

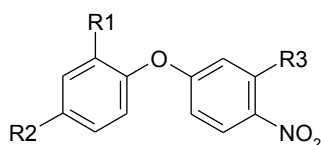


Toxische Wirkungen von Pestiziden: BEISPIEL NITROFEN

Im Frühjahr und Sommer 2002 haben sich viele Menschen gefragt, ob ihr Frühstücksei oder die Putenbrust auf ihrem Brötchen nicht auch mit Nitrofen belastet ist. Nachdem am 21. Mai 2002 das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) Hinweise auf mögliche Kontaminationen von Futtergetreide mit Nitrofen und die Belastung von damit erzeugten Geflügelprodukten erhielt, die sich zwei Tage darauf bestätigten, wurden die Länder Niedersachsen (Sitz des Futtermittelherstellers und betroffener Eierzeuger) und Mecklenburg-Vorpommern (Sitz weiterer betroffener Geflügel- und Eierproduktionsstätten) unterrichtet, und der Vorfall gelangte an die Öffentlichkeit [1]. Gegenstand dieses kurzen Berichts ist die Chemie, Toxikologie und Ökotoxikologie von Nitrofen.

Nitrofen ist ein von der International Standardization Organisation (ISO) vergebener nicht geschützter Trivialname. Chemisch gesehen ist Nitrofen 2,4-Dichlor-1-(4-nitrophenoxy)-benzol [CAS-Nr. 1836-75-5]. Es wurde unter diversen Handelsnamen auf den Markt gebracht, von denen FW 925, Mezotox®, Niclofen®, Nip®, Nitrafen®, Nitrochlor®, Nitrophen®e, Tok®, Tokkorn®, Trizilin® nur einige sind.

Nitrofen gehört zur Gruppe der Diphenylether, von denen einige nitrierte Derivate herbizide Wirkung haben und unter ISO-Namen wie z.B. Acifluorfen, Bifenox, Chloromethoxynyl, Fluorodifen und Oxyfluorfen in der Landwirtschaft eingesetzt werden bzw. wurden.



Acifluorfen	$R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{CF}_3, R_3 = \text{COOH}$
Bifenox	$R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{COOCH}_3$
Chloromethoxynyl	$R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{CF}_3, R_3 = \text{OCH}_3$
Fluorodifen	$R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{CF}_3, R_3 = \text{H}$
Nitrofen	$R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{H}$
Oxyfluorfen	$R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{CF}_3, R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$

Abb.1: Nitrofen und verwandte Diphenylether.

Nitrofen wurde 1963 von der Firma Rohm & Haas Co. als Herbizid patentiert und zunächst in den USA, danach auch in Europa und anderen Ländern vermarktet [6]. Das braune, kristalline



Pulver wurde einst als Spritzpulver gehandelt und als selektives Herbizid im Getreideanbau bei Anwendungsmengen von ca. 2 kg/ha verwendet [5]. Man vermutet, dass die herbizide Wirkung auf einer Hemmung des Energietransfers der ATP-Synthase-Reaktion beruht [3].

Tabelle 1: Eigenschaften von Nitrofen

		Literatur
Summenformel	$C_{12}H_7Cl_2NO_3$	[3]
Molmasse	284,1	[3]
Smp.	70-71 °C	[3]
Sdp.	368 °C	[4]
Dichte	1,3 g/mL (20 °C)	[4]
Dampfdruck	0,0000107 hPa (40 °C)	[3]
Wasserlöslichkeit	0,7-1,2 mg/L (22 °C)	[3]
Log Pow	4,64	[5]
LD50 (oral, Ratte)	638-888 mg/kg	[6]
LC50 (Fische, 96 h)	1-20 mg/L	[6]
LC50 (Daphnia, 24 h)	2 mg/L	[7]

Hergestellt wird Nitrofen durch die Reaktion von 1-Chlor-4-nitrobenzol mit einem Salz von 2,4-Dichlorphenol. Als ein Nebenprodukt im technischen Nitrofen tritt dabei der Bis(4-nitrophenyl)ether auf, der eine hohe mutagene Aktivität zeigt [3].

