

Diss. ETH Nr. 9255

**Trifluoracetophenon-Derivate
als carbonatselektive Ionophore
in PVC-Flüssigmembranelektroden**

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels
DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
BEATRICE KELLER-LEHMANN
dipl. Chem. ETH
geboren am 14. August 1963
von Zürich ZH und Langnau BE

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. W. Simon, Referent
Prof. Dr. G. Geier, Korreferent
PD Dr. W.E. Morf, Korreferent



Zürich 1990

1. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Trifluoracetophenon-Derivate im Hinblick auf einen Einsatz als anionenselektive Komponenten in Polymer-Flüssigmembranelektroden untersucht. Anhand von Messungen mit verschiedenen analytischen Methoden konnten wichtige Aussagen über gewisse Eigenschaften dieser Verbindungen gemacht werden. Zudem wurde durch Änderungen in der Ligandstruktur und durch die Optimierung der Membranzusammensetzung eine Flüssigmembranelektrode erhalten, mit welcher Carbonat im Blutserum bestimmt werden kann.

Potentiometrische Messungen an Lösungen mit konstanter Hydrogencarbonataktivität zeigten, dass Flüssigmembranelektroden mit Trifluoracetophenon-Derivaten eindeutig auf Carbonat und nicht, wie ursprünglich angenommen, auf Hydrogencarbonat ansprechen.

Mittels IR-Messungen wurde festgestellt, dass Trifluoracetyl-p-butylbenzol (TFABB) aus der Membran in die Luft entweicht. Für den Einsatz in ionenselektiven Elektroden ist diese Verbindung deshalb ungeeignet. Analoge Experimente mit dem lipophileren Trifluoracetyl-p-dodecylbenzol ergaben, dass dieses nicht aus der Membran verdunstet. Es ist demzufolge wichtig, dass diese Liganden genügend lipophil sind. Wie gezeigt werden konnte, darf die Lipophilie aber nicht zu hoch sein, da dies zu einer Verschlechterung der Selektivitäten führt.

Mit Hilfe der UV/VIS-Spektroskopie wurde der Einfluss von Wasserdampf auf Membranen mit Trifluoracetophenonen untersucht, die in para-Stellung unterschiedlich substituiert waren. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Wasserdampf in die Membran eindringt und die Liganden reversibel hydratisiert. Die Menge an hydratisiertem Liganden war abhängig von den Donor- bzw. Akzeptoreigenschaften des para-Substituenten.

Die mit der Methode der getrennten Lösungen (SSM) bestimmten Selektivitätskoeffizienten K_{ij}^{Pot} wiesen ebenfalls eine gewisse Abhängigkeit von den Donor- bzw. Akzeptoreigenschaften der para-Substituenten auf. Je positiver die Hammett-Konstante des p-Substituenten war, desto bessere Selektivitäten wurden erreicht.

Eine Flüssigmembranelektrode, die nach einmonatigem Gebrauch nicht mehr auf Carbonat ansprach, konnte reaktiviert werden, indem sie für einige Stunden mit einer 0.1 M HCl-Lösung in Kontakt gebracht wurde. Nach der Reaktivierung war die Flüssigmembranelektrode jedoch nicht mehr so lange funktionstüchtig wie unmittelbar nach ihrer Herstellung.

Mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektroskopie wurden Wechselwirkungsstudien zwischen den Trifluoracetophenon-Derivaten und verschiedenen Anionen durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass Perchlorat, Rhodanid, Iodid, Nitrat, Bromid und Chlorid mit diesen Liganden keine Wechselwirkungen eingehen. Hingegen konnte mit Carbonat, Salicylat, Benzoat, Acetat, Hydroxid und Dihydrogenphosphat eindeutig eine Komplexbildung nachgewiesen werden. Dabei wurden die stabilsten Komplexe in Lösungen mit Carbonat beobachtet, das offenbar als einziges der untersuchten Anionen 1:2-Komplexe bildet. Die Komplexe mit Hydroxid zerfallen langsam zum entsprechenden Benzoat und Fluoroform.

Bei carbonatselektiven Flüssigmembranelektroden mit Trifluoracetophenon-Derivaten wird Salicylat durchwegs stärker bevorzugt als Benzoat. ^{13}C -NMR-Messungen zeigten, dass der Grund dafür nicht in einer stärkeren Komplexbildung von Salicylat im Vergleich zu Benzoat liegen kann. Um Aussagen über die Lipophilie der beiden Anionen machen zu können, wurde die Selektivitätsreihenfolge einer Anionenaustauschermembran gemessen, die lipophile gegenüber hydrophilen Anionen bevorzugt. Auch bei dieser Membran wurde jedoch eine Bevorzugung von Salicylat gegenüber Benzoat beobachtet. Daraus konnte der Schluss gezogen werden, dass Salicylat aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrückenbildung zwischen der Carboxyl- und der Hydroxylgruppe stärker lipophil ist als Benzoat. Vor allem deswegen wird also bei carbonatselektiven Membranen eine höhere Selektivität für Salicylat als für Benzoat erhalten.

