

PŘÍPRAVA A VYUŽITÍ AMFIFILNÍCH OXIMŮ ODVOZENÝCH OD AZINŮ

RADEK CIBULKA, FRANTIŠEK HAMPL
a FRANTIŠEK LIŠKA*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-techno-
logická, Technická 5, 166 28 Praha 6**Předneseno v rámci slavnostního odpoledne konaného
u příležitosti 100. výročí narození prof. Rudolfa Lukeše.*

Došlo dne 3.VII. 1997

Obsah

1. Úvod
2. Hydrolýzy esterů v micelárním prostředí
 - 2.1. Podstata micelární katalýzy
 - 2.2. Funkcionalizované micelární katalyzátory
 - 2.3. Metalomicelární katalyzátory
 - 2.4. Ligandové tenzidy
3. O-Methylace alkylazinylketoximů diazomethanem v přítomnosti Ni(II)
4. Transport iontů kovů přes kapalnou membránu
5. Závěr

1. Úvod

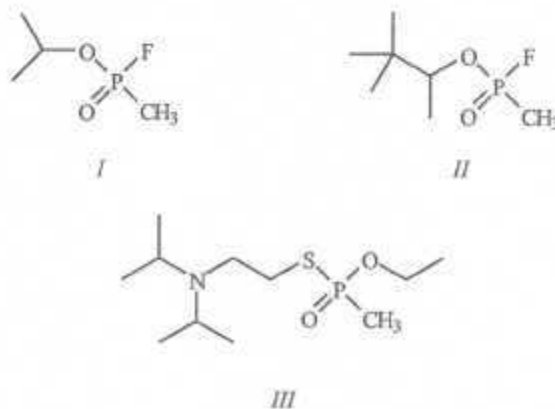
Jako amfifilní látky se označují takové sloučeniny, které obsahují ve své molekule jak polární, hydrofilní skupinu (kationickou, anionickou či neionogenní), tak nepolární, hydrofobní skupinu (většinou alkyl o větším počtu uhlíkových atomů). Jsou-li tyto látky přítomné ve vodném roztoku, adsorbují se na fázových rozhraních nebo vytvářejí agregáty různých typů (micely, vesikly, lyotropní kapalně krystaly apod.)¹. Pokles povrchového napětí je jednou z makroskopicky pozorovatelných změn fyzikálně chemických vlastností u vodných roztoků amfifilních látek. Ten také dal celé skupině amfifilních látek jméno: povrchově aktivní látky (surface active agents) nebo tenzidy. Mezi nejznámější aplikace tenzidů patří detergence^{2,3} (ať již ve vodných či v nevodných rozpouštědlech) a micelární katalýza^{4,6}.

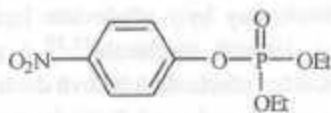
2. Hydrolýzy esterů v micelárním prostředí

2.1. Podstata micelární katalýzy

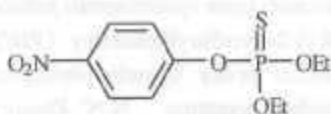
Kationické a anionické tenzidy tvoří při překročení tzv. kritické micelární koncentrace (CMC) ve vodném prostředí micely. Prostředí micel dramaticky ovlivňuje průběh všech procesů, kterých se účastní částice nesoucí kladný či záporný náboj. V micelárním prostředí dochází až k řádovému urychlení či zpomalení chemických reakcí, a proto zde hovoříme o micelární katalýze či inhibici. Mezi reakce katalyzované v micelárním prostředí patří i bazická hydrolýza esterů^{4,6}. Vlivem hydrofobních interakcí dochází k solubilizaci substrátu (esteru) v micelách. Zakoncentrování substrátu v micelární fázi spolu se zvýšenou koncentrací hydroxidového iontu při povrchu kationické micely (v důsledku kompenzace jejího kladného náboje) je podstatou micelární katalýzy hydrolýzy esterů. Ke zvýšení reakční rychlosti přispívá pravděpodobně i vysoká intenzita pole elektrické dvojvrstvy (Sternova vrstva), která může napomáhat heterolytickému štěpení vazeb v substrátu^{4,6}.