In der Umwelt unterliegt Nitrofen hauptsächlich einem photochemischen Abbau, der zur Spaltung der Etherbindung und zur Bildung von Phenolen führt, welche stark an Bodenpartikel absorbieren. Hydrolytisch ist die aromatische Etherbindung dagegen sehr stabil. Wegen des minimalen Dampfdrucks und der geringen Wasserlöslichkeit (s. Tabelle 1) findet man den größten Anteil des verwendeten Nitrofens im Umweltkompartiment Boden wieder. Nitrofen hat im Boden eine Nachwirkungsdauer von ca. 6 Wochen [8].

Der Metabolismus von Nitrofen wurde in Schafen und Ratten, sowie bei Pflanzen in Weizen und Reis untersucht. Ein Teil des Nitrofens wird dabei im Fettgewebe angereichert, wie man es bei einem $\log P_{ow}$ von 4.84 auch erwarten kann.

Bei Säugetieren tritt vor allem die hauptsächlich durch die bakterielle Magenflora katalysierte Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe auf. Das entstandene aromatische Amin [(1) in

Abb. 2] wird anschließend acetyliert. Nachgewiesen wurde auch die Bildung von Azoverbindungen beim Schaf [(2) in Abb. 2]. Daneben spielen Hydroxylierungen durch Cytochrom P450 eine Rolle, die auch durch den NIH-Shift zu einer Wanderung der Chloratome im Phenylring führen können (Abb. 2). Insgesamt findet die Metabolisierung relativ rasch statt: Ratten scheiden nach 92 h nahezu die gesamte verabreichte Nitrofenosis überwiegend in Form von Metaboliten wieder aus, bei Schafen ist die Elimination langsamer [3].

