

VZNIK *N*-NITROSOAMINŮ PŘI OXIDACI TERCIÁRNÍCH AMINŮ PEROXIDEM VODÍKU

TOMÁŠ TRÉGNER a JIŘÍ TREJBAL

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
tomas.tregner@vscht.cz, jiri.trejbal@vscht.cz

Došlo 10.9.16, přijato 30.9.16

Klíčová slova: *N*-nitrosoaminy, terciární aminy, peroxid vodíku, oxidace, *N*-oxidy, nitrosace, nitrosační činidlo

Obsah

1. Úvod
2. Obecně o tvorbě *N*-nitrosoaminů
3. Potenciální mechanismy vzniku *N*-nitrosoaminů během oxidace terciární aminů
 - 3.1. Atmosférické oxidy dusíku
 - 3.2. Dusitaný obsažené v peroxidu vodíku jako inhibitory koroze
 - 3.3. Peroxydusitaný
 - 3.4. *C*-Nitrosoderiváty
 - 3.5 Nitrosaminy
4. Závěr

1. Úvod

Oxidace terciárních aminů na *N*-oxidy peroxidem vodíku je velmi selektivní proces, jedinou vedlejší reakcí probíhající ve významném rozsahu je rozklad peroxidu vodíku na kyslík a vodu. Nicméně dokonce i zdánlivě nevýznamné množství některých vedlejších látek je vysoce nežádoucí, např. kvůli jejich karcinogenním vlastnostem či žlutému až hnědému zbarvení finálního *N*-oxidu.

Je známo, že se v průběhu oxidace terciárních aminů peroxidem vodíku tvoří v řádech ppb až ppm *N*-nitrosoaminy známé též jako nitrosaminy¹. Jedná se o deriváty primárních či sekundárních aminů mající na dusíkovém atomu vázanou nitrososkupinu (N=O). Nicméně primární nitrosaminy (R₁NHN=O) jsou ale značně nestabilní a prak-

ticky neizolovatelné, spontánně dekomponují přes diazoniový kation na různé deaminační produkty (schéma 1)^{2,3}.

Ve všeobecném mínění jsou tedy za nitrosaminy, není-li uvedeno jinak, považovány pouze velmi stabilní *N*-nitrosoderiváty sekundárních aminů **3** (R₂NN=O). Tyto polární sloučeniny sice vznikají v průběhu oxidace terciárních aminů ve stopovém množství, nicméně pro jejich karcinogenní a mutagení vlastnosti jsou přísně limitovány koncentrací nižší než 50 ppb v *N*-oxidech vyšších mastných terciárních aminů (např. *N,N*-dimethyldodecylamin-*N*-oxid), které jsou součástí spotřebních produktů (tenzidů, šampónů, kondicionérů atd.) anebo v *N*-methylmorfolin-*N*-oxidu používaného jako rozpouštědlo celulosy při výrobě viskózních vláken^{4,5}. Směrnice 76/768/EEC (cit.⁶) a 92/86/EEC (cit.⁷) o kosmetických výrobcích dovoluje maximální obsah nitrosaminů ve výrobku na úrovni 50 μg kg⁻¹. Nitrosaminy mohou být degradovány přímo v amin-*N*-oxidu expozicí ultrafialovým zářením⁸, častěji je ale jejich vznik omezován již ve výrobním procesu vhodně nastavenými provozními podmínkami, např. reakční teplotou do 80 °C, vysokou čistotou výchozího terciárního aminu bez obsahu prekurzorů nitrosaminů (primárních a sekundárních aminů) anebo přidávkem aditiv efektivně inhibujících vznik nitrosaminů, jako je např. kyselina askorbová⁹. Vzhledem k přítomnosti N=O skupiny, která pohlcuje světlo ve viditelné oblasti při 400–500 nm, jsou nitrosaminy barevné, obvykle světle žluté až oranžové.

2. Obecně o tvorbě *N*-nitrosaminů

Nitrosaminy se obecně tvoří reakcí příslušných primárních až kvartérních dusíkatých sloučenin (schéma 2)^{9–12} s různými nitrosačními činidly (NO₂⁻/H⁺, NO_x, RONO, NOCl, R-NO₂, *C*- a *N*-nitrososloučeninami atd.) v širokém rozsahu reakčních podmínek.

