

Kurze Mitteilungen

Bis am 15. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht. Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen, Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen).

Kinetik und Mechanismus von Methylquecksilber-Komplexbildungen*

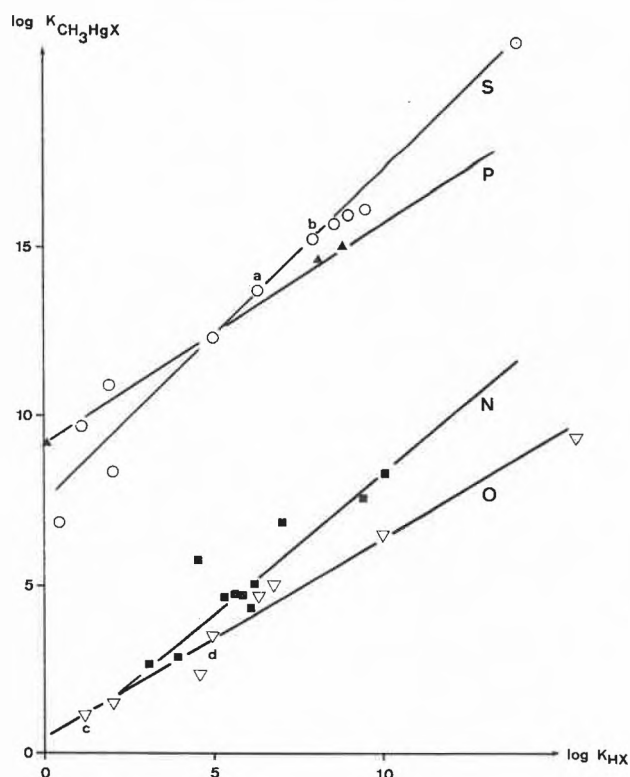


Abb. 1. Methylmercurierung vs. Protonierung

Von links nach rechts:

- S: Thioharnstoff, 1-Methylchinaldinthion-4, Thio-Michlers Keton (unten), $S_2O_3^{2-}$, *p*-Nitrothiophenolat, zwischen *a* und *b* 17 verschiedene Thiophenolate, RS^- in Cystein, RS^- in Glutathion, $HOCH_2CH_2S^-$, S^{2-}
- P: $(C_6H_5)_2PC_6H_4SO_3^-$, $(C_2H_5)_2PC_2H_4OH$, $P(C_2H_5)_3$
- N: Sulfanilat, 1-Naphthylamin, 2-PADA (Pyridin-2-azo-*p*-dimethylanilin), Pyridin, 4-PADA, 3-Picolin, 2-Picolin (unten), 4-Picolin, Imidazol, NH_3 , $NH_2CH_2CH_2NH_2$
- O: Zwischen *c* und *d* 8 verschiedene Carbonsäureanionen, SO_4^{2-} , CH_3HgOH , HPO_4^{2-} , HPO_4^{3-} , $C_6H_5O^-$, OH^-

Summary

Kinetics and mechanisms of methylmercury exchange reactions were investigated by means of the temperature jump method. A striking analogy with proton transfer reactions was detected.

Das Koordinationsverhalten von Methylquecksilber ist eingehend untersucht worden¹. Die stark bevorzugte Einerkoordination führte zu Vergleichen mit dem Proton. Während dieses eine eher harte Säure ist, handelt es sich beim CH_3Hg^+ um die stöchiometrisch einfachste weiche Säure. Die unterschiedliche Koordinationscharakteristik ist in Abb. 1 ersichtlich, wo die Logarithmen der Stabilitätskonstanten

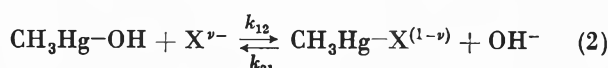
$$K_{CH_3HgX} = \frac{[CH_3HgX]}{[CH_3Hg][X]} \quad (1)$$

einiger Methylquecksilberkomplexe gegen die $\log K_{HX}$ -Werte der protonierten Liganden aufgetragen sind. Für X mit P oder S als Ligandatome sind die Stabilitätskonstanten für Methylquecksilber durchwegs um Größenordnungen höher als jene für das Proton. Hingegen bevorzugen N- oder O-Liganden das Proton.

