

Amínoksidy, ich chemické a biologické vlastnosti

J. ŠUBÍK, V. ŠUBÍKOVÁ

1. Úvod

Amínoksidy sú oxidačné produkty terciárnych amínov, obsahujúce silne polarizovanú N—O väzbu. Ako nová skupina chemických zlúčenín boli objavené iba koncom minulého storočia (1). Môžu mať rôznu štruktúru. Môžu byť aromatické, heterocyklické, alicyklické, alifatické a podobne (2, 3).

Amínoksidy sa vyskytujú v mikroorganizmoch, rastlinách i v živočíchoch. Popri farmakologicky aktívnych amínoksidoch prirodzeného pôvodu sa mnohé iné pripravili synteticky (2, 3, 4).

Intenzívnejší záujem o amínoksidy nastal až po druhej svetovej vojne. Dôvodov bolo niekoľko. Napriek ich prirodzenému výskytu v tele rastlín a živočíchov metabolizmus a funkcia týchto látok bola neznáma. Amínoksidy sa našli ako intermediáty metabolizmu viacerých liečiv. V niektorých prípadoch aktivita amínoksidov bola vyššia ako u im odpovedajúcich terciárnych amínov. Medzi amínoksidmi sa našli látky zaraditeľné k alkaloidom, chemoterapeutikám, antibiotikám, psychotropným liečivám, karcinogénnym alebo karcinostatickým látkam (3, 5). Popri farmakologických a toxikologických vlastnostiach majú mnohé amínoksidy aj výraznú antimikróbnu aktivitu. Niektoré boli zavedené i do praxe, iné podnietili prípravu ďalších derivátov, najmä zo skupiny aromatických amínoksidov (3).

V referáte podávame prehľad o metódach chemickej prípravy amínoksidov spolu s ich fyzikálno-chemickými a biologickými vlastnosťami. Záver prehľadu je venovaný antimikróbnej aktivite, spôsobu účinku a toxicite niektorých derivátov povrchovo aktívnych *N*-alkyl amínoksidov.

2. Chemická príprava amínoksidov

Amínoksidy možno pripraviť z nasledovných spôsobov (6):

1. Alkyláciou hydroxylamínu alkyljodidmi.

2. Oxidáciou terciárnych amínov.

Alkylácia hydroxylamínu alkyljodidmi patrí medzi jednoznačné laboratórne

postupy prípravy amínoxidov. Alkyljodidy reagujú s hydroxylamínom za vzniku *N*-dialkylhydroxylamínu, ktorý po izolácii a opätovnej alkylácii dáva trialkylhydroxylamónium jodid. Jeho úplná konverzia na amínoxid sa dosiahne v alkalickom prostredí účinkom líhu (1, 6).

K laboratórne i priemyselne významným postupom prípravy amínoxidov patrí oxidácia terciárnych amínov. Ako oxidačné činidlá sa používajú: 1. peroxid vodíka, 2. ozón, 3. peroxy kyseliny, 4. organické hydroperoxy.

Príprava amínoxidov oxidáciou terciárnych amínov peroxidom vodíka patrí ku klasickým, avšak ekonomicky zatiaľ k najvýhodnejším postupom. Mechanizmus reakcie prebieha cez amónium peroxidy, ktoré sa už pri teplotách okolo 50 °C spontánne rozkladajú na amínoxid a vodu (7, 8). Pri tomto postupe terciárny amín rozpustený vo vode, metanole alebo inom vhodnom rozpúšťadle sa nechá zreagovať za teploty 60 až 70 °C s miernym prebytkom peroxidu vodíka. Reakčná zmes sa nechá doreagovať pri teplote 70–75 °C, prebytočný peroxid sa odstráni napr. platinovou čerňou a vytvorený amínoxid sa vo výťažku viac ako 90 % izoluje (9). K oxidácii terciárnych amínov sa používa peroxid vodíka o rôznej koncentrácii (10), najvýhodnejšie ako 30–35 % vodný roztok (11, 12). Z dôvodov zníženej stability peroxidu vodíka v prítomnosti niektorých kovov (železo, meď, nikel, mangán, chróm) (13) reakčná zmes obsahuje chelatačné činidlá a celá príprava amínoxidov sa uskutočňuje v zariadeniach, vyrobených za použitia konštrukčných materiálov na báze špeciálnej nehrdzavejúcej ocele, zliatin hliníka alebo najvhodnejšie, skla (14, 15).

Druhou oxidačnou metódou prípravy amínoxidov je oxidácia terciárnych amínov ozónom. Ozón z ozonizátora sa prepúšťa až do ukončenia reakcie cez zriedený roztok terciárneho amínu za katalytického účinku chloridu hlinitého, chloridu boritého, fluoridu boritého, kyseliny octovej alebo kyseliny trichlór-octovej. Výťažky reakcie sa pohybujú okolo 70 % (16, 17).

Iným spôsobom je oxidácia terciárnych amínov peroxykyselinami v organických rozpúšťadlách. Ako oxidačné činidlá sa používajú kyseliny peroxy-octová, peroxy-mravčia, peroxy-benzoová alebo kyselina persírová (18).