Povaha rozpouštědla, substrátu a nitrosačního činidla, přítomnost látek s katalytickými či inhibičními vlastnostmi, zejména ale pH prostředí jsou rozhodující faktory ovlivňující průběh reakce. Aminové prekurzory především sekundární¹³ a terciární aminy^{14,15} se konvenčně nitrosatují v přítomnosti dusitanů alkalických kovů (NaNO₂) a silné minerální kyseliny ve vodném prostředí při pH nižším než 5, kde se dusitan nejprve konvertuje na nestabilní kyselinu

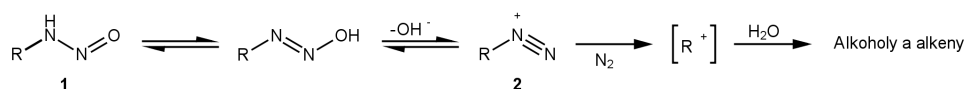


Schéma 1. Rozklad primárních *N*-nitrosoaminů (cit.^{2,3}). Nitrosaminy **1**, diazoniový kation **2**

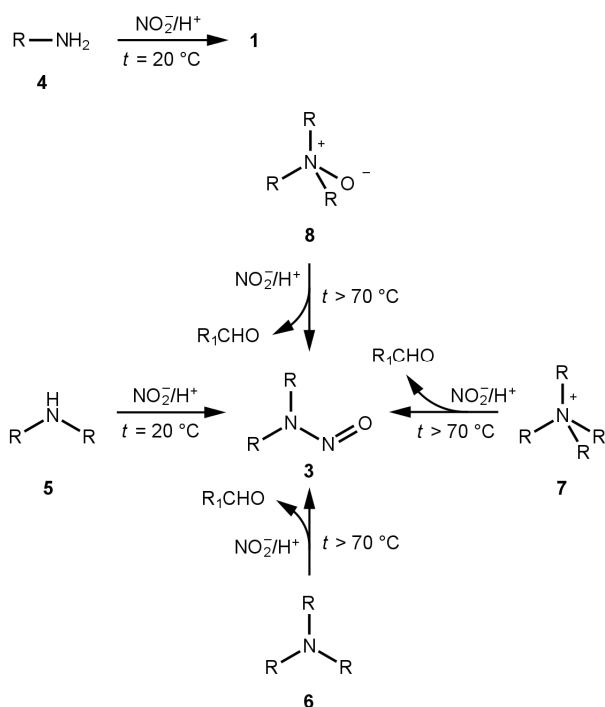


Schéma 2. Tvorba *N*-nitrosoaminů nitrosací různých dusíkatých sloučenin při konvenčních reakčních podmínkách, tj. NO_2^-/H^+ (nitrosační činidlo), pH 1,5–4,5 (cit.^{9–12}). Nitrosaminy 1 a 3, aminy 4–6, amoniové báze 7, *N*-oxidy 8

dušitou (HNO_2), která je v rovnováze s několika efektivními nitrosačními činidly, jako H_2ONO^+ , NO^+ , N_2O_3 či nitrosylhalogenidy XNO (cit.⁹). Optimální hodnota pH odpovídající nejvyšší rychlosti těchto nitrosačních reakcí se u většiny aminů uvádí v rozmezí 2,5 až 4. Dusitanový anion ani *in situ* generovaná kyselina dusitá nejsou přímé donory nitrosylové skupiny na rozdíl od H_2ONO^+ , NO^+ , esterů kyseliny dusité, nitrosylhalogenidů nebo oxidů dusíku (N_2O_3 a N_2O_4). Nitrosace sekundárních aminů probíhá významnou rychlostí dokonce i při pokojové teplotě, zatímco terciární aminy se z důvodu štěpení C–N vazby efektivně nitrosatují až při teplotách nad 70 °C, při teplotě 25 °C a pH 3,4 je nitrosace terciárních aminů oproti sekundárním aminům asi 10 000 krát pomalejší¹². Detailnější mechanistické aspekty a kinetika vzniku nitrosaminů při nízkém pH jsou předmětem celé řady publikací^{9–12}, a proto zde nebudou blíže diskutovány. Kromě toho v souvislosti s oxidací terciárních aminů je významnější nitrosace ve vodných neutrálních až alkalických roztocích^{16–21}, kde jsou silně bazické sekundární aminy účinně nitrosovány zejména N_2O_3 a N_2O_4 . Nitrosace se totiž účastní pouze neprotónované molekuly substrátu^{9,10} a aminy s $\text{p}K_a$ větší než 10 (např. diethylamin- $\text{p}K_a = 10,84$) se při nízkém pH rozsáhle protonují za vzniku odpovídajících neaktivních solí.