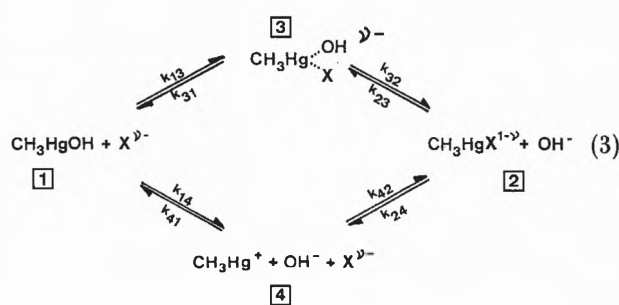
* Vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 19. Oktober 1973 in Lugano.

¹ G. SCHWARZENBACH und M. SCHELLENBERG, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 28; R. B. SIMPSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 4711; U. KARLEN, Diplomarbeit ETH Zürich 1965; H. HOHL, Diplomarbeit ETH Zürich 1968; S. LIBICH und D. L. RABENSTEIN, *Anal. Chem.* 45 (1973) 118; unveröffentlichte Messungen der Verfasser.

Weniger gut bekannt ist das kinetische Verhalten von Methylquecksilber. Frühere Untersuchungen von EIGEN, GEIER und KRUSE² an Austauschreaktionen vom Typus (2)



für $\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{J}^-, \text{SCN}^-$ zeigten, daß im Unterschied zu den Ligandaustauschreaktionen an vielen anderen Metallkomplexen die Geschwindigkeitskonstante k_{12} von der Art des Liganden stark abhängig ist. Die Konzentrationsabhängigkeit der Relaxationszeit beweist, daß in alkalischer Lösung der im Reaktionsschema (3) angegebene assoziative Mechanismus *via* Übergangszustand [3] eindeutig bevorzugt ist.



Für eine umfassende Abklärung des Zusammenhangs zwischen Reaktivität und Stabilität der Methylquecksilberkomplexe war die Ausdehnung der Untersuchungen auf einen größeren Bereich von Liganden erforderlich. Die mittels Temperatursprungmethode erhaltenen Resultate sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Auftragung in Abb. 2 ($\log k_{12}$ bzw. $\log k_{21}$ vs. $\Delta \log K = \log K_{\text{CH}_3\text{HgX}} - \log K_{\text{CH}_3\text{HgOH}}$) zeigt eine frappante Ähnlichkeit mit entsprechenden Diagrammen für Protonenübertragungsreaktionen (4),

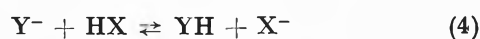


Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstanten von Methylquecksilberaustauschreaktionen bei 20°C und $I = 0,1 \text{ M}$

X	$\log k_f$	$\log k_d$	$\log k_{12}$	$\log k_{21}$	$\Delta \log K$	$\log K_{\text{CH}_3\text{HgX}}$
Pyridin			4,33	8,98	-4,65	4,72
Cl^-			4,4	8,5	-4,12	5,25
2-PADA	9,2	3,4	5,4	9,0	-3,62	5,75
SCN^-			5,79	9,11	-3,32	6,05
Br^-	9,7	3,1	5,57	8,32	-2,75	6,62
J^-	9,7	1,1	7,15	7,92	-0,77	8,60
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$			7,08	7,30	-0,22	9,15
1-Methylchinaldinthion-4			7,7	7,4	0,33	9,70
<i>p</i> -Nitrothiophenolat			8,7	5,8	2,9	12,3
CN^-			8,9*	4,2*	4,7	14,1
OH^-						9,37

* $I = 0,5 \text{ M}$, R. B. SIMPSON, *J. Chem. Physics* 46 (1967) 4775.