Jednou z najnovších metód je oxidácia terciárnych amínov organickými hydroperoxidmi (etylbenzénhydroperoxid, kumén-hydroperoxid, terciárny butylhydroperoxid) za katalytického účinku solí, kovov V. B a VI. B skupiny Mendelejevovej periodickej sústavy prvkov, s výhodným použitím solí vanádu (VCl_2) (19, 20).

3. Fyzikálne a chemické vlastnosti amínoxidov

Amínoxidy sú neionogénne zlúčeniny, obsahujúce silne polarizovanú väzbu medzi dusíkom a kyslíkom. N—O väzba vzniká tak, že dusík poskytuje svoj voľný elektrónový pár kyslíku za vzniku semipolárnej alebo koordinačnej väzby. Vyššia elektrónová hustota na kyslíku spôsobuje, že väzba N—O má vysoký dipólový moment, ktorý je väčší ako u väzby P—O, S—O alebo P—S. Vypočítaná hodnota dipólového momentu je 4,38 D (3, 4). V skutočnosti sa však namerali hodnoty vyššie, 5,04 D pre trimetylámínoxid v dioxane (21) alebo 4,85 pre 1-metylpiperidín-N-oxid tiež v dioxane (22).

Prítomnosť polarizovanej N—O väzby významne ovplyvňuje fyzikálne,

ako aj chemické vlastnosti amínoxidov. Amínoxidy sú polárne zlúčeniny s pomerne vysokým bodom topenia. Sú veľmi málo prchavé, mierne rozpustné v lipidických rozpúšťadlách a dobre rozpustné vo vode, s tendenciou tvoriť hydráty. Sú vysoko hygroskopické, pričom táto vlastnosť klesá so vzrastajúcou dĺžkou uhlíkového reťazca postranného alkylu. Amínoxidy sú menej bázičné ako im odpovedajúce terciárne amíny. Hodnota pK_A trimetylamínoxidu je 4,65, zatiaľčo pK_A trimetylamínu je podstatne vyššia 9,74 (23). V závislosti na pH amínoxidy vo vodných roztokoch vykazujú neionogénne alebo kationidné vlastnosti. V neutrálnom alebo alkalickom prostredí sa amínoxidy vyskytujú prevažne vo forme neionizovaných hydrátov, v kyslom prostredí v protonovanej forme (24).

Amínoxidy, obsahujúce dostatočne dlhý postranný hydrofóbny alkyl (C_8 — C_{20}), majú povrchovo aktívne vlastnosti a zaraďujú sa k neiónovým tenzidom (24, 25). Ich vodné roztoky v závislosti na koncentrácii vykazujú zlom vo fyzikálnych vlastnostiach. Keď malé množstvo rozpustných amfifilov pridáme do vody, časť z nich sa rozpustí vo forme monomérov a časť vytvorí monovrstvu na rozhraní fáz voda-vzduch. Molekuly monovrstvy sú v rovnováhe s prebytkom monomérov v roztoku, a každému chemickému potenciálu, resp. koncentrácii monoméru zodpovedá charakteristické povrchové napätie. Ak koncentrácia monomérov dosiahne kritickú hodnotu, tzv. kritickú micelárnu koncentráciu, molekuly pridaných amfifilov sa začínajú agregovať do micel s hydrofóbnym vnútorným prostredím. Micely sú definované ako termodynamicky stabilné koloidné agregáty, tvorené spontánne nad kritickú micelárnu koncentráciu pri teplote nad tzv. kritickú micelárnu teplotu (26). So zvyšujúcou sa aciditou roztokov kritická micelárna koncentrácia neiónových tenzidov vzrastá, a naopak, v prítomnosti rastúcich koncentrácií elektrolytov (24, 25).

Väčšina amínoxidov, s výnimkou aromatických amínoxidov (3), v neprítomnosti rozpúšťadiel podlieha rozkladu pri teplotách 80—200 °C (28, 29, 30). Tepelným rozkladom N, N-dimetyldodecylamínoxidu pri 80—100 °C vzniká 1-dodecén a dimetylhydroxylamín (31). Amínoxidy podliehajú tepelnému rozkladu aj za prítomnosti silných kyselín, za výslednej tvorby sekundárneho amínu a aldehydu (32).

Väzba medzi dvoma elektronegatívnymi atómami (N—O) je pomerne nestála a je jednou z faktorov určujúcich chemické vlastnosti amínoxidov. Použitím miernych redukčných činidiel sa amínoxidy ľahko redukujú na terciárne amíny (33, 34). Adícia alkylhalogenidu na amínoxid cez hydroxy zlúčeniny tvorí nakoniec aldehyd a terciárny amín (3). V bezvodom prostredí amínoxidy sú schopné tvoriť adukty s SO_2 (35), BF_3 , PCl_3 a SiF_4 (36). Pri nižšej teplote tvoria relatívne stabilné adukty aj s peroxidom vodíka (37). Z vodných roztokov možno amínoxidy oddeliť a čistiť ako stabilné adukty s močovinou (38). V prítomnosti železnatých solí vodné roztoky alifatických a nearomatických amínoxidov prechádzajú na sekundárny amín a aldehyd (39, 40).