3. Potenciální mechanismy vzniku *N*-nitrosoaminů během oxidace terciárních aminů

Ačkoliv jsou nitrosaminy nejvíce sledované kontaminanty ve spotřebních *N*-oxidech, je jejich vznik při oxidaci terciárních aminů peroxidem vodíku bez přidaného nitrosačního činidla jen velmi málo diskutován v literatuře a z chemického hlediska není objasněn vůbec. Z tohoto důvodu jsme na základě dostupných informací o mechanismu nitrosace aminů a s ohledem na běžné reakční podmínky *N*-oxidace, tj. vodné alkalické prostředí (pH větší než 9), nastínili potenciální reakční cesty vedoucí k nitrosaminům v oxidačním procesu. Navržené vedlejší nitrosační reakce probíhající během oxidace terciárních aminů peroxidem vodíku při absenci předloženého nitrosačního činidla jsou znázorněny ve schématu 3, ve kterém není pro zjednodušení demonstrována vratnost některých reakcí, např. nitrosace sekundárních aminů.

Mono- a disubstituované *N*-nitrosoaminy se v oxidačním procesu tvoří zřejmě především rychlou reakcí nitrosačního činidla s primárními nebo sekundárními aminy, které mohou být jednak obsaženy v terciárním aminu z jeho výroby, a jednak vytvořeny v průběhu oxidace jinými vedlejšími reakcemi, např. *N*-dealkylací amin-*N*-oxidu. Velmi labilní primární nitrosaminy se budou v reakčním systému okamžitě rozkládat na různé deaminační produkty nebo působit jako potenciální zdroje N=O skupiny. Prekurzory karcinogenních nitrosaminů jsou též terciární aminy^{9,15} a *N*-oxidy^{15,22}, jejichž reakce s nitrosačními činidly vedoucí k nitrosaminům a karbonylovým sloučeninám (schéma 2), tzv. nitrosativní dealkylace, je známá řadu let. Tato reakce ale významně probíhá pouze v kyselém prostředí při pH nižším než 4 a i malým zvýšením pH se výrazně sníží reakční rychlost, která je téměř nulová již v neutrálním prostředí¹⁵. Vzhledem k tomu je konverze terciárních aminů a vznikajících aminoxidů na nitrosaminy při oxidaci vedené obvykle při pH větší než 9 velice nepravděpodobná. Další otázkou je, jakou formu má druhý stechiometrický reaktant. Do oxidačního procesu totiž nejsou přímo přidávány žádné látky mající potenciál poskytnout aminovému prekurzoru nitrosylovou skupinu, a proto předpokládáme, že se nezbytná nitrosační činidla

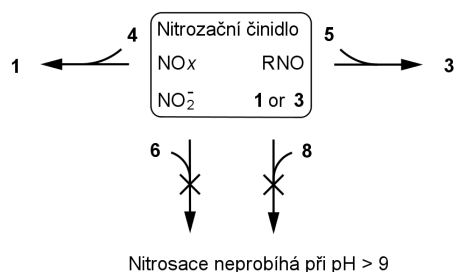


Schéma 3. Potenciální reakční cesty tvorby *N*-nitrosaminů během oxidace terciárních aminů na amin-*N*-oxidy jako důsledek nitrosace primárních a sekundárních aminů

buď tvoří *in situ* jinými vedlejšími reakcemi (oxidace primárních aminů), nebo se do systému zavádí nepřímo z okolního vzduchu (NO_x) případně společně s peroxidem vodíku. Komerční vodné roztoky peroxidu vodíku velmi často obsahují kromě stabilizátorů také inhibitory koroze většinou na bázi nitrososloučenin (NaNO_2). Při oxidaci terciárních aminů se tak může na genezi karcinogenních nitrosaminů podílet hned několik chemicky odlišných nitrosačních činidel.