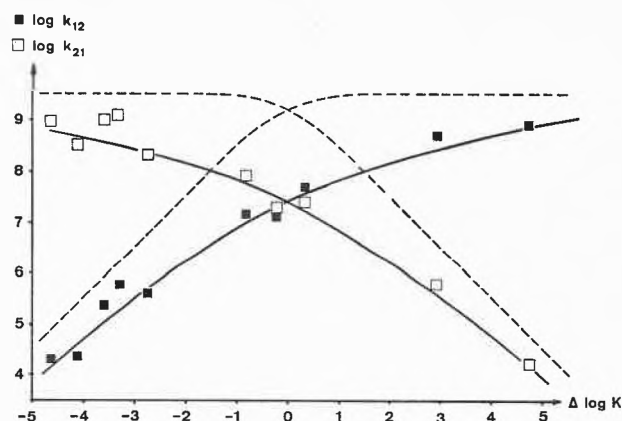


Abb. 2. $\log k$ - $\Delta \log K$ -Abhängigkeit für Methylquecksilberübertragungsreaktionen. Von links nach rechts: Pyridin, Cl^- , 2-PADA, SCN^- , Br^- , J^- , $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$, 1-Methylchinaldinthion-4, *p*-Nitrothiophenolat, CN^-

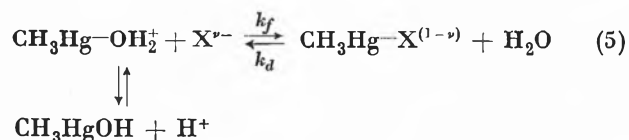
die von EIGEN³ und seiner Schule eingehend untersucht worden sind. Die Beziehung zwischen $\log k$ und $\Delta \log K$ läßt sich durch die Koeffizienten

$$\alpha = \frac{d \log k_{12}}{d \Delta \log K} \text{ bzw. } \beta = \frac{d \log k_{21}}{d \Delta \log K} \text{ ausdrücken.}$$

Die gestrichelten Kurven zeigen den Verlauf für den Fall, daß exergonische CH_3Hg^+ -Übertragungsreaktionen diffusionskontrolliert sind. Für $\Delta \log K < 0$ wird dann $\alpha = 1$ und $\beta = 0$, für $\Delta \log K > 0$ $\alpha = 0$ und $\beta = -1$. Ein scharfer Übergang von $1 > \alpha > 0$ bzw. $0 > \beta > -1$ im Bereich $\Delta \log K = 0$ wäre zu erwarten, wenn der Akzeptor während der Reaktion nicht in eine wesentlich andere elektronische Konfiguration überzugehen brauchte. Die Grenzwerte von $\log k_{12}$ und $\log k_{21}$ dürften wegen der verschiedenen Diffusionskoeffizienten von Edukten und Produkten leicht verschieden sein, was in Abb. 2 jedoch nicht berücksichtigt wurde. Die experimentellen Werte korrelieren gut mit den ausgezogenen Kurven, die zwar einen fließenderen Übergang von $\alpha = 1$ zu $\alpha = 0$ bzw. $\beta = 0$ zu $\beta = -1$ zeigen, jedoch für hinreichend große $|\Delta \log K|$ -Werte den Grenzwert

für diffusionskontrollierte Reaktionen erreichen. Bemerkenswert ist, daß bei $\Delta \log K = 0$ die Reaktionen bloß 2 Größenordnungen langsamer sind als im idealisierten Grenzfall. Gleiches Verhalten wurde bei Protonenübertragungen zwischen mittleren bis guten H-Brücken-Bildnern gefunden. Der Übergangszustand \square des Reaktionsschemas (3) für den assoziativen Mechanismus muß also sehr leicht gebildet werden. Das ist verständlich, wenn man berücksichtigt, daß zwar Methylquecksilber bevorzugt die Koordinationszahl 1 betätigt, daß aber nach BARBIERI und BJERRUM⁴ höhere Koordinationen bei den vergleichbaren Äthyl- und Butylquecksilberkomplexen durchaus realisierbar sind in wäßriger Lösung. Die 1:2-Komplexe sind allerdings nur schwache Assoziate. Beim CH_3Hg^+ sind zwar bislang mit einzähnigen Liganden keine 1:2-Komplexe von meßbarer Stabilität festgestellt worden, und auch flexible Chelatbildner koordinieren nur einzähnig. Hingegen erzwingen hinreichend starre, geometrisch geeignete mehrzählige Liganden Chelatkomplexe. Dies führt zu einer erhöhten Komplexstabilität gegenüber vergleichbaren einzähnigen Liganden, was unsere Untersuchungen mit u. a. 2-PADA klar zeigen (vgl. Abb. 1).