Vlastnosti aromatických amínoxidov sú ovplyvnené okrem N-oxidovej skupiny aj prítomnosťou π -elektrónov v aromatickom kruhu. Kyslíkový atóm v aromatických amínoxidoch je bázičný a môže sa podrobiť adícii, napr.: s protónom, iónmi kovov, alkylhalogenidmi, alkylsulfonátmi alebo acylhalogenidmi za tvorby komplexných zlúčenín (3). Aromatické amínoxidy tvoria 1,3 dipól s meténom susediacim s dusíkom v heterocykle, v dôsledku čoho sa

môže uskutočniť 1,3 dipolárna cyklická adícia zlúčeninami s nenасыtenou väzbou (41). Heterocyklus sa tým stáva nestabilný, rozloží sa a v polohe alfa nastáva nukleofilná substitúcia za vzniku alfa-amínoderivátu heterocyklu.

Aromatické amín oxidy tvoria so silnými kyselinami stabilné soli. Sú zväčša kryštalické a využívajú sa k čisteniu a charakterizácii aromatických amín oxidov (3). Aromatické amín oxidy sú schopné tvoriť intermolekulárne aj intramolekulárne vodíkové väzby (42, 43). V etanolickej prostredí s halogénvodíkmi dávajú normálne soli, hydrohalogenidy, zatiaľ čo v prostredí bezvodého benzénu tvoria abnormálne soli, zložené z jednej molekuly halogénvodíka a z dvoch molekúl *N*-oxidov (43).

Voľný elektrónový pár kyslíkového atómu *N*-oxid skupiny je schopný tvoriť koordinačnú väzbu s kovovými iónmi za vzniku komplexnej soli (43, 44).

Aromatické amín oxidy adíciou s alkylhalogenidom, dialkylsulfátom alebo alkylsulfátom dávajú menej stabilné alkoxiamóniové soli, ktoré sa zahrievaním v alkalickom prostredí rozložia na aldehyd a terciárny amín (3).

4. Biologické vlastnosti amín oxidov

Medzi amín oxidmi môžeme nájsť zlúčeniny s rôznymi antimikrobiálnymi, biochemickými a farmakologickými vlastnosťami (2, 3, 5, 45).

Prvou látkou so značnou antimikrobiálnou aktivitou bol jodínin, derivát dihydroxyfenazín-*N,N*-dioxidu, izolovaný z *Chromobacterium iodinum* v roku 1938 (46). Tento objav sa stal podnetom pre ďalšie štúdium amín oxidov, ktorého cieľom bolo nájsť ďalšie zlúčeniny s ešte lepšími antimikrobiálnymi vlastnosťami. O niečo neskôr, v roku 1943 bola objavená kyselina aspergillová, derivát 2-hydroxypyrazín-1-oxidu, ako antibiotikum, produkované vláknitou hubou *Aspergillus flavus* (47). Kyselina aspergillová má silný inhibičný efekt na rast grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií, ale jej toxicita je tak veľká, že sa nedala použiť na terapeutické účely. Objavenie tejto látky otvorilo však cestu pre syntézu štruktúrne podobných antibakteriálnych látok, pre ktoré sa stala modelom. Z rôznych druhov húb sa izolovali antibiotiká s podobnou štruktúrou, odvodenou od cyklickej hydroxámovej kyseliny. Pre biologickú aktivitu látok štruktúrne podobných kyseline aspergillovej (2-hydroxy-3,6-diizobutylpyrazín-1-oxid alebo 1-hydroxy-3,6-diizobutyl-2-pyrazón) (48, 49, 50) sa zdá byť esenciálnou zložkou skupina kyseliny hydroxámovej alebo alfa-hydroxy-*N*-oxid. Dokonca aj samotná kyselina hydroxámová vykazuje antimikrobiálnu aktivitu (49). Medzi derivátmi cyklickej hydroxámovej kyseliny so silnou antibakteriálnou aktivitou možno nájsť aj deriváty 2-hydroxypyrazón-1-oxidu (51, 52) a 2-merkaptopyridín-1-oxidu (53).

Antimikrobiálna aktivita jodíninu bola značne antagonizovaná derivátmi antrachinónu alebo naftochinónu. Podobnosť v štruktúre a polarite týchto látok ukazuje na kompetíciu pre receptor. Na základe tohto poznatku bol syntetizovaný chinoxalín a jeho *N, N*-dioxid deriváty, ktoré sa ukázali byť silnými inhibítormi rastu mikroorganizmov (54). Značnú antimikrobiálnu aktivitu proti gramnegatívnym baktériám vykazoval aj 2,3-dimetylchinoxalín-*N,N*-dioxid. Jeho aktivita *in vitro* je oveľa slabšia ako *in vivo* pri testovaní na vyšších organizmoch. To poukazuje na možnosť premeny týchto zlúčenín v organizme na aktívny metabolit. Ako účinná látka bol takto izolovaný

2-hydroxymetyl-3-metylchinoxalín-*N,N*-dioxid (55). Z kultúry *Streptomyces thioluteus* bol izolovaný 1,6-dihydroxyfenazín, ktorý je aktívny najmä proti fytopatogénnym hubám a kvasinkám (56).

Ochiai (3) uvádza niekoľko z antibakteriálne účinných *N*-oxidov, ktoré našli uplatnenie aj v praxi. Je to predovšetkým 2-merkaptopyridín-1-oxid a jeho deriváty, ktoré sa používajú ako pesticídy, fungicídy a konzervanciá. V terapii povrchových mykóz a ako aktívne antiinfekčné látky sa používajú 2-merkaptochinolín-1-oxid a jeho deriváty, ktoré vznikli substitúciou vodíka v merkaptoskupine *N*-heterocyklom.