3.1. Atmosférické oxidy dusíku

Oxidy dusíku (NO , NO_2 , N_2O_3 , N_2O_4) jsou běžné polutanty ovzduší generované spalovacími procesy²³ a byly již dříve pokládány za potenciální donory nitrosylové skupiny participující na tvorbě nitrosaminů během oxidativního barvení vlasů²⁴, během separace CO_2 ze spalin absorpcí do vodných roztoků aminů²⁵ a při mnoha dalších chemických výrobních procesech zahrnujících aminy (zpracování kovů, gumárenský a kožedělný průmysl, výroba aminů, pesticidů, povrchově aktivních látek, barviv atd.)²⁶. Dle Challise a Kyrtopoulos^{16–19} jsou při nitrosaci aminů ve vodném bazickém prostředí, stejně jako za jiných podmínek²⁷, velmi účinné především oxidy N_2O_3 a N_2O_4 , zatímco NO a NO_2 jsou samy o sobě jako elektrofilní nitrosační činidla téměř nereaktivní. Konkurenční hydrolyza N_2O_3 a N_2O_4 na odpovídající nereaktivní dusitan NO_2^- případně dusičnan NO_3^- je nevýznamná, reakce s aminy je totiž výrazně rychlejší. Nitrosace oxidem dusnatým probíhá významně jen v přítomnosti vzduchu²⁸ nebo katalytického množství jodu²⁹ či kovových solí³⁰. Příznivý efekt vzduchu spočívá v primární snadné oxidaci NO atmosférickým kyslíkem. Vzniklý NO_2 následně rychle reaguje s NO na N_2O_3 , nebo tvoří dimer N_2O_4 (schéma 4)³¹. N_2O_3 též existuje v rovnováze s N_2O_4 a NO (cit.²⁹).

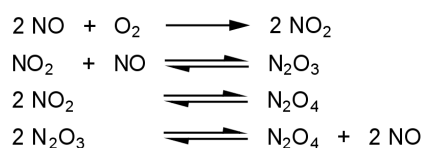


Schéma 4. Oxidace NO kyslíkem a rovnovážné reakce oxidů dusíku (cit.^{28–31})

Z mechanistického hlediska je nitrosace aminů oxidy dusíku v bazickém prostředí velmi komplexní proces, který může v závislosti na celé řadě faktorů probíhat elektrofilním i radikálovým mechanismem^{16–19}. Reaktivita N_2O_3 a N_2O_4 je Challisem^{18,19} přisuzována existenci různých aktivních molekulárních isomerů (schéma 5).

Oxid N_2O_3 se pravděpodobně účastní reakce především v podobě symetrické formy **9** (ON-O-NO , reakce C ve schématu 5). Na druhé straně N_2O_4 může reagovat s aminy v alkalických roztocích prostřednictvím jak jeho symetrické formy **10** ($\text{O}_2\text{N-NO}_2$, reakce B ve schématu 5), tak nesymetrického nitro-dusitanového isomeru **11** (ON-ONO_2 , reakce A ve schématu 5). Vzhledem k tomu vznikají někdy při nitrosaci N_2O_4 vedle nitrosaminů také nitroaminy **12** (R_2NNO_2)^{18,19,27}. Oxidy NO a NO_2 mají nepárový elektron a lze je tedy považovat za volné radikály, které mohou za důraznějších reakčních podmínek nebo v přítomnosti kovových iontů odštěpit vodíkový atom ze sekundárního aminu. Vzniklý aminradikál **13** následně reaguje s NO anebo NO_2 na odpovídající nitroso- a nitroaminy (schéma 6)^{14,15}.

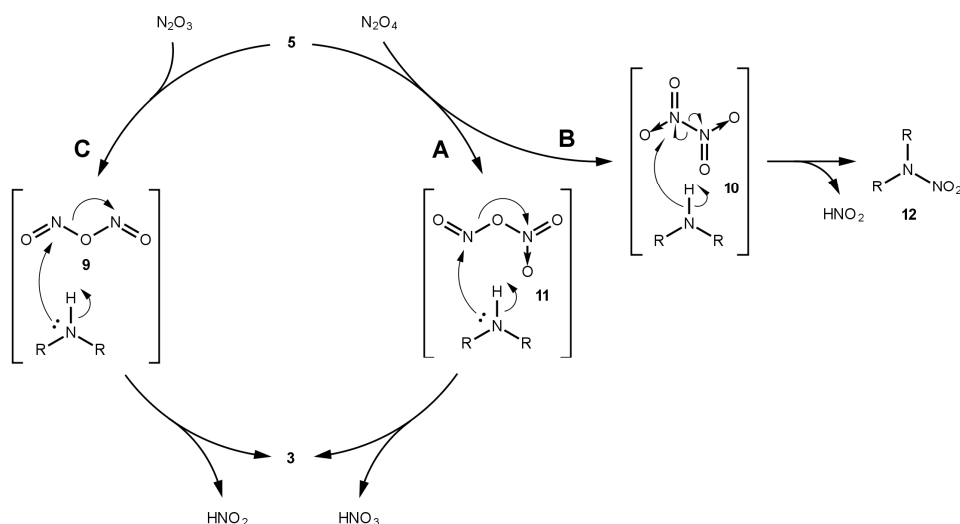


Schéma 5. Challis-Kyrtopoulosův mechanismus nitrosace sekundárních aminů N_2O_3 a N_2O_4 ve vodných alkalických roztocích (cit.^{18,19})