Die vorläufigen Ergebnisse der Kinetik in saurer Lösung (5)



sind in Tabelle 1 aufgeführt. Obwohl infolge der hohen Geschwindigkeitskonstanten – es mußten äußerst verdünnte Lösungen verwendet werden – die experimentellen Fehler hier groß sind, steht doch fest, daß die Bildung von Methylquecksilberkomplexen – ausgehend von Methylquecksilberaquoion – praktisch diffusionskontrolliert erfolgt.

Es ist bekannt, daß eine an metallischen Zentren koordinierte Methylgruppe labilisierend auf *trans*-Liganden wirkt⁵. Die überaus schnellen Reaktionen von Methylquecksilberkomplexen sind aber offensichtlich nicht primär auf diesen Effekt zurückzuführen. Auch die Geschwindigkeit des H_2O -Austausches bei HgCl^+ (6)



entspricht einer praktisch diffusionskontrollierten Reaktion⁶.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

G. GEIER und I. W. ERNI

Laboratorium für Anorganische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

² M. EIGEN, G. GEIER und W. KRUSE, *Essays in Coordination Chemistry*, Experientia-Supplementum IX (Birkhäuser, Basel 1964).

³ M. EIGEN, *Angew. Chem.* 75 (1963) 489.

⁴ R. BARBIERI und J. BJERRUM, *Acta Chem. Scand.* 19 (1965) 469.

⁵ F. BASOLO und R. C. PEARSON, *Mechanismen in der anorganischen Chemie*, Stuttgart 1973, S. 286 ff.

⁶ M. EIGEN und E. M. EYRING, *Inorg. Chem.* 2 (1963) 636.

Calcium Carrier Properties of Neutral Synthetic Ligands in Bulk Membranes*

Abstract

A group of electrically neutral, acyclic and lipophilic ligands have been found to induce a selective Ca^{2+} transport through PVC bulk membranes when a potential gradient is applied. An infrared spectroscopic study demonstrated the mobility of the carrier within the membrane. The system shows saturation of the current-voltage relationship typical for carrier mediated ion conduction.

Neutral carriers, such as valinomycin¹ and the macro-tetrolides², have been described recently as inducing a selective transport of certain alkali metal cations through biological³ and artificial bilayer⁴ as well as through bulk membranes⁵ (see also ⁶). Some electrically charged antibiotics have been reported to have carrier properties for Ca^{2+} .⁷

We synthesized several lipid soluble, electrically neutral ligands⁸ which selectively complex Ca^{2+} and may be used as components in highly selective Ca^{2+} mem-

¹ M. M. SHEMYAKIN, YU. A. OVCHINNIKOV, V. T. IVANOV, V. K. ANTONOV, A. M. SHKROB, I. I. MIKHALEVA, A. V. EVSTRATOV and G. G. MALENKOV, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 29 (1967) 834.

² W. KELLER-SCHIERLEIN and H. GERLACH, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 26 (1968) 161.

³ C. MOORE and B. C. PRESSMAN, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 15 (1964) 562; B. C. PRESSMAN, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 53 (1965) 1076.

⁴ P. MUELLER and D. O. RUDIN, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 26 (1967) 398; D. C. TOSTESON, in *Molecular Mechanisms of Antibiotic Action on Protein Biosynthesis and Membranes*, E. MUÑOZ, F. GARCIA-FERRANDIZ and D. VAZQUEZ (eds.), Elsevier, Amsterdam 1972, p. 615.

⁵ B. C. PRESSMAN, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 147 (1969) 753; H.-K. WIPF and W. SIMON, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 34 (1969) 707; H.-K. WIPF, A. OLIVIER and W. SIMON, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 1605.

⁶ G. EISENMAN, G. SZABO, S. CIANI, S. McLAUGHLIN and S. KRASNE, *Progress in Surface and Membrane Science*, Vol. 6, J. F. DANIELLI, M. D. ROSENBERG und D. A. CADENHEAD (eds.), Academic Press, New York 1973; S. KRASNE, G. EISENMAN and G. SZABO, *Science* 174 (1971) 412.

⁷ A. SCARPA and G. INESI, *FEBS Letters* 22 (1972) 273; D. T. WONG, J. R. WILKINSON, R. L. HAMILL and J. S. HORNG, *Arch. Biochem. Biophys.* 156 (1973) 578; B. C. PRESSMAN, *Federation Proc.* 32 (1973) 1698.