Pri štúdiu derivátov pyridín a chinolín-1-oxidu substituovaných s hydroxy-, alkoxy-, amino-, nitro-, halogénmerkpto- a aryltio-skupinou sa zistilo, že rast mikroorganizmov inhiboval len 4-nitro derivát (57). 4-nitrochinolín-1-oxid sa stal v mnohých prácach modelom pre štúdium biologických vlastností. Má silnú antifungálnu a bakteriostatickú aktivitu. Jeho antifungálna aktivita však značne klesla po pridaní zlúčenín, obsahujúcich SH skupinu (58). Mechanizmus účinku 4-nitrochinolín-1-oxidu môže takto spočívať v substitúcii SH skupiny látok živého organizmu s nitro-skupinou účinnej látky v polohe 4 za uvoľnenia kyseliny dusitej (59). Pravdepodobne týmto mechanizmom indukuje 4-nitrochinolín-1-oxid aj vznik respiračne deficitných mutantov u kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae* (60, 61). Zistilo sa tiež, že 4-nitrochinolín-1-oxid v prítomnosti mikroorganizmov sa najprv mení na 4-(hydroxyamino)-chinolín-1-oxid, ktorý sa potom redukuje cez 4-aminochinolín-1-oxid na 4-aminochinolín (62, 63). Mutagénnu aktivitu majú aj ďalšie deriváty chinolín-oxidu ako napr. 4-nitrochinaldín-1-oxid alebo 4-hydroxyaminochinolín-1-oxid (64, 65).

Pri ďalšom štúdiu biologických vlastností 4-nitrochinolín-1-oxidu sa pozorovalo, že táto zlúčenina má aj silnú karcinogénnu aktivitu a v súčasnosti sa preto používa ako modelový karcinogén. Lokalizácia tumoru vyvolaného podkožnou injekciou 4-nitrochinolín-1-oxidu závisí od použitého vehikula (66). Povrchovou aplikáciou (vtretím do kože) sa tumor nevyvolal (66, 67). Pri výskume vzťahu medzi karcinogénnym efektom a chemickou štruktúrou 4-nitrochinolín-1-oxidu sa zistilo, že pre karcinogénnu aktivitu *N*-oxidov je nepostrádateľná prítomnosť nitro-skupiny v polohe 4 (68). Táto skutočnosť poukazuje na to, že reakcia medzi nitro a SH skupinami *in vivo* by mohla byť príčinou karcinogénnej účinnosti 4-nitrochinolín-1-oxidu.

Vo veľmi malých koncentráciách 4-nitrochinolín-1-oxidu (0,002 %) a jeho 2-alkyl derivátov sa pozorovala aj karcinostatická aktivita (69). Z testovaných látok karcinostatickú aktivitu má fenazín-*N,N*-oxid, ktorý bol účinný proti Erlichovmu ascitickému karcinómu u myši pri intraperitoneálnej aplikácii. Podobne protinádorovú aktivitu u hlodavcov mal aj 3-metoxi-6-metylpyridazín-1-oxid (70).

Z antimikróbných látok významné postavenie majú aj alkyl deriváty 4-hydroxychinolín-*N*-oxidu, ktoré interferujú s cytochrómovým systémom eukaryotických a prokaryotických buniek. Pri experimentoch 2-alkylderivátmi 4-hydroxychinolín-1-oxidu sa ukázalo, že inhibičný účinok je závislý na dĺžke alkylu a prítomnosti *N*-oxid skupiny, ktorá je esenciálna pre ich aktivitu (71).

Medzi *N*-oxidmi nájdeme aj látky s najrôznejšími farmakologickými účinkami (5). 2-metylamino-7-chlór-5-fenyl-3H benzo(c)-(1,4)diazepin-4-oxid má sedatívny, antikonvulzívny a myorelaxačný účinok (72). Pre svoje výhodné

terapeutické vlastnosti 3- a 4-aldoxim-deriváty pyridín-1-oxidu sa používajú ako trankvilizéry, antikonvulzíva, myorelaxanciá, analgetiká a antipyretiká (73, 74). Niektoré ďalšie amínoksidy sa vyznačujú diuretickým účinkom (75). V súčasnosti je známych už viac než 20 liečiv (medzi inými promazín, chlór-promazín, imipramín, morfín a pod.), ktoré sa v živočíšnych tkanivách metabolizujú na amínoksidy (5). Môže to súvisieť s ich nižšou toxicitou, lepšou rozpustnosťou vo vode a zvýšeným vylučovaním z tela.

5. Antimikróbne účinné, povrchovo aktívne N-alkyl amínoksidy

Ako sme v predchádzajúcich častiach uviedli, medzi amínoksidmi možno nájsť zlúčeniny s rôznymi fyzikálno-chemickými alebo biologickými vlastnosťami. V poslednom čase sa intenzívna pozornosť venovala aj N-alkyl amínoksidom s hydrofóbnym postranným reťazcom, ktoré majú dobré povrchovo aktívne a solubilizačné vlastnosti (76, 77). Významná je aj ich antimikróbna aktivita (78), biodegradabilita (79) a pomerne nízka toxicita (80).

