Oxybis(2,1-phenylenoxy-*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (2a):* 2.02 g (10.0 mmol) 2,2'-Dihydroxydiphenylether (**6**)¹⁷⁾ werden analog dem allgemeinen Verfahren in Lit.⁷⁾ mit 6.38 g (21.0 mmol) *N*-Benzyl-2-brom-*N*-phenylacetamid (**5a**) umgesetzt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Ethanol (20:1) chromatographiert. Man erhält 1.3 g (20%) sehr zähes farbloses Öl, das allmählich glasartig erstarrt. Weitere Daten siehe Tab. 3. – ¹H-NMR: δ = 4.40 (s, 4 aliphat. H), 4.82 (s, 4 benzyl. H), 6.6–7.3 (m, 28 Aryl-H).

*Oxybis(2,1-phenylenoxy-*N,N*-diphenylacetamid) (2b):* 1.01 g (10.0 mmol) **6** werden analog dem allgemeinen Verfahren⁷⁾ mit 2.90 g (10.0 mmol) 2-Brom-*N,N*-diphenylacetamid (**5b**) umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.70 g (55%) farblose Kristalle, Schmp. 154 °C. Weitere Daten siehe Tab. 3. – ¹H-NMR: δ = 4.57 (s, 4 aliphat. H), 6.62–7.13 (m, 8 Aryl-H), 7.23 (s, 20 Aryl-H).

*Oxybis(2,1-phenylenoxy-*N,N*-dicyclohexylacetamid) (2c):* 2.02 g (10.0 mmol) **6** werden analog der allgemeinen Vorschrift⁷⁾ mit 6.04 g (20.0 mmol) 2-Brom-*N,N*-dicyclohexylacetamid umgesetzt. Man chromatographiert über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Essigester (5:1) und kristallisiert aus Ethanol/Aceton: 1.6 g (25%) farblose Kristalle, Schmp. 156–158 °C. Weitere Daten siehe Tab. 3. – ¹H-NMR: δ = 0.9–3.9 (m, 44 aliphat. H), 4.65 (s, 4 H, aliphat. CH_2), 6.7–7.3 (m, 8 Aryl-H).

2-Bromacetamide 5a, b (ohne Hilfsbase): 63.0 g (400 mmol) Bromacetylchlorid in 200 ml absol. Benzol werden bei Raumtemp. innerhalb von 30 min unter Rühren zu einer Lösung von 400 mmol des entsprechenden Amins (*N*-Benzylanilin bzw. Diphenylamin) getropft. Anschließend wird 4 h bis zum Ende der HCl-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wird i. Vak. eingedampft, der feste Rückstand mit CCl_4 aufgenommen, mit 2 N HCl und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden **5a, b** aus Essigester umkristallisiert. **5a:** Ausb. 113.4 g (93%), Schmp. 70 °C; **5b:** 98.1 g (84%), Schmp. 115 °C. Weitere Daten siehe Lit.¹⁶⁾.

Allgemeines Verfahren zur Darstellung von 3a, b und 4: Die Lösung von 10.0 mmol **7**¹⁸⁾ bzw. **8**¹⁹⁾ in 25 ml absol. Benzol wird portionsweise zu einer Suspension von 22.0 mmol von NaH (50proz.) in 15 ml absol. Benzol gegeben. Dann wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung tropft man die Lösung von 20.0 mmol des entsprechenden 2-Bromacetamids **5a** bzw. **b** in 25 ml absol. Benzol innerhalb von 30 min zu und hält 6 h unter Rückfluß. Danach filtriert man über eine Fritte, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., nimmt

den öligen Rückstand mit Chloroform auf, wäscht zweimal mit 2 N NaOH und Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Anschließend destilliert man das Lösungsmittel ab und chromatographiert über Kieselgel 60 (0.063 – 0.1 mm, Merck; Essigester), wobei die letzte Fraktion das gewünschte Produkt enthält.

N-Benzyl-2- $\{[2-[(\text{benzylphenylcarbamoyl})\text{methoxy}]\text{phenoxy}]\text{ethoxy}\}$ -*N*-phenylacetamid (**3a**): Aus 1.54 g (10.0 mmol) 2-(2-Hydroxyphenoxy)ethanol (**7**)¹⁸, 1.10 g (20.0 mmol) 50proz. NaH-Suspension in Öl und 6.08 g (20.0 mmol) *N*-Benzyl-2-brom-*N*-phenylacetamid. Nach dem Chromatographieren wird der ölige Rückstand in Ether digeriert, worauf das Produkt fest wird. Danach saugt man über eine Fritte ab und trocknet im Vakuumexsikkator über P_2O_5 : 0.60 g (10%), Schmp. 58 – 62°C. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 4.00 [s, 2H, $[\text{CH}_2]_2\text{OCH}_2$], 3.70 – 4.30 (m, 4H), 4.43 (s, 2H, Aryl- OCH_2), 4.95 (s, 4 benzyl. H), 6.88 – 7.56 (m, 24 Aryl-H).