Jedním z důvodů, proč jsou v posledních desetiletích micelárně katalyzované hydrolýzy esterů studovány, je schopnost micelárních systémů urychlovat hydrolýzu fosfatů a fosfonátů. Proto se studuje možnost jejich využití k likvidaci nervově paralytických látek, jako jsou bojové látky Sarin (*I*), Soman (*II*), VX (*III*) nebo insekticidy Paraoxon (*IV*) a Parathion (*V*)^{7,10}.





IV



V

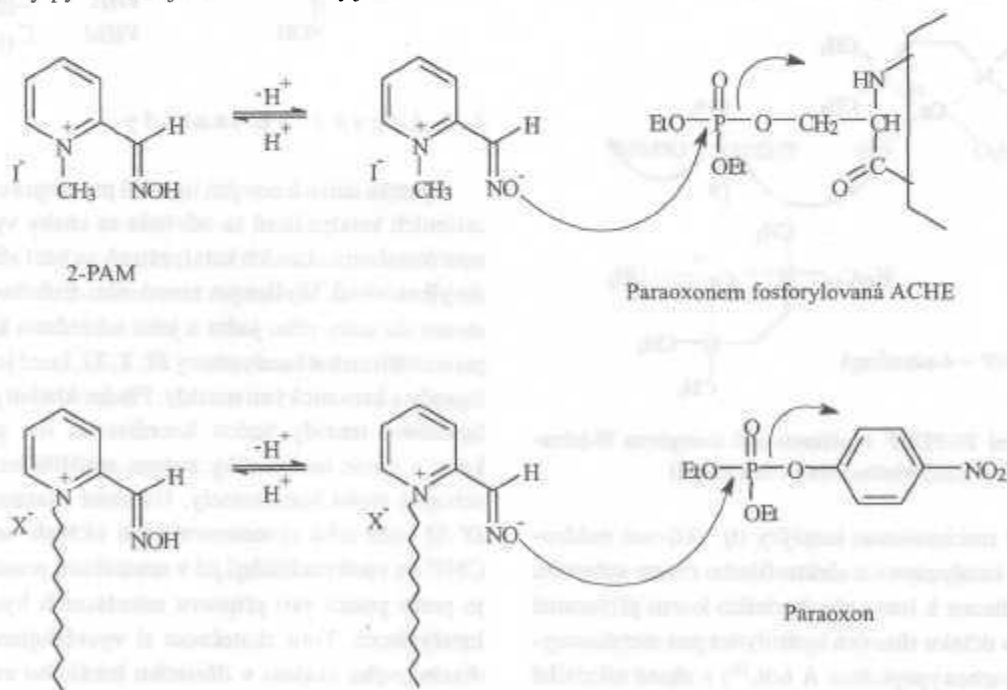
Tyto látky jsou nebezpečné tím, že fosforylací resp. fosfonylací ireverzibilně blokují serinový hydroxyl acetylcholinesterasy (ACHE), enzymu štěpícího acetylcholin, mediátor nervového vzruchu v cholinergních synapsích.

2.2. Funkcionalizované micelární katalyzátory

Mezi látky schopné velice účinně štěpit fosfoesterovou vazbu ve fosfonylací (fosforylací) inhibované ACHE a obnovovat tak aktivní formu enzymu patří 2-hydroxyimino-methyl-1-methylpyridiniumjodidoznačovaný jako 2-PAM

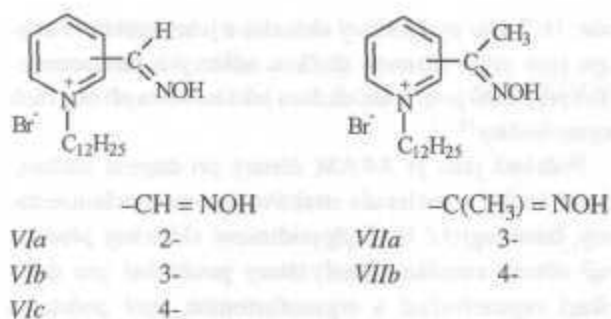
(obr. 1). Tento pyridiniový aldoxim a jeho strukturální analoga jsou proto účinnou složkou některých farmaceutických preparátů používaných dnes jako antidota při otravách organofosfáty^{11,12}.