Pri štúdiu antimikróbnej aktivity N-alkyl derivátov (C_2 — C_{18}) nasýtených heterocyklických amínoksidov odvodených od pyrrolidínu, piperidínu, perhydro-azepínu a morfolínu sa za modelovú zlúčeninu vybral 4-dodecylmorfolín-N-oxid (90).

Štúdiom vplyvu tohto amínoksidu na diferenciáciu a rast baktérií zo spórového inokula sa zistilo, že 4-dodecylmorfolín-N-oxid v závislosti od použitej koncentrácie inhiboval klíčenie a postgerminálny vývoj spór *Bacillus cereus*. Účinok amínoksidu bol pre vegetatívne bunky letálny. Nevyklíčené spóry v prítomnosti amínoksidu svoju životaschopnosť nestrácali.

Podobne ako rast baktérií, aj rast vláknitých húb bol inhibovaný amínoksidom. Najcitlivejšie na inhibičný účinok boli *Botrytis cinerea* a *Paecilomyces varioti*. Spóry plesní v prítomnosti amínoksidu neboli schopné klíčiť a ich životaschopnosť klesala s rastúcim časom ich interakcie s amínoksidom.

Spôsob účinku amínoksidu sa podrobnejšie študoval na kvasinke *S. cerevisiae*, ktorej biochemické vlastnosti sú dobre známe. Zistilo sa, že amínoksid inhibuje rast buniek kvasiniek v tekutom médiu už v pomerne nízkych koncentráciách. Účinok amínoksidu bol letálny. Za prítomnosti rast inhibujúcich koncentrácií amínoksid úplne inhiboval anaeróbnú glykolýzu buniek, pričom však na reakčnú rýchlosť mnohých glykolytických enzýmov, testovaných za podmienok *in vitro* bol bez efektu.

Za prítomnosti amínoksidu bunky kvasiniek neboli schopné oxidovať glukózu. Aj izolované mitochondrie po interakcii s amínoksidom stratili schopnosť oxidovať jantaran, citrátát, ako aj TMPF + askorbát. Za týchto podmienok ich ATP-ázová aktivita bola silne inhibovaná.

Bunky kvasiniek po pridaní amínoksidu rýchlo strácali intracelulárny draslík. Po dlhšej inkubácii s amínoksidom bolo možno pozorovať i uvoľňovanie bunkového materiálu, absorbujúce v UV oblasti do okolitého média, čo poukazuje na rozsiahlosť poškodenia bunkových štruktúr.

Dezorganizácia membránových štruktúr sa pod vplyvom amínoksidu výraznejšie prejavila za prítomnosti protoplastov kvasiniek inkubovaných v osmoticky stabilizovaných médiach. Rýchlosť i rozsah ich lýzy záviseli od koncentrácie amínoksidu, času a teploty okolitého prostredia. S rastúcou

teplotou cytolytická aktivita amínoxidu vzrastala a jej priebeh v závislosti od teploty (Arrhéniové krivky) vykazoval diskontinuitu pri 16—20 °C.

Na základe získaných výsledkov biochemickej analýzy vplyvu amínoxidu na metabolizmus *S. cerevisiae* možno vysloviť záver, podľa ktorého dezorganizácia membránových štruktúr po interakcii mikroorganizmov s amínoxidmi je primárne zodpovedná za ich antimikróbnu aktivitu (90).

Tento záver podporuje i štúdium vzájomného vzťahu štruktúry a antimikróbnej aktivity amínoxidov, ktoré navyše podáva cenné informácie aj o vplyve jednotlivých substituentov študovaných amínoxidov na ich biologické vlastnosti. V priebehu výskumu sa zistilo, že v homológnej sérii 4-alkylmorfolín-N-oxidov, obsahujúcich alkylový postranný reťazec o rozličnej dĺžke (C_2 , $C_4 \dots C_{16}$, C_{18}), antimikróbna i cytolytická aktivita vzrastali s rastúcou dĺžkou alkylu. Výrazný zlom v aktivite tejto série derivátov sa pozoroval v okolí alkylu obsahujúceho 10 atómov uhlíka. Optimum aktivity sa nameralo pre 4-hexadecylmorfolín-N-oxid.

Kým zmena dĺžky alkylu výrazne vplývala na biologickú aktivitu študovaných amínoxidov, zmena štruktúry heterocyklického kruhu sa už tak výrazne neprejavovala. V sérii študovaných amínoxidov obsahujúcich rovnaký alkyl (C_{12}), antimikróbna a cytolytická aktivita mierne vzrastali v poradí: 4-dodecylmorfolín-N-oxid, 1-dodecylpyrolidín-N-oxid, 1-dodecylpiperidín-N-oxid a 1-dodecylperhydroazepin-N-oxid (90).

Tieto výsledky jednoznačne dokazujú, že biologická aktivita testovaných amínoxidov závisí prevažne od dĺžky reťazca postranného alkylu, pričom ju iba mierne ovplyvňujú iné substituenty polarizovanej N—O skupiny.