⁸ D. AMMANN, E. PRETSCH and W. SIMON, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1780.

* Received October 29, 1973.

brane electrodes^{9,10}. Here we report on studies demonstrating the Ca^{2+} carrier properties of such ligands in bulk membranes.

The membranes studied were prepared by dissolving ca. 3 to 6 wt-% of the test ligand (Fig. 1), 64 to 62 wt-% *o*-nitrophenyl-octyl-ether (*o*-NPOE) and 33 to 32 wt-% poly (vinyl-chloride) (PVC, SDP hochmolekular, Lonza AG, Basel, Switzerland) in tetrahydrofuran and pouring the solution into a glass ring resting on a glass plate (see ^{10,11}). After evaporation of the tetrahydrofuran, membranes of 8 to 400 μm thickness were obtained. Membranes of 400 μm thickness had a DC

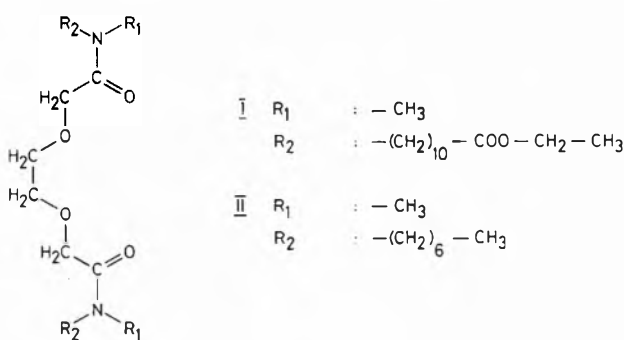


Fig. 1. Ca^{2+} Selective Ligands

resistance of $56 \cdot 10^4 \Omega/\text{cm}^2$ in 1 M aqueous CaCl_2 solution (25 °C) when ligand I was used (Fig. 1) as compared to $> 1 \cdot 10^8 \Omega/\text{cm}^2$ for an identical membrane without the ligand (38 wt-% PVC). Thus there is a decrease of the bulk membrane resistance by a factor of about $2 \cdot 10^2$ attributable to the ligand. Such a decrease of the membrane resistance, as well as the observed current-voltage saturation characteristics (Fig. 2) are typical properties of carrier systems^{12,13}.

A selective transport of ions is to be expected if a potential is applied across a membrane containing an

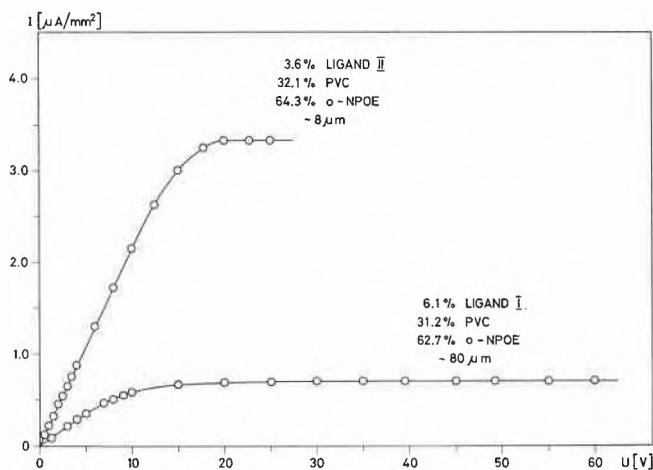


Fig. 2. Current-Voltage Characteristics of Membranes Containing Ca^{2+} Carriers. Membrane area: 80 mm^2 ; electrolytes: 10^{-3} M aqueous CaCl_2 and KCl in the anode and cathode compartment respectively; temperature: 25 ± 2 °C; Ag/AgCl electrodes

