

Nukleophile Substanzen zur Entgiftung von Phosphorestern

Roland Reiner* und Klaus Rossmann

Battelle-Institut e. V., D-6000 Frankfurt/Main 90,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 31. Juli 1981. Angenommen 2. September 1981)

Nucleophilic Substances for Detoxification of Phosphorus Esters. Surface-active Compounds

A series of N-substituted hydroxylamine derivatives was synthesized as a potential substitute for calcium hypochlorite. Like calcium hypochlorite, these compounds are highly P(V)-nucleophilic with respect to toxic phosphorus esters.

Incorporating surface-active structural elements into the compounds can enhance their reactivity to phosphorus esters on the one hand (micelle catalysis); on the other hand aqueous solutions of these compounds wet polymer surfaces easily, thus ensuring that they can be well applied. The effectiveness of the compounds in the detoxification of phosphorus esters was examined using diisopropyl fluorophosphate (DFP) as a model substance.

(Keywords: Detoxification of phosphorus esters; Phosphorus ester hydrolysis; Surface active hydroxylamine derivatives)

Einleitung

Die Dekontamination (Entgiftung) von Oberflächen, die mit toxischen Phosphorestern belegt sind, geschieht heute vorzugsweise mit Calciumhypochlorit bzw. Chlorkalk in wäßriger Lösung; das Hypochlorit-Anion gehört zu den stärksten P(V)-nukleophilen Verbindungen. Nachteilig dabei sind die Aggressivität (Korrosivität) solcher Dekontaminationslösungen gegenüber Oberflächen und Material, die Reizwirkung auf Haut und Atemwege, die mangelnde Benetzung von hydrophoben Oberflächen wie Lacke, Polymere, Fasern und die geringe Haltbarkeit (der wäßrigen Lösung).

Es ist bekannt¹, daß außer dem Hypochlorit-Anion noch eine Reihe anderer Anionen stark P(V)-nukleophil sind. Im Rahmen früherer Arbeiten² auf dem Gebiet der Cholinesterase-Reaktivierung und Anti-

dot-Synthese haben wir verschiedene Hydroxylaminderivate (Aldoxime und Ketoxime) synthetisiert und die Reaktionsgeschwindigkeit mit Phosphorestern gemessen. Durch Variation der Substituenten können Hydroxylaminderivate mit niedrigem pK_s erhalten werden, welche schon im schwach Alkalischen hochreaktiv sind.

Neben hoher Reaktivität bei mildem pH-Wert sind geringe Reizwirkung und gute Benetzung — möglichst nach gutem Eindringen in oder Aufziehen auf Oberflächen — erwünscht. In der vorliegenden Arbeit werden P(V)-nukleophile Hydroxylaminderivate mit pK_s -Werten unter 10 und oberflächenaktiven Eigenschaften beschrieben, bei denen sich die P(V)-nukleophile Gruppe im hydrophilen Teil des Gesamtmoleküls befindet, die Wirksamkeit (Reaktivität) dieser Verbindungen in wäßriger Emulsion liegt — bedingt durch Mizellkatalyse³ — höher als im Bereich niedriger Konzentration (d. h. unterhalb der CMC).

Ergebnisse und Diskussion

Die im Formelschema angeführten Verbindungen können nach zwei unterschiedlichen Gesichtspunkten beurteilt werden:

1. Einteilung nach der Art des oberflächlichenaktiven Zentrums:
 - a) Anionische Tenside; darunter fallen die Verbindungen **8** und **10**.
 - b) Kationische Tenside; darunter fallen die Verbindungen **1—5**, **13**, **14** und **15**.
 - c) Nichtionische Tenside; darunter fallen die Verbindungen **6** und **7**.

Es sei angemerkt, daß unter den Reaktionsbedingungen (pH höher als pK_s) immer das Anion der nukleophilen Gruppe vorliegt und somit alle Verbindungen unter die anionischen bzw. amphoteren Tenside eingegliedert werden müßten.