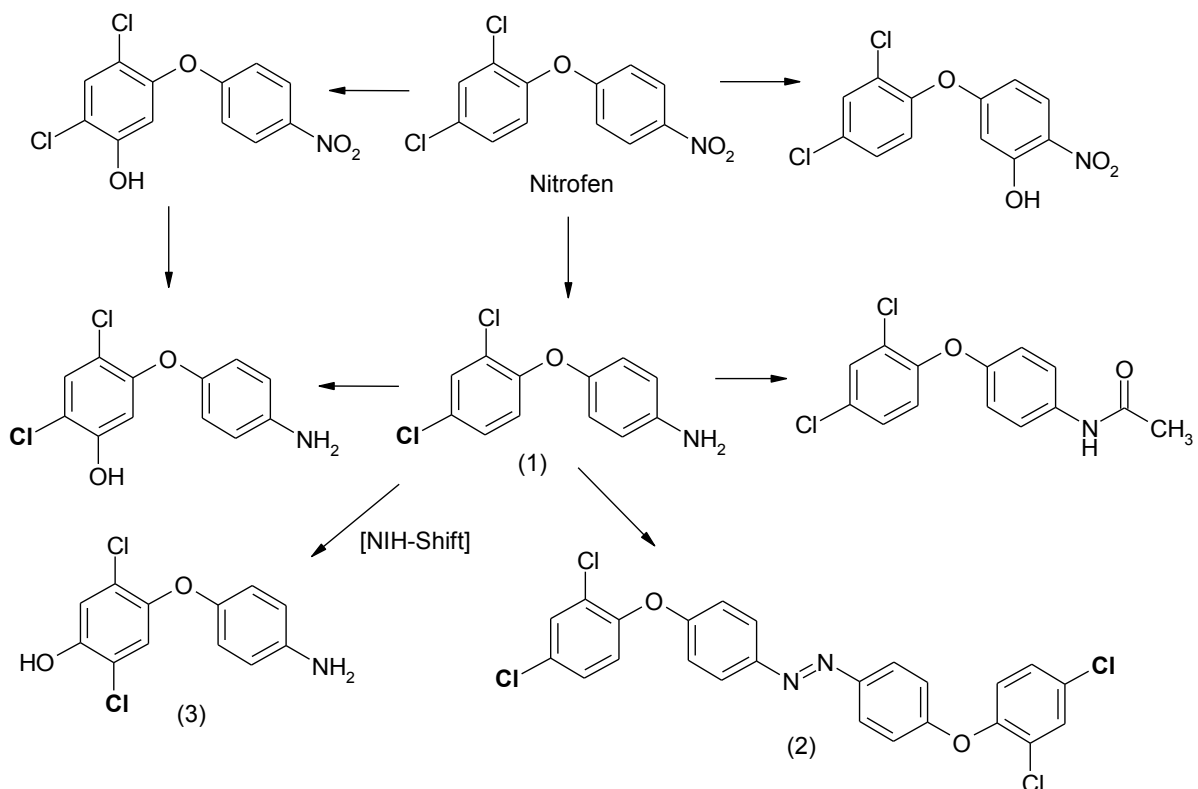


Abb. 2: Metabolismus von Nitrofen in Säugetieren (nach [3] und [9])

Nitrofen zeigt sehr geringe akute Toxizität für eine ganze Reihe von untersuchten Säugetieren und Verabreichungsrouten (LD_{50} von 450 - >5000 mg/kg). Bei akuter Vergiftung treten bei Tieren hauptsächlich neurologische Symptome und eine Hemmung der Atmung auf [3].

Das größte Schädigungspotenzial geht bei Nitrofen von der chronischen Toxizität aus, die zu einem Anwendungsverbot in Europa und in den USA zu einer freiwilligen Rücknahme des Herbizids vom Markt führte. Seit 1980 in den alten Bundesländern gültig, wurde das Verbot 1990 auf ganz Deutschland ausgeweitet. Die Europäische Union hat Nitrofen 1988 für alle Mitgliedsstaaten verboten [10].



Nitrofen zeigt in einer Reihe von bakteriellen Testsystemen positive Befunde für Mutagenität, und verschiedene 1978-1980 durchgeführte Langzeitstudien mit Ratten und Mäusen wiesen eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren nach. Dabei sind Jungtiere besonders empfindlich.

Verabfolgung von Nitrofen in Dosen 2 bis 3 Größenordnungen unter der LD_{50} führte zu einer Reihe von teratogenen Effekten. Dazu gehörten u.a. Herz- und Lungendefekte, Effekte auf Schilddrüse und Gonaden und Hydronephrose (Harnstauungsniere). Hydronephrose ist dabei der sensitivste Indikator einer pränatalen Belastung mit Nitrofen. Eine Dosis von nur 0.3 mg/kg/d oral bei trächtigen Ratten, zwischen dem 6. und 15. Tag der Gestation gegeben, führte bereits zum Auftreten dieser Störung bei den neugeborenen Tieren. Es wird vermutet, dass die stereochemisch dem Schilddrüsenhormon Thyroxin ähnliche Struktur von Nitrofen der auslösende Faktor für die teratogenen Effekte ist (Abb.3 und Abb.4).

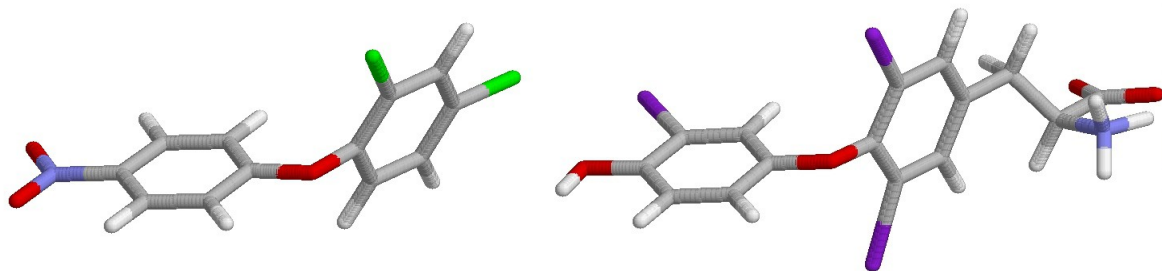


Abb. 3: Vergleich der Struktur von Nitrofen (links) mit der von 3,3',5-Triiod-L-thyronin, berechnet mit MOPAC 2000®, Methode PM3 [2].

