



Doctoral Thesis

The development of new magnesium ion-selective electrodes based on malonic acid diamide derivatives

Author(s):

O'Donnell, James

Publication Date:

1995

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001616314> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 11365

**The Development of New Magnesium Ion-Selective Electrodes
Based on Malonic Acid Diamide Derivatives**

A dissertation submitted to the

**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZURICH**

for the degree of Doctor of Natural Sciences

presented by

James O'Donnell

Ingénieur E.H.I.C.S.

European Higher Institute of Chemistry, Strasburg (France)

born on February 15th, 1967

of Irish Nationality

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. E. Pretsch, examiner, on behalf of

Prof. Dr. W. Simon[†]

Prof. Dr. R. Zenobi, co-examiner

Zurich 1995

1. Summary

In the course of the present work, electrically neutral malonic acid derivatives were studied in view of their possible application as ionophores in Mg^{2+} -selective liquid polymer membranes which would be able to provide accurate extracellular measurements of the free ionised magnesium in whole blood and blood serum. However, interference from Ca^{2+} and Na^+ at physiological levels make accurate determinations of Mg^{2+} activity difficult. The Mg^{2+} -selective electrodes described here are among the first to show sufficiently good selectivity over Ca^{2+} and Na^+ to allow adequate measurements of the Mg^{2+} activities. The here-presented ionophores can also be used in microelectrodes for intracellular Mg^{2+} determinations as well as for measuring water hardness.

Ionophores were examined in which three malonic acid diamide units are linked by methylene chains to either a central nitrogen atom or a benzene group. Such tris(malonic acid diamides) are thought capable of forming the octahedral complex preferred by Mg^{2+} . A systematic study on the influence of the chain length showed that no change in the selectivity for Mg^{2+} over Ca^{2+} occurred if the chains are sufficiently long, whereas the effect on the Mg^{2+}/Na^+ selectivity varied. In contrast, an ionophore in which the methylene chains are too short exhibited a dramatic drop in Mg^{2+} selectivity. In the above-mentioned two homologous series of tris(malonic acid diamides), the ionophores *N*-heptyl-*N,N'*-bis[8-[[3-(heptylmethylamino)-1,3-dioxo-propyl]amino]octyl]-*N*-methylpropanediamide (**17**) and 1,3,5-tris(10-methyl-7,9-dioxo-6,10-diazaheptadecyl)benzene (**24**) showed the best overall Mg^{2+} selectivity.

The influence of the length of the bridging chain on the interaction energies between the ligands of the latter series and Mg^{2+} and Ca^{2+} was also studied with help of molecular modelling. This technique and the above-mentioned selectivity measurements showed similar trends in the Mg^{2+} preferences of the different ionophores over Ca^{2+} . Molecular modelling may therefore be a useful tool in the planning of new ionophores by reducing the number of candidates within a homologous series.

Starting with *N,N'*-diheptyl-*N,N'*-dimethyl-1,3-propanediamide, structural features in the carrier skeleton were changed and the resulting Mg^{2+} selectivity of the corresponding liquid-membrane electrodes studied. Saturated linear and cyclic as well as aromatic hydrocarbon groups were

introduced into the ligand as substituents of the amide nitrogen atoms. On the basis of the work done with the above malonic acid diamides, similar substituents were incorporated into the afore-mentioned tris(malonic acid diamides) **17** and **24**. Equal or better Mg^{2+} selectivities were obtained with those mono and tris compounds that contained a combination of tertiary and secondary amides relative to those having only tertiary or mainly secondary amides. It would appear that the inclusion of secondary amides in the tris(malonic acid diamides) is, nevertheless, not essential to achieve good Mg^{2+} selectivity. Triphenylmethylphenyl, heptyl and adamantyl derivatives of both the mono and tris compounds, in this order, exhibited increasingly better Mg^{2+} selectivity. Further studies are, however, needed to see if the effect of specific structural modifications on the Mg^{2+} selectivity of electrodes based on these ionophores can be compared. It may be useful to incorporate specific substituents in malonic acid diamides before including them into the tris compounds. In this way, cumbersome syntheses of unsuitable ionophore candidates may be avoided. Of all ion-selective membranes described here, those based on 1,3,5-tris[10-(1-adamantyl)-7,9-dioxo-6,10-diazaundecyl]benzene showed the best Mg^{2+} selectivity over Ca^{2+} and Na^+ .

The interaction between the mono and tris compounds of certain malonic acid diamides and Mg^{2+} in solution was investigated with NMR and IR spectroscopy. Heptyl and adamantyl derivatives of malonic acid diamides were found to form 1:3 ion-carrier complexes. However, the latter compound also co-ordinated to give a second complex with a supposed 1:2 stoichiometry. Tris(malonic acid diamides) equally built more than one complex of different stoichiometry with Mg^{2+} .

2. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden elektrisch neutrale Derivate der Malonsäure im Hinblick auf ihre mögliche Anwendung als Ionophore in magnesiumselektiven Polymer-Flüssigmembranen untersucht. Diese Ionophore sollten genaue Aktivitätsbestimmungen des freien, extrazellulären Mg^{2+} in Blut und Blutserum ermöglichen, was vor allem wegen Interferenzen durch Ca^{2+} und Na^{+} in physiologischen Konzentrationen erschwert wird. Die hier vorgestellten Carrier können auch für intrazelluläre Messungen der Mg^{2+} -Aktivität sowie für die Wasserhärtebestimmung eingesetzt werden.

Es wurden Verbindungen untersucht, in denen drei Malonsäurediamidreste über mehrgliedrige Methylenketten entweder an ein zentrales Stickstoffatom oder eine Phenylgruppe geknüpft sind. Solche Tris(malonsäurediamide) ermöglichen vermutlich eine oktaedrische Koordination, wie sie von Mg^{2+} bevorzugt wird. Die systematische Untersuchung des Einflusses der Kettenlänge zeigte, dass die Selektivität für Mg^{2+} gegenüber Ca^{2+} nicht ändert, wenn die Ketten genügend lang sind; dagegen der Unterschied in der Mg^{2+}/Na^{+} -Selektivität variierte. Für einen Ionophor mit zu kurzen Ketten, stellte man eine drastische Abnahme der Mg^{2+} -Selektivität fest. In den beiden oben erwähnten homologen Reihen von Tris(malonsäurediamiden) zeigen die Ionophore *N*-Heptyl-*N,N'*-bis[8-[[3-(heptylmethylamino)-1,3-dioxopropyl]amino]octyl]-*N*-methylpropandiamid (17) und 1,3,5-Tris(10-methyl-7,9-dioxo-6,10-diazaheptadecyl)benzol (24) die beste Selektivität für Mg^{2+} .

Der Einfluss der Länge der Methylenbrücken auf die Wechselwirkungsenergie zwischen Liganden der zweiten Verbindungsreihe und Mg^{2+} und Ca^{2+} wurde auch mit Hilfe der Molekülmodellierung untersucht. Diese Technik und die potentiometrischen Selektivitätsmessungen ergaben für die verschiedenen Ionophore einen ähnlichen Verlauf der Bevorzugung von Mg^{2+} gegenüber Ca^{2+} . Bei der Planung von neuen Ionophoren könnten Molekülmodellierungen daher nützlich sein, um die Zahl der möglichen Ligandverbindungen innerhalb einer homologen Reihe zu reduzieren.

Ausgehend von *N,N'*-Diheptyl-*N,N'*-dimethyl-1,3-propandiamid führte man den beiden Stickstoffatomen verschiedene Substituenten (gesättigte lineare und cyclische sowie aromatische Kohlenwasserstoffgruppen) ein und bestimmte die Mg^{2+} -Selektivitäten der entsprechenden Flüssigmembran-

Elektroden. Es zeigte sich, dass die Mg^{2+} -Selektivität mit Mono- und Tris-Verbindungen, die gleichzeitig tertiäre und sekundäre Amidgruppen enthalten, ähnlich oder besser war als für Liganden mit tertiären oder hauptsächlich sekundären Amidgruppen. Dennoch scheinen sekundäre Amidgruppen in Tris(malonsäurediamiden) zum Erreichen einer guten Mg^{2+} -Selektivität nicht unbedingt notwendig zu sein. Derivate der Mono- und Tris-Verbindungen mit Triphenylmethylphenyl-, Heptyl- und Adamantylresten ergaben in dieser Reihenfolge ein bessere Mg^{2+} -Selektivität. Um den Einfluss von spezifischen Strukturmodifikationen der Ionophore auf die Mg^{2+} -Selektivität von Flüssigmembran-Elektroden zeigen zu können, sind jedoch weitere Studien nötig. Es könnte nützlich sein, spezifische Substituenten im Malonsäurediamid einzufügen, bevor man sie in die entsprechende Tris-Verbindung einbringt. So könnten arbeitsaufwendige Synthesen von ungeeigneten Ionophoren vermieden werden. Von allen hier beschriebenen ionenselektiven Membranen wiesen jene mit 1,3,5-Tris[10-(1-adamantyl)-7,9-dioxo-6,10-diazaundecyl]benzol die beste Selektivität für Mg^{2+} gegenüber Ca^{2+} und Na^{+} auf.

Die Wechselwirkung zwischen Mono- und Tris-Verbindungen gewisser Malonsäurediamide und Mg^{2+} in Lösung wurde mit NMR- und IR-Spektroskopie untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass Derivate der Malonsäurediamide mit Heptyl- und Adamantylresten als 1:3-Ion-Ligand-Komplexe vorliegen. Für den Adamantyl-substituierten Ionophor fand man jedoch einen weiteren Komplex, der wahrscheinlich die Stöchiometrie 1:2 aufweist. Tris(malonsäurediamide) bildeten mit Mg^{2+} ebenfalls mehrere Komplexe unterschiedlicher Stöchiometrie.