V súlade s týmto záverom sú aj nedávne výsledky, týkajúce sa hemolytickej aktivity študovaných amínoxidov. Zistilo sa, že rýchlosť a rozsah hemolýzy ľudských erytrocytov študovaný s 4-alkylmorfolín-N-oxidmi obsahujúcich rôzne dlhý uhlíkový reťazec, vzrastali s koncentráciou amínoxidu, teplotou a dĺžkou homológneho alkylu. Maximum hemolytickej aktivity sa pozorovalo u amínoxidov s postranným alkylovým reťazcom, obsahujúcich 16 atómov uhlíka. Pri rovnakom alkyle (C_{12}) hemolytická aktivita klesala v poradí heterocyklov: perhydroazepín, piperidín, pyrolidín a morfolín (91).

Študované amínoxidy, ktorých biocídny efekt podmieňuje ich interakcia s biologickými membránami, majú veľa významných vlastností. Sú rozpustné vo vode a polárnych organických rozpúšťadlách. Sú povrchovo aktívne. V koncentráciách rádovo 10^{-2} až $10^{-3}M$ znižujú povrchové napätie vody približne o 50 % (76, 77). Nad hodnoty kritických mycelárnych koncentrácií majú aj dobré solubilizačné vlastnosti (76), čo môže byť výhodné pri ich použití v sanitačných systémoch, pri disperzii hydrofóbných látok, resp. pigmentov v kozmetike a pod.

Dnes z aspektu zvýšeného záujmu o ochranu životného prostredia sa významnou vlastnosťou N-alkyl amínoxidov javí aj ich biodegradabilita. Mikroorganizmy majú jedinečnú schopnosť meniť organické látky, vrátane povrchovo aktívnych, na nové bunkové materiály a súčasne využívať ich chemickú energiu (79). Molekula N-alkyl amínoxidov môže byť metabolizovateľná mechanizmami beta-oxidácie, metylovej oxidácie alebo aromatickej oxidácie (79). Pri beta-oxidácii, ktorá je najdôležitejším procesom, sa v lineárnom reťazci súčasne oxidujú dva uhlíkové atómy. Vetvenie v reťazci prerušuje degradáciu. Pri metylovej oxidácii je atakovaná terminálna metylová skupina. Pri bio-

degradabilite amínoxidov možno hľadať analógiu s biodegradáciou kvartérnych amóniových zlúčenín (81, 82, 83, 84).

Nasýtené acyklické i heterocyklické amín oxidy patria do skupiny stredne toxických a stredne dráždivých látok. Ich toxicita je oveľa nižšia ako toxicita odpovedajúcich terciárnych amínov (80, 85). Namerané hodnoty LD₅₀ pri podaní per os sa pohybujú okolo hodnôt 1 g/kg, resp. sú vyššie; v 0,5 % koncentráciách sú prakticky nedráždivé (80, 86). V homologickom rade N-alkyl amínoxidov s rastom hydrofóbného postranného refazca sa zvyšuje ich toxicita. Z toxikologického hľadiska najvýhodnejším heterocyklom je morfolín (80, 87).

Do skupiny povrchovo aktívnych, antimikróbne účinných N-alkyl amínoxidov patrí aj N,N-dimetyl-1-metyldodecylamín oxid (88). Vzhľadom na významné vlastnosti ako široké spektrum antimikróbnej aktivity, vysokú dezinfekčnú účinnosť, nízku toxicitu, známy spôsob účinku, biodegradabilitu, nekorozívnosť, povrchovú aktivitu, rozpustnosť vo vode i nevodných rozpúšťadlách ako aj kompatibilitu s tenzidmi bol tento amín oxid nedávno navrhnutý k príprave nových, vysokoúčinných preparátov pre sanitáciu a dezinfekciu, použiteľných i v náročných podmienkach potravinárskeho priemyslu (89).

Súhrn

Práca podáva prehľad o chemických a biologických vlastnostiach amínoxidov. Dôraz sa kladie na spôsoby ich chemickej prípravy, fyzikálno-chemické vlastnosti a antimikrobiálnu aktivitu amínoxidov.

Literatúra

1. DUNSTAN, W. R. — GOULDING, E.: J. Chem. Soc. 75, 1899, s. 792.
2. CULVENOR, C. C. J.: Rev. Pure Appl. Chem. 3, 1953, s. 83.
3. OCHIAI, E.: Aromatic amine oxides. Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1967.
4. LINDNER, K.: Tenside I, 1, 1964, s. 112.
5. BICKEL, M. H.: Pharmacol. Rev., 21, 1969, s. 325.
6. WEYL, T. — HOUBEN, J.: Methoden der organischen Chemie, G. Tieme, Stuttgart 1958.
7. WIELAND, H.: Ber., 54, 1921, s. 2368.
8. OSWALD, A. A. — GUERTIN, D. L.: J. Org. Chem., 28, 1963, s. 654.
9. COPE, A. C. — TOWLE, P. H.: J. Amer. Chem. Soc., 71, 1949, s. 3423.
10. U. S. Patent 3 270 060 (1966).
11. LAKE, D. B. — HOH, G. L. K.: J. Amer. Oil Chemist's Soc., 40, 1963, s. 628.
12. HOH, G. L. K. — BARLOW, D. O. — CHADWICK, A. F. — LAKE, D. B. — SHEERAN, S. K.: J. Amer. Oil Chemist's Soc., 40, 1963, s. 268.
13. KRAUSE, A. — WOLSKY, W.: Roczniki Chem., 27, 1953, s. 321.
14. Hydrogen peroxide, Becco Chemical Co., FMC. Corp., 1955.
15. SCHUMB, W. C. — SATTERFIELD, CH. N. — WENTWORTH, R. L.: Hydrogen peroxide, Reinhold, New York 1955, s. 523.
16. HORNER, L. — SCHAEFER, H. — LUDWIG, W.: Ber., 91, 1958, s. 75.
17. MAGGIOLO, A. — NIEGOWSKI, S.: Advan. Chem. Ser., 21, 1959, s. 202.
18. U. S. Patent 3 332 999 (1967).
19. U. S. Patent 3 390 182 (1968).
20. SHENG, M. N. — ZAJACEK, J. J.: J. Org. Chem., 33, 1968, s. 588.
21. LINTON, E. P.: J. Amer. Chem. Soc., 62, 1940, s. 1945.