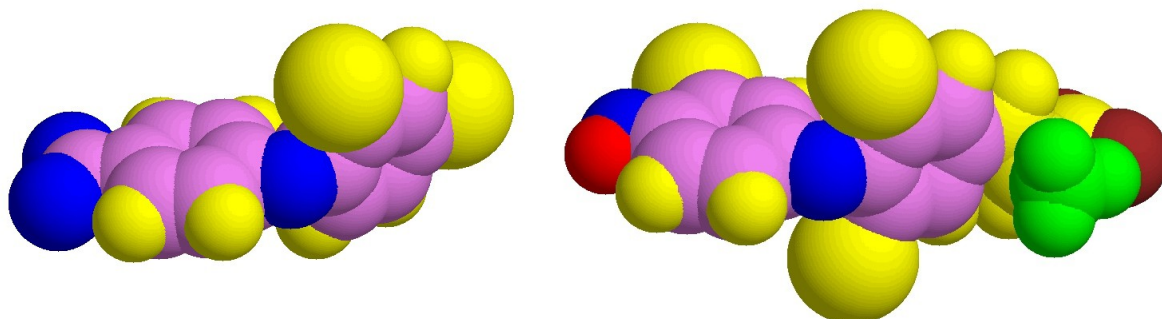


Abb. 4: Vergleich des molekularen Wechselwirkungspotenzials in der Kolorierung nach Jastorff [10] von Nitrofen (links) mit der von 3,3',5-Triiod-L-thyronin als 3D-Kalottenmodelle (Strukturen berechnet mit MOPAC 2000®, Methode PM3 [2]). Die Farben bedeuten dabei: Grün – positive Ladung, Braun – Negative Ladung, Rot – H-Bindungsdonor, Blau – H-Bindungsakzeptor, Gelb – Hydrophobes Wechselwirkungspotenzial und Violett – Charge-Transferwechselwirkungspotenzial (↕↕ Wechselwirkungspotenzial).

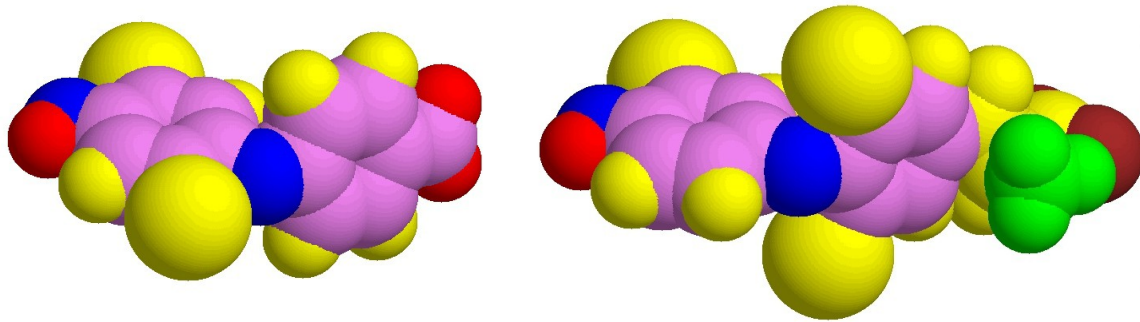


Abb. 5: Vergleich des molekularen Wechselwirkungspotenzials in der Kolorierung nach Jastorff [10] von 4-(4-Aminophenoxy)-2,5-dichlorphenol (Nitrofenmetabolit (3) aus Abb. 2) (links) mit 3,3',5-Triiod-L-thyronin als 3D-Kalottenmodelle (Strukturen berechnet mit MOPAC 2000®, Methode PM3 [2]). Die Farben bedeuten dabei: Grün – positive Ladung, Braun – Negative Ladung, Rot – H-Bindungsdonor, Blau – H-Bindungsakzeptor, Gelb – Hydrophobes Wechselwirkungspotenzial und Violett – Charge-Transferwechselwirkungspotenzial (↻↻ Wechselwirkungspotenzial).