Podobně jako je 2-PAM účinný při štěpení fosfoesterové vazby v molekule deaktivované acetylcholinesterasy, homologické N-alkylpyridiniové aldoximy představují účinné micelární katalyzátory použitelné pro detoxikaci organofosfátů a organofosfonátů, jejichž podstatou je také štěpení fosfoesterové vazby (obr. 1). Na rozdíl od 2-PAM, který jako látka působící v organismu musí být dobře rozpustný ve vodě, jsou tyto micelární katalyzátory amfifilní molekuly s dlouhým alkylovým řetězcem, schopné tvořit micely. Vlastní účinek těchto tzv. funkcionalizovaných micelárních katalyzátorů* se vysvětluje participací oximátového aniontu na štěpení organofosfátů. Deprotonace hydroxyimino skupiny je zde usnadněna přítomností kvartérního kladně nabitého dusíku¹³. Syntetizovali jsme řadu pyridiniových karbaldoximů (VI) a ketoximů (VII) a sledovali jejich hydrolytickou účinnost na modelových substrátech 4-nitrofenyldifenylfosfátu (PNPDPP), 4-nitrofenylhexanoátu (PNPH) a 4-nitrofenylpikolinátu (PNPP)¹⁴.



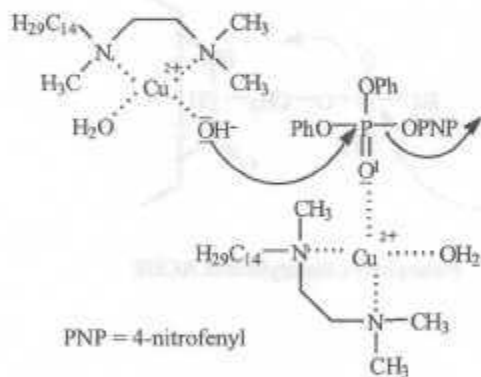
Obr. 1. Štěpení fosfoesterové vazby N-alkylpyridiniovými aldoximy

* Kromě hydroxyiminoskupiny se jako nukleofilu ve funkcionalizovaných micelárních katalyzátorech využívá také hydroxy, hydroperoxy, sulfanylová (merkapt) skupina či imidazolové jádro¹³



2.3. Metalomicelární katalyzátory

V roce 1987 Menger se spolupracovníky pozorovali podstatné urychlení hydrolyzy PNPDP v přítomnosti komplexu N-tetradecyl-N,N',N'-trimethylethandiaminu s Cu(II) ionty¹⁵. Předpokládali, že komplex představuje kationický metalotenzid schopný tvořit tzv. metalomicely. Nukleofilní částicí atakující esterovou skupinu je hydroxidový anion vzniklý disociací koordinačně vázané vody ($pK_a < 6$). V tranzitním stavu autoři předpokládají participaci další molekuly komplexu, jejíž měďnatý ion aktivuje esterovou skupinu elektrofilní katalýzou (obr. 2).



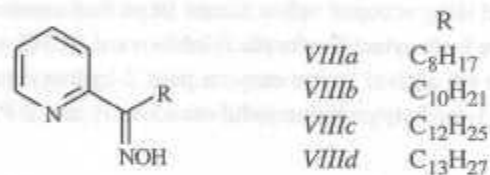
Obr. 2. Štěpení PNPDP v přítomnosti komplexu N-tetradecyl-N,N',N'-trimethylethandiaminu s Cu(II)

Navržený mechanismus katalýzy (tj. aktivace nukleofilní skupiny katalyzátoru a elektrofilního centra substrátu vlivem koordinace k iontu přechodného kovu) připomíná mechanismus účinku různých hydrolytických metaloenzymů, jako je karboxypeptidasa A (cit.¹⁶) a různé alkalické fosfatasy¹⁷.