2. Einteilung nach dem reaktiven Zentrum:

a) Aldoxime

Ausgehend von Pyridin-4-aldoxim konnten durch N-Alkylierung die Verbindungen **1—5** erhalten werden; durch die Einführung einer Perfluoralkylkette (**2**) konnte keine Verbesserung der tensidischen Eigenschaften (Schaumbildung, Schaumstabilität und CMC) gegenüber den Verbindungen **1**, **3**, **4** und **5** erreicht werden.

b) Ketoxime

Sowohl mit *p*-Chlormethyl-1,1,1-trifluoracetophenon als auch mit 1,1,1-Trifluor-3-bromaceton gelang die Umsetzung mit *N*-Dodecyl-*N,N*-dimethylamin. Die erhaltenen quartären Fettamin-Ketone konnten gut mit alkoholischer Hydroxylaminlösung in die entsprechenden Ketoxime überführt werden (Verbindungen **14** und **15**).

	R	X^{\ominus}
	13 $-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{NHOH} \end{array}$	Cl
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{N}^{\oplus} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{R} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	14 $-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{NOH} \end{array}-\text{CF}_3$	Br
	15 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{NOH} \end{array}-\text{CF}_3$	Cl

Aus 1(1-Hydroxy-4,7,10,13,16,19,22-hepta-oxa)tetracosyl-4-nonylbenzol (Nonylphenolpolyglycoether) und Chloressigsäureethylester konnte nach *Williamson* und anschließender Umsetzung des Esters mit Hydroxylamin die Verbindung **7** erhalten werden.

Zur Erniedrigung des pK_s der Hydroxamsäuregruppe wurden Alkylhydroxamsäuren mit α -ständigem Chloratom synthetisiert (Verbindungen **9** und **10**).

Zur Erhöhung des Angebots an reaktiven Zentren im oberflächenaktiven Molekül wurde Nitrilotriacethydroxamsäure mit Decylbromid quaternisiert. Die so erhaltene Verbindung **12** enthält im hydrophilen Teil des Moleküls drei nukleophile Gruppen.

Die Synthese der Perfluoroktanhydroxamsäure **8** gelang durch Umsetzung des entsprechenden Esters mit ethanolischer Hydroxylaminlösung.

Die Sulhydroxamsäuren **6** und **11** waren aus den entsprechenden Sulfonsäurechloriden zugänglich.

Reaktionsgeschwindigkeit der Verbindungen mit DFP

Prinzipiell boten sich zur Verfolgung der Reaktion der nukleophilen Verbindungen mit *DFP* drei verschiedene Methoden an: Gaschromatographie, Titration und ionensensitive Elektrode (siehe Abb. 1).

Dabei hat die Methode der Gaschromatographie⁴ den Nachteil, daß nichtabgebauter Phosphorester zur Analyse erst aus dem Reaktionsgemisch extrahiert werden muß. Somit kann der Reaktionsablauf nicht kontinuierlich verfolgt werden.

Die Titration des Reaktionsgemisches mit NaOH ist möglich⁵; da hierbei zwei Reaktionsschritte erfaßt werden, die unterschiedlich schnell verlaufen, ist die Ermittlung des ersten Reaktionsschrittes schwierig.

Bei der Messung mit der fluoridsensitiven Elektrode kann der nukleophile Angriff am Phosphor des *DFP* und die damit verbundene Freisetzung eines Fluoridmoleküls pro Phosphorestermolekül direkt und kontinuierlich verfolgt werden.

Die Ergebnisse bei verschiedenen *pH*-Werten sind in Tab. 1 zusammengestellt.