2- $\{[2-[(\text{Diphenylcarbamoyl})\text{methoxy}]\text{phenoxy}]\text{ethoxy}\}$ -*N,N*-diphenylacetamid (**3b**): Aus 2.50 g (16.2 mmol) **7**¹⁸, 1.68 g (35.0 mmol) 50proz. NaH-Suspension in Öl und 9.41 g (32.4 mmol) 2-Brom-*N,N*-diphenylacetamid. Nach dem Chromatographieren und Trocknen i. Hochvak. erhält man eine farblose glasartige Masse: 0.50 g (5%), Schmp. 38 – 42°C. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 3.84 – 4.30 (m, 4H, Alkyl-H), 4.18 [s, 2H, $[\text{CH}_2]_2\text{OCH}_2$], 4.63 (s, 2H, Aryl- OCH_2), 6.92 – 7.01 (m, 4 Dioxyaryl-H), 7.26 – 7.53 (m, 20 Phenyl-H).

N,N'-Dibenzyl-*N,N'*-diphenyl-1,2-phenylenbis(oxy-2,1-ethandiyl)bis(oxy)bisacetamid (**4**): Aus 2.42 g (12.5 mmol) 1,2-Bis(2-hydroxyethoxy)benzol (**8**)¹⁹, 7.60 g (25.0 mmol) *N*-Benzyl-2-brom-*N*-phenylacetamid und 1.20 g (50.0 mmol) 50proz. NaH-Suspension in Öl. Nach Trocknen i. Hochvak. erhält man 700 mg (8%) farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 3.73 – 4.35 (m, 8H, $[\text{CH}_2]_2$), 4.00 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 4.87 (s, 4 benzyl. H), 6.82 – 7.46 (m, 24 Aryl-H).

Tab. 3. Daten der neuen Ionophore

Nr.	Rein- ausb. [%]	Schmp. [°C] (Solvens)	Summenformel (Molmasse)	M ⁺ (MS)	Analyse bzw. hochaufgelöstes MS		
					C	H	N
2a	20	Öl	$\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ (648.7)	648	Ber. 648.2624 Gef. 648.2600	a)	
2b	55	154 (Ethanol)	$\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (620.7)	620	Ber. 77.40 Gef. 77.16	5.20 5.39	4.51 4.50
2c	25	156 – 158 (Ethanol/ Aceton)	$\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ (644.9)	644	Ber. 74.50 Gef. 74.43	8.75 8.72	4.35 4.33
3a	10	58 – 62 (Glas)	$\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ · 1 H ₂ O (600.7)	600	Ber. 73.76 Gef. 73.44	6.19 6.07	4.53 4.61
3b	5	38 – 42 (Glas)	$\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (572.6)	572	Ber. 75.50 Gef. 75.24	5.63 5.52	4.89 4.90
4	8	Öl	$\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ (644.7)	644	Ber. 73.52 Gef. 73.48	6.49 6.39	4.51 4.12

a) R_F = 0.53 (DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck 5554, CHCl_3 /Ethanol 10:1).

- 1) R. J. Levins, *Anal. Chem.* **43**, 1045 (1971); **44**, 1544 (1972).
- 2) M. Güggi, E. Pretsch und W. Simon, *Anal. Chim. Acta* **91**, 107 (1977).
- 3) A. M. Y. Jaber, G. J. Moody und J. D. R. Thomas, *Analyst* **101**, 179 (1976).
- 4) D. L. Jones, G. J. Moody und J. D. R. Thomas, *Analyst* **104**, 973 (1979).
- 5) D. Ammann, W. E. Morf, P. Anker, P. C. Meier, E. Pretsch und W. Simon, *Ion Selective Electrode Reviews* **5**, 3 (1983).
- 6) U. Oesch und W. Simon, *Anal. Chem.* **52**, 692 (1980).
- 7) F. Vögtle, T. Kleiner, R. Leppkes, M. W. Läubli, D. Ammann und W. Simon, *Chem. Ber.* **116**, 2028 (1983).
- 8) P. C. Meier, W. E. Morf, M. W. Läubli und W. Simon, *Anal. Chim. Acta* **156**, 1 (1984).
- 9) IUPAC Analytical Chemistry Division, *Pure Appl. Chem.* **48**, 127 (1976).
- 10) D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz und L. Weiss, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1535 (1975).
- 11) J. M. Lehn, *Struct. Bonding* **16**, 1 (1973).
- 12) W. Simon, W. E. Morf und P. C. Meier, *Struct. Bonding* **16**, 113 (1973).
- 13) M. Güggi, M. Oehme, E. Pretsch und W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2417 (1976).
- 14) C. Hansch und A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, John Wiley and Sons, New York 1979.
- 15) L. C. Sander, R. L. Sturgeon und L. R. Field, *J. Liquid Chromatogr.* **4** (Suppl. 1), 63 (1981).
- 16) H. Ellgehausen, C. D'Hondt und R. Fürer, *Pestic. Sci.* **12**, 219 (1981).
- 17) D. E. Kime und J. K. Norymberski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1051.
- 18) R. R. Read und E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 1195 (1932).
- 19) D. Landini, F. Montanari und F. Rolla, *Synthesis* **1978**, 223.

[87/84]