Jako metalomicelární katalyzátory se označují i systémy tvořené směsnými micelami inertního kationického tenzidu (tj. tenzidu bez nukleofilní skupiny) s komplexy, jejichž ligandy obsahují též nukleofilní skupinu a hydro-

fobní alkyl. Studovány byly především ligandy na bázi hydroxymethyl derivátů imidazolu^{18,19} a pyridinu^{20,21}. Koordinaci k iontům přechodných kovů dochází k aktivaci nukleofilní skupiny ligandu podobně jako ji aktivuje amoniové seskupení u funkcionalizovaných tenzidů.

V naší laboratoři jsme syntetizovali jednoduché, dosud nepopsané alkyl-2-pyridinylketoximy (VIII), které mají všechny strukturální prvky ligandu vhodného k přípravě metalomicelárního systému. N,N'-Donorový systém umožňuje tvorbu pevných chelátů s ionty přechodných kovů. Nukleofilem je anion vzniklý deprotonací hydroxyiminoskupiny aktivované koordinací k iontu kovu. Dlouhý alkylový řetězec umožňuje ligandu zabudovat se do micel hexadecyltrimethylamoniumbromidu (CTAB), který jsme používali jako inertní kationický tenzid. Metalomicelární systémy jsme připravovali koordinací ligandů VIII solubilizovaných v CTAB k iontům Co(II), Ni(II), Cu(II) a Zn(II). Pozoruhodnou hydrolytickou účinnost vykazovaly Zn(II) a zejména Ni(II) komplexy²².

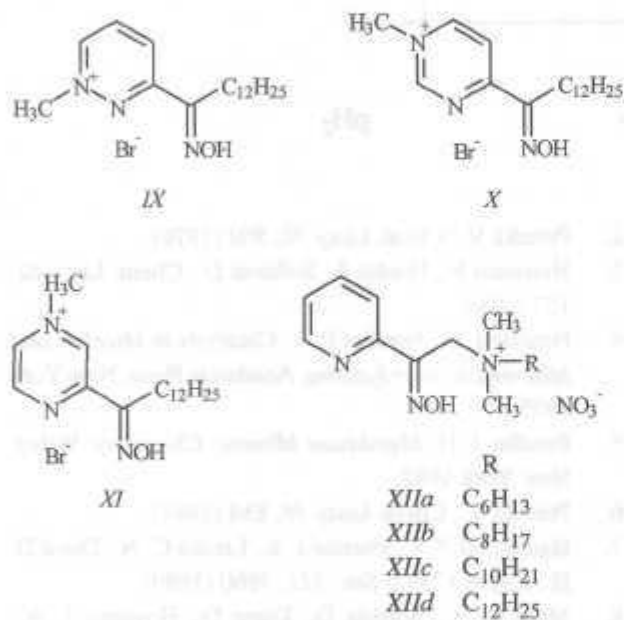


2.4. Ligandové tenzidy

Syntéza dalších nových ligandů pro přípravu metalomicelárních katalyzátorů se odvíjela ze snahy vylepšit účinnost metalomicelárních katalyzátorů na bázi alkyl-2-pyridinylketoximů. Myšleným zavedením druhého dusíkového atomu do azinového jádra a jeho následnou kvarternizací jsme chtěli získat katalyzátory IX, X, XI, které jsou současně ligandy a kationickými tenzidy. Předpokládali jsme, že tyto ligandové tenzidy budou koordinovat ion přechodného kovu a navíc budou díky svému amfifilnímu charakteru schopné tvořit homomicely. Uvedené diaziniové ligandy IX-XI jsme také syntetizovali, ale ukázalo se, že se nad CMC ve vodě rozkládají již v neutrálním prostředí, a nelze je proto použít pro přípravu micelárních hydrolytických katalyzátorů. Tuto skutečnost si vysvětlujeme rozpadem diaziniového skeletu v důsledku lokálního zvýšení pH u povrchu micely²³.