22. COOK, M. J. — KATRITZKY, A. R. — MORENO, M. M.: *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, s. 1330.
23. NYLEN, P.: *Tidskr. Kjemi, Bervesen Met.*, 18, 1938, s. 48.
24. BLAŽEJ, A. a kol.: *Tenzidy, Alfa*, Bratislava, 1977.
25. HELENIOUS, A. — SIMONS, K.: *Biochim. Biophys. Acta*, 415, 1975, s. 29.
26. McBAIN, E. L. — HUTCHINSON, E.: *Solubilization and Related Phenomena*, Academic Press, New York, 1955.
27. ŠUBÍK, J.: *Chemické listy*, 65, 1971, s. 180.
28. COPE, A. C. — LeBEL, N. N.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 1960, s. 4056.
29. COPE, A. C. — CIGANEK, E. — HOWELL, C. F. — SCHWEIZER, E. E.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 1960, s. 4633.
30. COPE, A. C. — TRUMBULL, E. R.: *Organic Reactions*, Vol. 11, Interscience, J. WILEY and Sons, N. Y., 1962.
31. SHULMAN, G. P. — LINK, W. E.: *J. Amer. Oil Chemist's Soc.*, 41, 1964, s. 329.
32. DODONOV, J. J.: *Zh. Obshch. Khimii*, 14, 1944, s. 960.
33. BODENDORF, K. — BLINDER, B.: *Arch. Pharm.*, 287, 1954, s. 326.
34. OCHIALI, E.: *J. Org. Chem.*, 18, 1953, s. 550.
35. LECHER, H. Z. — HARDY, W. B.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 1948, s. 3789.
36. BURG, A. B. — BICKERTON, J. H.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1945, s. 2261.
37. U. S. Patent 3 252 976 (1966).
38. U. S. Patent 3 316 236 (1967).
39. FERRIS, J. P. — GERROL, R. D. — GAPSKI, G. R.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 1967, s. 5270.
40. COPE, A. C. — FOSTER, T. T. — TOWLE, P. H.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 1949, s. 3929.
41. HUISGEN, R.: *Angew. Chem.*, 75, 1963, s. 604.
42. HIRAYAMA, H. — KUBOTA, T.: *Yakugaku Zasshi*, 77, 1957, s. 785.
43. VOZZA, J. F.: *J. Org. Chem.*, 27, 1962, s. 3856.
44. PERRIN, D. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1960, s. 5642.
45. BROWN, G. B.: *Purine-N-oxides and Cancer*. In Davidson, J. N. — Cohn, W. E. (Eds), *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, vol. 8, Academic Press, N. Y., London, 1968, s. 209.
46. CLEMO, G. R. — McILWAIN, H.: *J. Chem. Soc.* 479, 1938.
47. WHITE, E. C. — HILL, J. H.: *J. Bacteriol.*, 45, 1943, s. 433.
48. DUTCHER, J. D. — WINTERSTEINER, O.: *J. Biol. Chem.*, 155, 1944, s. 3598.
49. DUTCHER, J. D.: *J. Biol. Chem.*, 171, 1947, s. 321.
50. NEWBOLD, G. T. — SHARP, W. — SPRING, F. S.: *J. Chem. Soc.*, 1951, s. 2679.
51. SHAW, E.: *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1949, s. 67.
52. SAFIR, S. R. — WILLIAMS, J. H.: *J. Org. Chem.*, 17, 1952, s. 1298.
53. SHAW, E. — BERNSTEIN, J. — LOSEE, K. A. — LOTT, W. A.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 1950, s. 4368.
54. McILWAIN, H.: *J. Chem. Soc.*, 1943, s. 322.
55. FRANCIS, J. — LANQUIST, J. K. — LEVIA, A. — SLIK, J. A. — THORF, J. M.: *Biochem. J.*, 63, 1956, s. 455.
56. AKABORI, H. — NAKAMURA, M.: *J. Antibiotics*, Tokyo, ser. A, XII, 1959, s. 17.
57. ARAI, I. — NAKAYAMA, I.: *Yakugatu Zasshi*, 72, 1952, s. 167.
58. OKABAYASHI, T.: *Hakko Kôgaku Zasshi*, 31, 1953, s. 416.
59. OKABAYASHI, T.: *Yakugaku Zasshi*, 73, 1953, s. 946.
60. HAYASHI, Y.: *Gann*, 54, 1963, s. 205.
61. OKABAYASHI, T.: *Hakko Kôgaku Zasshi*, 35, 1957, s. 17.
62. OKABAYASHI, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, 10, 1962, s. 1221.
63. OKABAYASHI, T. — YOSHIMOTO, A.: *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, 12, 1964, s. 252.
64. OKABAYASHI, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, 10, 1962, s. 1127.
65. OKABAYASHI, T. — YOSHIMOTO, A. — IDE, M.: *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, 12, 1964, s. 257.
66. SHIRASU, Y.: *Gann*, 54, 1963, s. 487.
67. MORI: *Gann*, 55, 1964, s. 277.
68. NAKAHARA, W. — FUKUOKA, F. — SAKAI, S.: *Gann*, 49, 1958, s. 33.
69. SAKAI, S. — MINODA, K. — SAITO, G. — AKAGI, S. — UENO, A. — FUKUOKA, F.: *Gann*, 46, 1955, s. 605.