Es wurden potentiometrische Messungen mit carbonatselektiven Flüssigmembranelektroden unterschiedlichster Zusammensetzung durchgeführt. Die Membran, mit welcher die besten Selektivitäten erreicht wurden, hat folgende Zusammensetzung :

Membrankomponente	mg	Gew.-%	Mole	mol·l ⁻¹ a)
p-Trifluoracetyl- benzoesäure-dioctylamid (ETH 6024)	30.5	14.4	$6.9 \cdot 10^{-5}$	0.33
Methyltridodecyl- ammoniumchlorid	3.7	1.8	$6.5 \cdot 10^{-6}$	0.03
Bis(2-ethylhexyl)sebacat	101.2	47.9	$2.4 \cdot 10^{-4}$	1.12
Poly(vinylchlorid)	76.0	35.9	-	-

a) Unter der Annahme, dass die Dichte der Membran $1 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ beträgt.

Mit dieser optimierten Membran werden die für einen klinischen Einsatz erforderlichen Mindest-Selektivitäten für die im Blut natürlich vorkommenden relevanten Anionen erreicht. Hingegen liegen die Selektivitäten für Salicylat und Benzoat, welche durch die Einnahme von Medikamenten in den Blutkreislauf gelangen, noch weit über den anhand der therapeutischen Höchstmengen berechneten Mindest-Selektivitäten.

2. SUMMARY

Trifluoroacetophenone derivatives have been studied in view of their possible applications as anion-selective carriers in polymer liquid membrane electrodes (ion selective electrodes, ISEs). The results of different analytical methods applied to them thereby revealed fundamental information about their properties. By varying their structure and optimizing the membrane composition a liquid membrane electrode could be obtained which allows carbonate to be determined in blood serum.

Potentiometric measurements in solutions with constant bicarbonate activity proved that liquid membrane electrodes based on trifluoroacetophenone derivatives respond to carbonate and not, as originally assumed, to bicarbonate.

IR measurements showed that trifluoroacetyl-p-butylbenzene (TFABB) evaporates from the membrane. It is therefore unsuited as a carrier in contrast to the more lipophilic p-dodecyl derivative. However, the lipophilicity of the carrier should not be too high as this leads to worse selectivities.

With the help of UV/VIS spectroscopy the influence of water vapour on membranes containing trifluoroacetophenones with different para substituents was investigated. It was thereby found out that water vapour enters the membrane and hydrates the carrier reversibly. The amount of carrier hydrated was shown to depend on the para substituent as an electron donor or acceptor.

The selectivity coefficients determined with the separate solution method (SSM) were equally dependent, at least to a certain extent, on the electron donor or acceptor character of the para substituents. The more positive the Hammett constant of the para substituent was, the better were the selectivities determined with ISEs based on the corresponding trifluoroacetophenone derivative.

A liquid membrane electrode which had been in continuous use for one month and no longer responded to carbonate, could be reactivated by conditioning it in 0.1 M HCl for several hours. Nevertheless, the reactivated ISE did only function for a relatively short period of time.

By means of ^{13}C -NMR spectroscopy the interactions between trifluoroacetophenone derivatives and different anions were studied. No interaction was found with perchlorate, thiocyanate, iodide, nitrate, bromide, or chloride, but clear evidence was gained concerning the complexation with carbonate, salicylate, benzoate, acetate, hydroxide, and dihydrogenphosphate. In solution, carbonate, which seems to be the only one of the anions investigated to form 1:2 complexes, gave the most stable ones. Complexes with hydroxide slowly decompose to the corresponding benzoate and fluoroform.

Carbonate-selective ISEs with trifluoroacetophenone derivatives as carriers prefer salicylate to benzoate. ^{13}C -NMR spectra showed that this fact cannot be attributed to a stronger complexation with the former anion as compared to the latter. In order to obtain more information about the lipophilicity of these anions, the selectivity sequence of a classical anion exchanger membrane electrode was determined, again resulting in a preference of salicylate to benzoate. Hence, the conclusion can be drawn that due to intramolecular hydrogen bonding between the carboxyl and hydroxyl groups, salicylate seems to be more lipophilic than benzoate, this being the main reason why carbonate-selective membrane electrodes show a higher selectivity for salicylate than for benzoate.

Among the different compositions of carbonate-selective liquid membranes tested potentiometrically, that with the best selectivities was as follows :

membrane components	mg	wt.-%	moles	mol l ⁻¹ a)
p-trifluoroacetyl benzoic acid dioctyl amide (ETH 6024)	30.5	14.4	$6.9 \cdot 10^{-5}$	0.33
methyl tridodecyl-ammonium chloride	3.7	1.8	$6.5 \cdot 10^{-6}$	0.03
bis(2-ethylhexyl) sebacate	101.2	47.9	$2.4 \cdot 10^{-4}$	1.12
poly(vinyl chloride)	76.0	35.9	-	-

a) Assuming that the density of the membrane is 1 g·ml⁻¹.

Membranes with the optimized composition above show the minimum selectivities required for the relevant anions naturally occurring in blood serum. For salicylate and benzoate, however, which may be present due to medical treatment, the selectivities are still far from the values calculated on the basis of the maximum therapeutical levels of these anions.