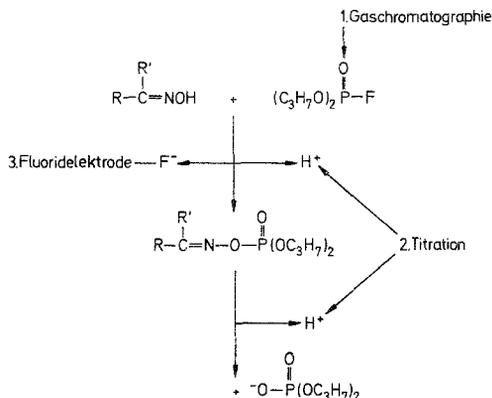


Abb. 1. Möglichkeiten zur Erfassung der Reaktionskinetik *DFP*-Nukleophil

In der Reihe der *N*-Alkylpyridinaldoxime (Verbindungen **1**–**5**) zeigte sich ein Maximum der Reaktivität gegenüber *DFP* bei einer Alkylkettenlänge zwischen C_8 und C_{12} . Dies läßt sich auf mizellkatalytische Effekte zurückführen, wie sie auch schon für andere Systeme beschrieben wurden⁶. Die kritischen Mizellbildungskonstanten (CMC) für diese Verbindungen liegen bei ca. $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l, so daß in den Reaktionsansätzen immer Mizellen vorlagen. Die Verbindungen sind in wäßrigen alkalischen Lösungen (*pH* = 8–10) stabil.

Die Einführung von Perfluoralkylketten am Stickstoff **2** zeigte in der Reaktion mit *DFP* weniger gute Resultate. Die Ketoxime **14** und **15** erbringen eine weniger hohe Reaktivität gegenüber *DFP*.

Bei den Hydroxamsäuren zeigen besonders Substitutionsprodukte der α -Chloracethydroxamsäure gute Reaktionsgeschwindigkeiten (Verbindung **12** und **13**).

Ähnlich verhält es sich mit einer aus einem kommerziellen nicht-ionischen Tensid hergestellten Hydroxamsäure **7**. Die Perfluoroktanhydroxamsäure **8** zeigte nur geringe Reaktivität gegenüber *DFP*. Die Sulfohydroxamsäuren **6** und **11** zeigten ebenfalls nur geringe Reaktivität.

Verbindungen des Typs **3** und **4** sowie **12** und **13** sind somit wegen ihrer hohen Reaktivität und ihrer Stabilität in wäßrigen Lösungen als Ersatz für Calciumhypochlorit bzw. Chlorkalk zur Dekontamination von hochtoxischen Phosphorestern geeignet.

Wie weitere Untersuchungen zeigten, eignen sich diese Verbindungen auch zur Herstellung von präventiven⁷ und therapeutischen Schutzsalben gegen hochtoxische Phosphorester und Insektizide auf Phosphoresterbasis; darüber hinaus zeigen die Verbindungen ausgeprägte bakterizide und bakteriostatische Eigenschaften.

Tabelle 1. *Kinetische Daten der oberflächenaktiven Verbindungen*

Verbindung	$t_{1/2}$ (min)	
	<i>pH</i> 8	<i>pH</i> 10
NaOCl	2,7	1,6
1	23,9	15,4
2	27,18	19,8
3	7,2	1,6
4	5,2	2,1
5	11,1	4,44
6	Keine Erhöhung über Eigenhydrolyse	
7	170,8	23,3
8	97,2	62,2
9	27,7	18,9
10	30,3	19,4
11	610,6	243,4
12	36,4	23,5
13	22,5	13,5
14	67,2	41,3
15	150,7	99,0

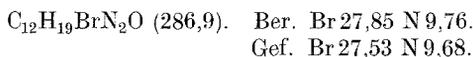
Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit dem Heiztischmikroskop Monoscop V (Sartorius) bestimmt. Zur Messung der Reaktionskinetik wurde die Elektrodenkette EA 306 F und EA 402 (Metrohm) mV-Meter pHM26 + REC 80 Servograph (Radiometer) verwendet; zur Einstellung des Fluoridgrundpotentials wurde $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Natriumfluorid in die Testlösung vorgegeben. Die Konzentration an Diisopropylfluorophosphat war $6 \cdot 10^{-3}$ mol/l, an nukleophiler Verbindung $6 \cdot 10^{-2}$ mol/l, das Gesamtvolumen der Meßlösung war 5 ml; *pH* = 8 und *pH* = 10 wurden durch Verwendung von 0,1 mol/l Boratpuffer eingestellt.

4-Hydroximinomethyl-1-hexylpyridiniumbromid (1)

12,2 g (0,1 mol) Pyridin-4-aldoxim wurden mit 21,5 g (0,13 mol) 1-Bromhexan in 100 ml trockenem Acetonitril 72 h am Rückfluß gekocht. Nach dem

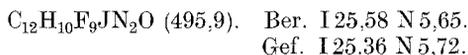
Abkühlen wurde das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit wenig kaltem Acetonitril gewaschen. Ausbeute 24,0 g, Schmp. 103—104 °C.