electrically neutral ion carrier^{5,12}. To measure such a transport, PVC membranes were mounted between two compartments equipped with platinum electrodes. By applying a potential difference of approx. 5 V between these electrodes (approx. 200 to 5000 V cm^{-1} within the membrane), measuring the current/time integral and sampling the cations transported in the cathode compartment by flameless atomic absorption (Atomic Absorption Spectrophotometer, Mod. 300, Perkin-Elmer; Graphite Cell Mod. HGA 72, Perkin-Elmer), the results given in the table were obtained. In all the transport experiments using ligand I and CaCl_2 as an electrolyte, the transport number is 0.99 ± 0.08 for Ca^{2+} . Although Na^+ is transported in the absence of Ca^{2+} , no observable Na^+ or Mg^{2+} is transported if Ca^{2+} is present equimolar to Na^+ and Mg^{2+} respectively (table 1). By incorporating ligand II into similar membranes (3 wt-% ligand, 64 wt-% *o*-NPOE, 33 wt-% PVC, thickness: 10 μm) a transport number of 1.01 ± 0.04 was obtained when 10^{-3} M aqueous CaCl_2 and KCl solutions were present in the anode and cathode compartments respectively.

Table 1. Percentage of Current Transported Through a PVC-Membrane in Direction of the Cathode by Ca^{2+} , Mg^{2+} and Na^+ Using Ligand I (Fig. 1)

Membrane thickness: 0.1 mm
(3 wt-% ligand I, 65 wt-% *o*-NPOE, 32 wt-% PVC)
Temperature: 25 °C

Electrolyte in the Compartments of the		% of the Current Transported by		
Anode	Cathode	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+
10^{-3} M CaCl_2	10^{-3} M KCl 10^{-6} M CaCl_2	$99 \pm 8^*$	-	-
10^{-3} M NaCl	10^{-3} M KCl 10^{-6} M NaCl	-	-	$50 \pm 10^*$
$5 \cdot 10^{-4}$ M CaCl_2 $5 \cdot 10^{-4}$ M MgCl_2	10^{-3} M KCl 10^{-6} M CaCl_2 $2 \cdot 10^{-6}$ M MgCl_2	99 ± 8	0	-
$5 \cdot 10^{-4}$ M CaCl_2 $5 \cdot 10^{-4}$ M NaCl	10^{-3} M KCl 10^{-6} M CaCl_2 10^{-6} M NaCl	99 ± 8	-	0

* No transport of cations was measurable in the absence of ligand.

To study the mobility of the carrier I (Fig. 1), three membranes (diameter: 15 mm; thickness: 67 μm) were stacked and the concentration of ligand in each membrane measured by IR spectroscopy before and after an electro dialysis experiment (Fig. 3). Since the diffusion of the ligand between the membrane sections is relatively slow, an accumulation of carrier in the membrane section C near the cathode and a depletion in section A is to be expected. By immediately separating the membranes after electro dialysis such a depletion of ligand I in section A can be detected by IR spectroscopy (Fig. 3). This loss of ligand ($3.6 \cdot 10^{-7}$ moles) corresponds to a transport of $2.1 \cdot 10^{-7}$ moles Ca^{2+} ($\approx 10 \mu\text{A}$ during one hour) which is consistent with the existence of 1 : 2 com-

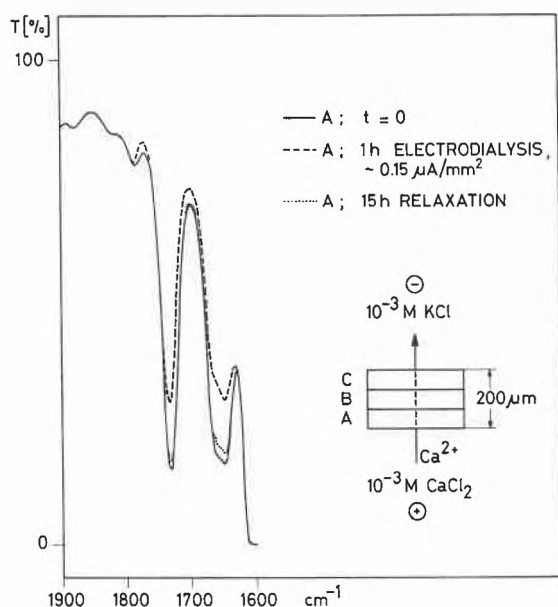


Fig. 3. Study of the Mobility of Carriers within the Membrane by IR Spectroscopy

Artificial Intelligence*

During the past few years pattern recognition and cluster analysis procedures^{1,2} have been increasingly applied to the computer-aided interpretation of spectroscopic data of organic compounds. The user of such methods, however resolved to remain on a mathematically secure footing, is not insured against running afoul of spectroscopic irrelevancy or nonsense through misapplication. This is especially true if the objects to be classified do not outnumber the features used by a considerable margin.