Proto jsme syntetizovali další řadu ligandových tenzidů, u kterých toto nebezpečí nehrozí. Jsou to N-alkyl-N,N-dimethyl-N-[2-hydroxyimino-2-(2-pyridinyl)ethyl]-amoniumnitraty (XII) s kvartérní amoniovou skupinou

v postranním řetězci. Účinnost samotného ligandového tenzidu *XIII* při štěpení modelových substrátů PNPDP a PNPH je velmi vysoká. Na rozdíl od všech výše uvedených ligandů však koordinace k iontům přechodných kovů jejich účinnost nezvyšuje, ale překvapivě snižuje. Tento jev si vysvětlujeme tím, že koordinace k iontům přechodných kovů na jedné straně sice zvyšuje kyselost oximové skupiny, na druhé straně však snižuje nukleofilitu jejího aniontu posunem elektronů směrem k iontům kovu. U těchto ligandových tenzidů, jejichž oximová skupina je acidifikována vlivem sousedního kvartérního dusíku ($pK_a = 9,3$), má zřejmě snížení nukleofility oximové skupiny vlivem koordinace daleko větší vliv na její reaktivitu²⁴.

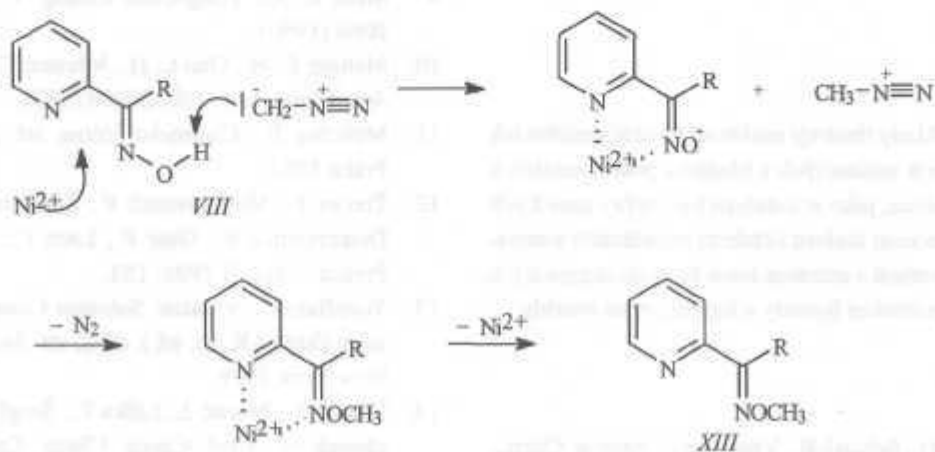


3. O-Methylace alkylazinylketoximů diazomethanem v přítomnosti nikelnatých iontů

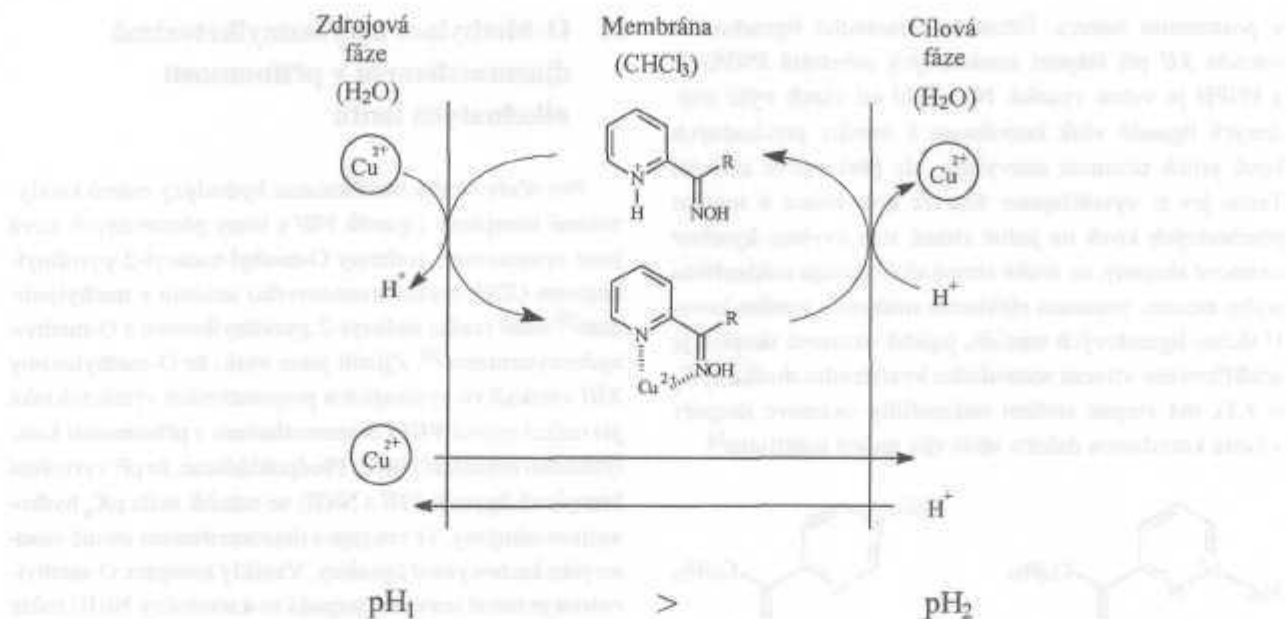
Pro účely studia mechanismu hydrolyzy esterů katalyzované komplexy ligandů *VIII* s ionty přechodných kovů jsme syntetizovali potřebný O-methyl-tridecyl-2-pyridinylketoxim (*XIII*) reakcí oximátového aniontu s methyljodidem²⁵ nebo reakcí tridecyl-2-pyridinylketonu s O-methylhydroxylaminem²⁵. Zjistili jsme však, že O-methylloximy *XIII* vznikají ve vynikajících preparativních výtěžcích také při reakci oximů *VIII* s diazomethanem v přítomnosti katalytického množství Ni(II). Předpokládáme, že při vytvoření komplexů ligandu *VIII* s Ni(II) se