Nach gleicher Methode wurden dargestellt:

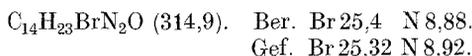
4-Hydroximinomethyl-1-1H,1H,2H,2H-perfluorhexylpyridiniumjodid (2)

Schmp. 221 °C.



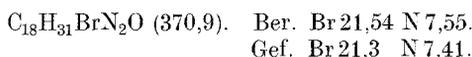
4-Hydroximinomethyl-1-oktylpyridiniumbromid (3)

Schmp. 109 °C.



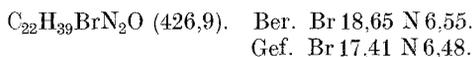
4-Hydroximinomethyl-1-dodecylpyridiniumbromid (4)

Schmp. 129—130 °C.



4-Hydroximinomethyl-1-hexadecylpyridiniumbromid (5)

Schmp. 140—145 °C.

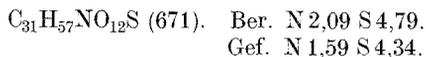


2[1-Hydroxy-4,7,10,13,16,19,22]-heptaooxatetracosyl]5-nonyl-benzol-N-hydroxy-sulfonamid (6)

Zu 115 g (0,2 mol) „Nonylphenolpolyglycoether“ wurden unter Rühren 70 g (0,6 mol) Chlorsulfonsäure bei 20—30 °C langsam zugegeben. Danach wurde mit 50 ml Chloroform verdünnt. Nachdem die HCl-Entwicklung beendet war, wurde das Produkt auf Eis gegeben und mit NaCl ausgesalzen.

$\frac{1}{3}$ des öligen Produkts wurde zusammen mit 45 g (0,6 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 200 ml Wasser gelöst und portionsweise 28 g (0,6 mol) Na_2CO_3 zugegeben. Es wurde 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Lösung wurde gefriergetrocknet und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Die anorganischen Salze wurde abfiltriert.

Nach dem Eindampfen erhielt man ein gelbliches Öl.



1-(p-Nonyl)phenyl-1,4,7,10,13,16,19,22,25-nonaooxaheptacosanhydroxamsäure (7)

2,3 g (0,1 mol) Natrium wurden in 61,5 g (0,1 mol) „Nonylphenolpolyglycoether“ bei 80—100 °C gelöst; dazu wurden 12,3 g (0,1 mol) Chloressigsäureethyl-ester gegeben. Die Temperatur wurde 24 h bei 100 °C gehalten, danach wurde

abgekühlt, in Ether aufgenommen, vom ausgefallenen NaCl abzentrifugiert und der Ether abgedampft. Der überschüssige Chloressigester wurde bei 100 °C im Hochvakuum innerhalb 3 h entfernt.

35 g (0,05 mol) der erhaltenen öligen Flüssigkeit wurden in 50 ml Ethanol gelöst und zu einer Lösung von 3,5 g (0,1 mol) Hydroxylamin-Base in 150 ml Ethanol gegeben. Es wurde 24 h am Rückfluß gekocht. Der Alkohol wurde dann bei 70 °C im Hochvakuum abgezogen. Ausbeute: 30 g.



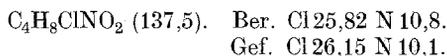
Perfluoroktanhydroxamsäure (8)

Zu 200 ml einer 0,75molaren ethanolischen Hydroxylaminlösung wurden 43 g (0,1 mol) Perfluoroktansäuremethylester gegeben. Danach wurde 5 h bei 50 °C nachgerührt. Es wurde eingeeengt und das Kristallisat abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 38 g (89%). Schmp. 88—90 °C.