Dafür spricht, dass ein Metabolit von Nitrofen [(3) in Abb. 2] Kreuzreaktivität mit gegen 3,5,3'-Triiod-L-thyronin (T_3) gerichteten Antikörpern zeigt [3], was sich ebenfalls besonders leicht im Vergleich der Strukturen des natürlichen Hormons T_3 und des Nitrofenmetaboliten erklären lässt (Abb.5). Neben der Ähnlichkeit im dreidimensionalen Aufbau dieser beiden Chemikalien kann man durch die Kolorierung der Atome nach ihrem Wechselwirkungspotenzial auch sehen, dass an entsprechenden Positionen beim Nitrofenmetabolit identische Wechselwirkungen wie von 3,5,3'-Triiod-L-thyronin angeboten werden: H-Bindungsakzeptor (blau) mit H-Bindungsdonor (rot) in der phenolischen OH-Gruppe, H-Bindungsakzeptorpotenzial beim Arylether-Sauerstoff, ↻↻ Wechselwirkungspotenzial in den beiden aromatischen Ringen und hydrophobes Wechselwirkungspotenzial durch die mit Halogen substituierten aromatischen Ringe.

Die derzeit gültige tolerierbare Höchstmenge für Nitrofen in Lebensmitteln von 0.01 mg/kg ist in der Rückstands-Höchstmengenverordnung (RHmV) vom 21.10.1999 festgelegt. Die Nachweisgrenze für Nitrofen liegt bei 0.004 mg/kg. In den Eingangs erwähnten belasteten Futtermitteln wurde mit 5.96 mg/kg fast 600mal mehr Nitrofen als zugelassen gemessen (die Höchstwerte betragen bis zu 15.9 mg/kg). Insgesamt sollen 550 Tonnen Weizen verunreinigt sein [10].



Literatur

- [1] Zwischenbericht des BMVEL vom 19. Juni 2002 an die Europäische Kommission über Nitrofen in Futtermitteln und Lebensmitteln tierischer Herkunft
- [2] "MOPAC 2000", J. J. P. Stewart, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan (1999).
- [3] Wayland J. Hayes, Jr., Edward E. Laws, Jr. (Editors), „Handbook of Pesticide Toxicology“, Vol. 3, p.1350-1353, Academic Press Inc., San Diego California, 1991, ISBN 0-12-334163-9
- [4] International Occupational Safety and Health Information Centre (CIS), <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/>, 2002
- [5] EPIWIN v3.10, Programm, US Environmental Protection Agency, 2000
- [6] Charles R. Worthing, S. Barrie Walker (eds.), „The Pesticide Manual“, 8th Edition, British Crop Protection Council, p. 605, 1987, ISBN 0-948404-01-9
- [7] ECOTOX: Ecotoxicology Database, U.S. Environmental Protection Agency, 2002, <http://www.epa.gov/medecotx/>
- [8] Werner Perkow, Hartmut Ploss (Hrsg.), „Wirksubstanzen der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel“, 3. Aufl., Parey Buchverlag Berlin, 1999, ISBN 3-489-63026-2
- [9] Hiroyasu Aizawa, „Metabolic Maps of Pesticides“, Academic Press, Inc., p. 33, 1982, ISBN 0-12-046480-2
- [10] Bernd Jastorff, Reinhold Störmann, Uwe Wölcke „Struktur-Wirkungs-Denken in der Chemie - eine Chance für mehr Nachhaltigkeit“, Universitätsverlag Aschenbeck & Isensee GbR, 2002
- [11] Stiftung Warentest, <http://www.warentest.de>, 2002