70. ALDUOS, D. L. — CASTLE, R. N.: *Arzneimittel-Forsch.*, 13, 1963, s. 878.
71. LIGHTEOWN, J. W. — JACKSON, F. L.: *Biochem. J.*, 63, 1956, s. 130.
72. STERNBACH, L. H. — REEDER, E. — KELLER, O. — METLESICS, W.: *J. Org. Chem.*, 26, 1961, s. 4488.
73. MATHES, W. — DUVANZO, J. P.: *Franch. Pat.*, 2092 M, 1963,
74. CARBON, J. A.: *U. S. Patent* 3 137 693, 1964.
75. PETERING, H. G. — Van GIESSEN, G. J.: *J. Pharm. Sci.*, 52, 1963, s. 1192.
76. KRASNEC, E. — DEVÍNSKY, F. — LACKO, J. — NAGY, A. — VESELOVSKÁ, J. — BOROVSÁ, E. — RUŽICKOVÁ, A. — SZÉKHÁZY, K.: *Príprava a fyzikálno-chemické vlastnosti vybraných nasýtených heterocyklických aminoxidov so zameraním na solubilizačné vlastnosti ich vodných roztokov; Závěrečná správa IV-1-1/10, Bratislava 1975.*
77. KRASNEC, E. — LACKO, J. — DEVÍNSKY, F. — MLYNARČÍK, D.: *Štúdium štruktúrnych vplyvov u solubilizačných procesov vo vodných roztokoch; Závěrečná správa IV-1-1/10, Bratislava 1975.*
78. ŠUBÍK, J. — LEŠKOVÁ, Z. — TAKÁCSOVÁ, G. — DUDÍKOVÁ, E.: *Výskum biochemického účinku antimikrobiálnych látok; Závěrečná správa P 11-529-264/02-1, Bratislava 1977.*
79. SWISHER, R. D.: *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 40, 1963, s. 648.
80. VRBOVSKÝ, L.: *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxicity*, 15, 1974, s. 331.
81. BARDEN, L. — ISAAC, P. C. G.: *Proc. Inst. Civil Eng.*, 6, 1957, s. 371.
82. DESBORDES, J. — JOURDAN, R.: *Dev. Biol. Stand.*, 24, 1974, s. 77.
83. JANOTA — BASSALIK, L. — OLCZYK, C. — KACZOROWSKA, M.: *Acta Microbiol. Pol. Ser. B*, 1, 1969, s. 31.
84. DEAN — RAYMOND, D. — ALEXANDER, M.: *Appl. Environ. Microbiol.*, 33, 1977, s. 1037.
85. DECHEZLEPRETRE, S. — PORTER, R. — CHEMYOL, J.: *Med. Pharmacol. Exp.*, 16, 1967, s. 529.
86. KALÁČ, J. a kol.: *v príprave*
87. VRBOVSKÝ, L. — HORÁKOVÁ, K. — NAVAROVÁ, J. — VEBER, P. — EBINGER, L.: *Proc. Eur. Soc. Toxicol*, 16, 1975, s. 236.
88. TAKÁCSOVÁ, G. — ŠUBÍK, J.: *Folia Microbiol.*, 24, 1979, s. 153.
89. ŠUBÍK, J. — TAKÁCSOVÁ, G. — LEŠKOVÁ, Z. — DUDÍKOVÁ, E. — GBELSKÁ, Y.: *Podklady pre zavedenie nových postupov inaktivácie mikroorganizmov, najmä v mliekrenskom a mäsovom priemysle, za účelom zvýšenia hygieny. Nehmotný realizačný výstup čiastkovej úlohy štátneho plánu RVT P 11-529-264/02, Bratislava 1978*
90. ŠUBÍK, J. — TAKÁCSOVÁ, G.: *Bulletin VÚP*, XVIII/2, 1979, s. 9.
91. TAKÁCSOVÁ, G. — ŠUBÍK, J.: *Bulletin VÚP*, XVIII/4, 1979.

Шубик, И. — Шубикова, В.

Аминооксиды, их химические и биологические свойства

Выводы

В работе приведен обзор химических и биологических свойств аминооксидов и подчеркиваются способы их химической подготовки, физическо-химические свойства и анти-микробная активность аминооксидов.

Šubík, J. — Šubíková, V.

Amine oxides, their chemical and biological properties

Summary

The work presents the survey of chemical and biological properties of amine oxides. The emphasis is laid on methods of their chemical preparation, physical-chemical properties and antimicrobial activity of amine oxides.