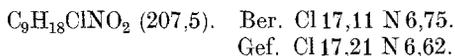
2-Chlorbutyrohydroxamsäure (9)

8 g (0,2 mol) NaOH wurden in 30 ml Wasser gelöst, auf 0 °C gekühlt und 13,9 g (0,22 mol) Hydroxylaminhydrochlorid portionsweise unter Rühren zugegeben. Anschließend wurden 14,1 g (0,1 mol) 2-Chlorbutyrylchlorid langsam zutropft. Die Lösung wurde 12 h bei 0 °C gehalten. Danach wurde auf 50 °C geheizt, nach 1 h ausgeethert, die vereinigten Etherphasen mit Na₂SO₄ getrocknet und abrotiert. Ausbeute: 5 g (36%).



2-Chlorpelargoylhydroxamsäure (10)

Aus 21 g (0,1 mol) 2-Chlorpelargoylchlorid konnten analog **9** 12 g (58%) Hydroxamsäure isoliert werden.



4-Amino-benzol-N-hydroxysulfonamid (11)

30 g (0,12 mol) *N-p*-acetamidobenzolsulfonylchlorid wurden mit Hydroxylaminhydrochlorid (analog **8**) umgesetzt. Ausbeute: 7,3 g (32%). Schmp. 193—194 °C.



N-Decyl-N,N,N-tri(N'-hydroxycarbamylmethyl)-ammoniumbromid (12)

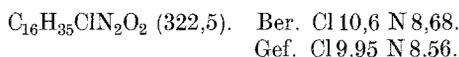
5,9 g (0,025 mol) Nitrilotriacethydroxamsäure wurden zusammen mit 5,6 g (0,025 mol) Bromdecan in 100 ml Nitromethan 2 h bei 70 °C gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4,9 g (43%).



N,N-Dimethyl-N-dodecyl-N-(N'-hydroxycarbamylmethyl)-ammoniumchlorid (13)

2,2 g (0,01 mol) *N*-Dodecyl-*N,N*-dimethylamin wurden in 15 ml Nitromethan mit 1,1 g (0,01 mol) Chloracethydroxamsäure versetzt und 45 min bei

80—90 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und das Kristallisat mit Essigester gewaschen. Ausbeute: 2,5 g (78%).



N-(1,1,1-Trifluor-2-*N*-hydroximinopropyl)-*N,N*-dimethyl-*N*-dodecylammoniumbromid (**14**)

0,01 mol *N*-Dodecyl-*N,N*-dimethylamin wurden in 5 ml Nitromethan mit 0,01 mol 1,1,1-Trifluor-3-bromaceton (nach ⁹) versetzt und 10 min bei 80—90 °C gehalten. Das nach dem Abkühlen angefallene Produkte wurde abgesaugt und mit wenig Nitromethan gewaschen. Das getrocknete Produkt wurde mit 100 ml einer 0,1molaren alkoholischen Hydroxylaminlösung versetzt und 2 h am Rückfluß gekocht. Es wurde danach eingedampft und der Rückstand mit kaltem Ether gewaschen.



Nach der gleichen Methode wurde hergestellt:

4-(1,1,1-Trifluor-2-*N*-hydroximino)ethylbenzyl-*N,N*-dimethyl-dodecylammoniumchlorid (**15**)



Literatur

- ¹ Kirby A. J., Warren S. G., The Organic Chemistry of Phosphorus. Amsterdam: Elsevier. 1967.
- ² Reiner R., Scherer A., Schmidt M., Zimmer G., Arch. Pharmaz. **304**, 660 (1971).
- ³ Epstein J., Kaminski J. J., Bodor N., Enever R., Sowa J., Higuchi T., Org. Chem. **43**, 2816 (1978).
- ⁴ Okonek S., Arch. Toxikol. **29**, 255 (1972).
- ⁵ Reiner R., Scherer A., Arzneim.-Forsch. **23**, 1041 (1973).
- ⁶ Fender J. A., Fender E. J., Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems. New York-London: Academic Press. 1975.
- ⁷ van Hooidek C., Reiner R., Rossmann K., in Vorbereitung.
- ⁸ Lilly Eli u. Co (Erf. Kharasch M. S., Reinmuth O., A.P. 2 097 415 (1937); Chem. Abstr. **32 P**, 1407 (1937).
- ⁹ Cherbuliez E., Weber G., Rabinowik J., Helv. Chim. Acta **48**, 1424 (1965).