natolik sníží pK_a hydroxyiminoskupiny, že reaguje s diazomethanem stejně snadno jako karboxylové kyseliny. Vzniklý komplex O-methyl-oximuje méně stabilní, rozpadá se a uvolněný Ni(II) může vstoupit do dalšího katalytického cyklu (obr. 3). Tento jednoduchý postup jsme s úspěchem použili též k O-methylacím celé řady chelatotvorných alkyheteroarylketoximů²⁶.

4. Transport iontů přes kapalnou membránu²⁷

Alkyl-2-pyridinylketoximy *V7* jsme se rovněž pokusili využít k transportu iontů kovů přes kapalnou membránu. Pojmem „kapalná membrána“ se v literatuře^{28,29} označuje systém dvou vodných fází, zdrojové a cílové, které jsou odděleny vrstvou organického rozpouštědla nemísitelného s vodou. Hnací silou transportu bývá konstantní rozdíl pH ve zdrojové a cílové fázi udržovaný pufrý.



Obr. 3. Předpokládaný průběh reakce alkyl-2-pyridinylketoximu *VIII* s diazomethanem v přítomnosti nikelnatých iontů



Obr. 4. Princip transportu iontů přes kapalnou membránu

Na obr. 4 je schematicky znázorněna podstata transportu iontů Cu(II) ligandem VIII. Na rozhraní zdrojové- -chloroformová fáze se koordinuje ligand VIII rozpuštěný v chloroformu s kationtem ze zdrojové fáze. Vzniklý komplex se po přechodu membránou rozkládá na rozhraní chloroformová-cílová fáze po protonaci pyridinového dusíku vlivem kyselého prostředí (pH 1) v cílové fázi. Protonovaný ligand se deprotonuje na fázovém rozhraní se zdrojovou fází (pH 4,8) a může koordinovat další kation.

Kapalné membrány slouží k testování schopnosti ligandů extrahovat ionty kovů do organických rozpouštědel. Praktické aplikace směřují do oblasti metalurgie a ochrany životního prostředí²⁸⁺²⁹.