Recently such methods were enlisted to demonstrate a relationship between mass spectra and pharmacological activity³ for a group of 66 drugs. For this purpose an algorithm was developed that pigeonholes any compound in question as either a tranquilizer or a sedative from the intensities at 30 selected mass-to-charge ratios. The application of this algorithm to six further drugs was purported to compound the significance of the correlation found. A relationship between mass spectra and pharmacological activity would seem to be an intriguing possibility, but unfortunately the results cited above are irrelevant to it⁴.

To show how data can be moulded to lend apparent support to an absurd hypothesis we have constructed the following example:

The same set of drugs as used in the cited article was broken down into two classes: those with names made up of an even or odd number of characters. The corresponding mass spectra were taken from a collection compiled at the MIT MS-Laboratory in cooperation with Committee VI of the American Society for Mass

plexes of ligand I with CaCl_2 .¹⁴ A corresponding accumulation of ligand in section B and C is observed.

The initial ligand distribution within the membranes is fully restored ca. 30 hours after restacking the membranes in the absence of solution (see 15 hours relaxation curve in Fig. 3).

PETER WUHRMANN, ANDREW PETER THOMA and WILHELM SIMON

Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule, CH-8006 Zürich

- ⁹ D. AMMANN, E. PRETSCH and W. SIMON, *Anal. Letters* 5 (1972) 843 and *Tetrahedron Letters* 24 (1972) 2473.
¹⁰ W. E. MORF, D. AMMANN, E. PRETSCH and W. SIMON, presented at the IUPAC International Symposium on Selective Ion-Sensitive Electrodes, Cardiff, April 9-12, 1973.
¹¹ G. J. MOODY, R. B. OKE and J. D. R. THOMAS, *Analyst* 95 (1970) 910.
¹² P. LÄUGER, *Science* 178 (1972) 24.
¹³ G. EISENMANN, J. P. SANDBLOM and J. L. WALKER JR., *Science* 155 (1967) 965.
¹⁴ D. AMMANN, E. PRETSCH and W. SIMON, unpublished.

This work was supported by the «Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung» and the «Robert-Gnehm-Stiftung».

Spectrometry (one of the 66 spectra [Thioprazine] was not available).

A simple learning machine⁵ using the intensities at 30 selected mass-to-charge ratios produced a decision vector capable of classifying the 65 compounds as having even or odd names with an accuracy of better than 95%. The six test compounds were all correctly assigned.

The reader is welcome to interpret this as an indication of a real correlation linking the parity of the name of a compound to its mass spectrum!

J. T. CLERC, P. NAEGELI and J. SEIBL **

Department of Organic Chemistry
Swiss Federal Institute of Technology
CH-8006 Zürich (Switzerland)

* Received November 13, 1973.

** This article was submitted in August 1973 as a letter to the Editor of *Science*, where the paper³ appeared, which is subject to our comment. Since we were not able to get a definite notice of acceptance for publication by *Science* up to now, we have withdrawn the letter and submitted it to *Chimia* (this journal).

¹ T. L. ISENHOUR and P. C. JURIS, *Anal. Chem.* 43 (1971) (10) 20 A, and references cited therein.

² B. R. KOWALSKI and C. F. BENDER, *Anal. Chem.* 44 (1972) 1405.

³ KAI-LI H. TING, R. C. T. LEF, G. W. A. MILNE, M. SHAPIRO and A. M. GUARINO, *Science* 180 (1973) 417.

⁴ «Toute bonne théorie doit remplir deux conditions:

1. Il faut qu'elle s'accorde avec l'expérience.
2. Il n'est pas moins nécessaire qu'elle soit philosophiquement vraie...

Un principe condamné par le sens commun est philosophiquement faux et ne peut être qu'une erreur scientifique.»

A. -S. COUPER, *Ann. Chim. et Physique*, 3^e serie, 53 (1858) 469.

⁵ N. J. NILSSON, *Learning Machines*, McGraw-Hill, New York 1965.