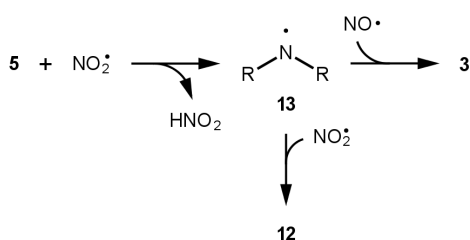


Schéma 6. Radikálový mechanismus nitrosace sekundárních aminů NO a NO₂ v alkalickém prostředí navržený Challisem a Kyrtopoulosem (cit.^{16,17})

3.2. Dusitany obsažené v peroxidu vodíku jako inhibitory koroze

Dusitany patří mezi klasická nitrosační činidla používaná výhradně v kyselém prostředí, kde se konvertují na aktivní nitrosační činidla, jako H₂ONO⁺, NO⁺ atd. Nicméně nitrosační reakce aminů s dusitany může zřejmě probíhat i za alkalických podmínek, neboť Fan³² společně se svými spolupracovníky prokázal vznik *N*-nitrosodiethanolaminu v systému triethanolamin/NaNO₂ při pH 9 až 11.

3.3. Peroxydusitany

Peroxydusitany **14** (ONOO⁻) vznikající v oxidačním systému nitrosací volného peroxidu vodíku NO/O₂, N₂O₃ nebo NO₂⁻ (schéma 7)³³. Peroxydusitany jsou stabilní v bazických roztocích a jejich alkalické roztoky jsou žluté³⁴.



Schéma 7. Tvorba *N*-nitrosoaminů z peroxydusitanů

3.4. C-Nitrosoderiváty

Tyto sloučeniny mohou být generovány v reakční směsi sekundárními oxidačními reakcemi primárních aminů a Copeho produktů, *N*-hydroxylaminů³⁵.

3.5. Nitrosaminy

Přenos NO skupiny z *N*-nitroso sloučeniny, zejména jejich primárních analogů, do jiné molekuly aminu,

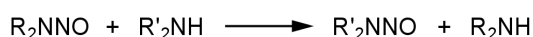


Schéma 8. Přímá transnitrosační reakce mezi *N*-nitrosoaminy a sekundárními aminy

transnitrosace (schéma 8)³⁶, může probíhat jak homolytickým tak heterolytickým mechanismem. Homolytické štěpení vazby N-NO generující •NO radikál je termodynamicky více favorizováno než heterolytické štěpení za vzniku NO⁺ kationu³⁷.

4. Závěr

Tvorba vysoce karcinogenních *N*-nitrosoaminů při oxidaci terciárních aminů peroxidem vodíku zřejmě souvisí s přítomností primárních a sekundárních aminů, které jsou buď zaváděny do reakčního systému společně s terciárním aminem jako nečistoty, nebo jsou vytvořeny přímo v procesu oxidace. Aminy pak reagují s různými nitrosačními činidly na odpovídající *N*-nitrosoaminy. S ohledem na běžné reakční podmínky oxidace, považujeme za potenciální sloučeniny poskytující nitrososkupinu hlavně oxidy dusíku, dusitany, peroxydusitany, *C*-nitrosoderiváty nebo nitrosaminy. Nicméně pro lepší pochopení řešené problematiky by měly být provedeny další mechanistické studie založené na experimentálním měření, především s ohledem na to, že tato skupina karcinogenních látek je součástí spotřebních produktů. Pro minimální obsah *N*-nitrosoaminů v koncových produktech je nutné dbát na to, aby výchozí terciální amin byl dokonale zbaven primárních a sekundárních aminů, dále aby používaný peroxid vodíku nebyl stabilizován dusitany a nakonec také chránit výchozí látky a produkty před vlivem atmosféry, kde mohou být obsaženy oxidy dusíku.