5. Závěr

Uvedené příklady ilustrují možnosti využití amfifilních oximů v oblastech zajímavých z hlediska potencionálních praktických aplikací, jako je katalýza hydrolyzy toxických organických sloučenin fosforu účinkem micelárních a metalomicelárních systémů a extrakce iontů kovů do organických rozpouštědel lipofilními ligandy a ligandovými tenzidy.

LITERATURA

1. Ringsdorf H., Schlarb B., Venzmer J.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 27, 113 (1988).

2. Peterka V.: *Chem. Listy* 70, 560 (1976).
3. Hermann P., Hladík J., Sofrová D.: *Chem. Listy* 82, 157(1988).
4. Fendler J. H., Fendler E. J.: *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*. Academic Press, New York 1975.
5. Fendler J. H.: *Membrane Mimetic Chemistry*. Wiley, New York 1982.
6. Peterka V.: *Chem. Listy* 78, 834 (1984).
7. Hammond P. S., Forster J. S., Lieske C. N., Durst D. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 111, 7860 (1989).
8. Moss R. A., Bolikas D., Durst D., Hovanec J. W.: *Tetrahedron Lett.* 29, 2433 (1988).
9. Moss R. A., Yong-Chan Chung: *J. Org. Chem.* 55, 2064 (1990).
10. Menger F. M., Gan L. H., Johnson E., Durst D. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 2800 (1987).
11. Melichar B.: *Chemická léčiva*, str. 295. Avicenum, Praha 1987.
12. Terrier F., MacCormack P., Kizilian E., Hallé J. C., Demerseman P., Guir F., Lion C.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1991, 153.
13. Tonellato U., v knize: *Solution Chemistry of Surfactants* (Mittal K. L., ed.), díl 2, str. 541. Plenum Press, New York 1979.
14. Hampl F., Mazáč J., Liška F., Šrogl J., Kábrt I., Suchánek M.: *Coll. Czech. Chem. Commun.* 60, 883 (1995).

15. Menger F. M., Gan L. H., Johnson E., Durst D. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 2800 (1987).
16. Christianson D. W., Lipscomb W. N.: *Acc. Chem. Res.* **22**, 62(1989).
17. Koike T., Kimura E.: *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 8935 (1991).
18. Tagaki W., Ogino K.: *Top. Curr. Chem.* **128**, 145 (1978).
19. Ogino K., Yoshida T., Nishi K., Fujita T., Tagaki W.: *Chem. Lett.* **1991**, 341.
20. Fornasier R., Milani D., Scrimin O., Tonellato U.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1986**, 233.
21. Scrimin P., Tecilla P., Tonellato U.: *J. Org. Chem.* **56**, 161 (1991).
22. Budka J., Hampl F., Liška F., Scrimin P., Tecilla P., Tonellato U.: *J. Mol. Cat.* **104**, 201 (1996).
23. Mazáč J.: *Disertační práce*. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 1996.
24. Cibulka R., Dvořák D., Hampl F., Liška F.: *Coll. Czech. Chem. Commun.* **62**, 1342 (1997).
25. Houben I., Weyl T.: *Methoden der organischen Chemie*, díl 10/4, str. 73, 217. Thieme, Stuttgart 1968.
26. Cibulka R., Liška F., Hampl F.: *9th Conference on Organic Chemistry and Biochemistry of Young Scientists*, Liblice 1995.
27. Cibulka R., Hampl F., Liška F.: *Pokroky v organické a bioorganické chemii*, Liblice 1996.
28. Araki T., Tsukube H. (ed.): *Liquid Membranes: Chemical Applications*. CRC Press, Boca Raton 1990.
29. Noble R. D., Douglas Way J. (ed.): *Liquid membranes Theory and Applications*. ACS, Washington DC 1987.

R. Cibulka, F. Hampl, and F. Liška (*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Preparation and Use of Amphiphilic Oximes Derived from Azines**

New amphiphilic oximes derived from azines are described. Their possible practical applications, e.g., the hydrolysis of toxic esters of phosphoric and alkylphosphonic acids in micelles and transport of metal ions, are discussed.