LITERATURA

- Koehler U., Seybold G., Siegel H. (BASF): Eur. Pat. Appl. 0545208 (1993).
- Barton D. H. R., Narang S. C.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1977, 1114.
- Mende P., Spiegelhalder B., Wacker C. D., Preussmann R.: Food Chem. Toxicol. 27, 469 (1989).
- Magee P. N., Barnes J. M.: Br. J. Cancer 10, 114 (1956).
- Druckrey H., Preussmann R., Ivankovic S., Schmähl D.: Z. Krebsforsch. 69, 103 (1967).
- 76/768/EEC : Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products.
- 92/768/EEC : Fifteenth Commission Directive 92/86/EEC of 21 October 1992 adapting to technical progress Annexes II, III, IV, V, VI and VII of Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products.
- Xu B. B., Chen Z. L., Qi F., Yang L.: Chin. Sci. Bull. 53, 3395 (2008).
- Douglass M. L., Kabacoff B. L., Anderson G. A., Cheng M. C.: J. Soc. Cosmet. Chem. 29, 581 (1978).
- Hughes E. D., Ingold C. K., Ridd J. H.: J. Chem. Soc.

- 1958, 58.
11. Ridd J. H.: Q. Rev., Chem. Soc. 15, 418 (1961).
 12. Mirvish S. S.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 31, 325 (1975).
 13. Hartman W. W., Roll L. J.: Org. Synth. 13, 82 (1933).
 14. Smith P. A. S., Pars H. G.: J. Org. Chem. 24, 1325 (1959).
 15. Ohshima H., Kawabata T.: Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish. 44, 77 (1978).
 16. Challis B. C., Kyrtopoulos S. A.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 877.
 17. Challis B. C., Kyrtopoulos S. A.: Br. J. Cancer 35, 693 (1977).
 18. Challis B. C., Kyrtopoulos S. A.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1978, 1296.
 19. Challis B.C., Kyrtopoulos S.A.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1979, 299.
 20. Challis B. C., Shuker D. E. G.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 315.
 21. Casado J., Castro A., Lorenzo F. M., Meijide F.: Anorg. Phys. Chem. 117, 335 (1986).
 22. Hecht S. S., Morrison J. B.: Food Chem. Toxicol. 20, 583 (1982).
 23. World health organization: Nitrogen Oxides 1997, 188.
 24. Lewis D., Mama J., Hawkes J.: Materials 6, 517 (2013).
 25. Dai N., Shah A. D., Hu L., Plewa M. J., McKague B., Mitch W. A. Environ. Sci. Technol. 46, 9793 (2012).
 26. Deutsche Forschungsgemeinschaft, v knize: *Nitrosation of volatile amines at the workplace*, (Henschler D., ed.) Vol. 1, str. 24. Wiley-VCH, Weinheim 1990.
 27. White E. H., Feldman W. R.: J. Am. Chem. Soc. 79, 5832 (1957).
 28. Lewis R. S., Tannenbaum S. R., Deen W. M.: J. Am. Chem. Soc. 117, 3933 (1995).
 29. Challis B. C., Outram J. R.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1979, 2768.
 30. Brackman W., Smit P. J.: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 84, 357 (1965).
 31. Gray P., Yoffe A. D.: Chem. Rev. 55, 1069 (1955).
 32. Fan T. Y., Morrison J., Rounbehler D. P., Ross R., Fine D. H., Miles W., Sen N. P.: Science 196, 70 (1977).
 33. Goldstein S., Czapski G.: Inorg. Chem. 35, 5935 (1996).
 34. Koppenol W. H.: Química Nova 21, 326 (1998).
 35. Gowenlock B. G., Richter-Addo G. B.: Chem. Rev. 104, 3315 (2004).
 36. Challis B. C., Osborne M. R.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 518.
 37. Cheng J.-P., Xian M., Wang K., Zhu X., Yin Z., Wang P. G.: J. Am. Chem. Soc. 120, 10266 (1998).

T. Trégner and J. Trejbal (*Department of Organic Technology, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Formation of *N*-nitrosoamines during Oxidation of Tertiary Amines by Hydrogen Peroxide**

This review deals with the mechanism of the formation of carcinogenic *N*-nitrosoamines in the production of amine oxides by the oxidation of tertiary amines with hydrogen peroxide. The crucial point is the nature of the nitrogen substrate and nitrosating species as they are not added to the process directly. As the nitrogen substrates, we consider particularly primary and secondary amines. Various structures of the nitrosating agents are discussed, for example nitrogen oxides from the ambient air, corrosion inhibitors in the hydrogen peroxide (e.g. NaNO₂) or other side nitroso compounds.