

BEITRÄGE ZUR ÖKOLOGISCHEN CHEMIE LXV^x

SYNTHESE RADIOAKTIV MARKIERTER UMWELTCHEMIKALIEN AUS BENZOL-¹⁴C
(IMUGAN, BUTURON, MONOLINURON UND PCB - ISOMERE)

A. Attar, R. Ismail, D. Bieniek, W. Klein und F. Korte

Institut für ökologische Chemie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München,
5205 St. Augustin.

(Accepted for publication 13 November 1973; received in UK 20 November 1973)

Ein wesentlicher Parameter zur Abschätzung des Einflusses von Umweltchemikalien auf die Umweltqualität ist die Veränderung der betreffenden Substanzen in lebenden Zellen. Zur qualitativen und quantitativen experimentellen Bestimmung dieser Umwandlungen ist bisher der Einsatz radioaktiv markierter Substanzen meist unumgänglich.

Während bisher insektizide Chlorkohlenwasserstoffe, besonders DDT und Cyclodieninsektizide im Mittelpunkt des Interesses standen, gewinnen andere persistente Umweltchemikalien^{1,2}, welche häufig chlorierte Aromatenreste enthalten, zunehmend an Bedeutung. PCB gehören zweifelsohne - was zahlreiche Veröffentlichungen belegen³ - zu dieser zweiten Generation von Umweltchemikalien. Buturon und Monolinuron wurden als Modellsubstanzen für Phenylharnstoffherbizide ausgewählt^{xx}. Das erst seit 1968 bekannte Fungizid Imugan wird von uns als Modellsubstanz für Pestizide mit einem Dichlorphenylrest untersucht - Struktur der dargestellten Substanzen siehe Abb. 1. Wegen der Persistenz des chlorierten Benzolrestes liefert eine statistische ¹⁴C-Markierung des Aromatenrestes bei der Untersuchung des Schicksals dieser Substanzen die meisten Informationen. Für spezielle Fragestellungen kann eine Markierung in Seitenketten - z.B. der Äthynyl-Gruppe des Buturon-erforderlich sein. Als Ausgangssubstanz für Mikrosynthesen zur Kernmarkierung dieser Verbindungen bietet sich kommerziell leicht zugängliches Benzol-¹⁴C an.

Ziel der Arbeit war es, durch Optimierung der Reaktionsbedingungen jedes einzelnen bekannten Syntheseschritts in einer Reaktionsserie eine Reihe von Umweltchemikalien ¹⁴C-markiert herzustellen und den Anteil nicht verwertbarer Nebenprodukte (Abfälle) möglichst niedrig zu halten. Durch geeignete Arbeitstechniken wurden Verluste bei Aufarbeitung der Reaktionsansätze (Extraktion, Abdampfung von Lösungsmitteln, Trocknung der Reaktionsprodukte usw.) möglichst gering gehalten.

Verluste: 0,0085 mC in wässriger Phase; 0,0330 mC in Na_2CO_3 -Lösung und Waschwasser; 5,8500 mC in Ätherdestillat; sonstige etwa 1.0 mC; 6-7 mC.

2. Anilin- ^{14}C

2,20 g Nitrobenzol- ^{14}C wurden mit 6 g granuliertem Sn und 16 ml 25 %iger HCl 4 1/2 Std. am Intensivkühler zum Rückfluß erhitzt⁵. Hierbei trat kein Radioaktivitätsverlust auf. Danach wurde in 40 g NaOH/72 ml Wasser gelöst und 3 mal mit je 40 ml Äther extrahiert, der Extrakt 2 mal mit 30 ml Wasser gewaschen. Der Äther wurde wie bei 1. beschrieben abgezogen.

Bilanz

Ausbeute: 1,54 g Anilin- ^{14}C = 82,80 mC = 92,70 %;

Verluste: 3,960 mC in Na-Stannat-Lösung; 2,000 mC in Ätherdestillat; 0,346 mC in Gefäßen; 6,306 mC.

3. Acetanilid- ^{14}C

Zu 1,54 g Anilin- ^{14}C wurden unter Rühren 6 ml Acetanhydrid vorsichtig innerhalb 20 Minuten zuge tropft und 3 Stunden gerührt⁶. Danach wurden unter weiterem Rühren 20 ml Wasser hinzugefügt, mit NaOH-Lösung fast zum Neutralpunkt gebracht, mit 2 mal je 40 ml Dichlormethan extrahiert und der Extrakt 2 mal mit je 20 ml Wasser nachgewaschen. Dichlormethan wurde wie bei 1. beschrieben, bei 35°C, abgezogen. Das Reaktionsprodukt wurde mit KOH getrocknet.

Bilanz

Ausbeute: 2,21 g Acetanilid- ^{14}C = 82,00 mC = 99,03 %;

Verluste: 0,3890 mC in Dichlormethandestillat; 0,3460 mC in Waschwasser; 0,066 mC in Gefäßen; 0,801 mC.

4. Monochlorierung

2,15 g (16,10 mMol) frisch umkristallisiertes N-Chlorsuccinimid (3 mal aus abs. Benzol) wurden mit 2,21g(16,4 mMol) Acetanilid- ^{14}C und 15 ml Eisessig vorsichtig bis 60°C erwärmt⁷. Nach Beendigung der Hauptreaktion wurde die Temperatur für 45 Minuten auf 80°C erhöht. Nach dem Abkühlen wurden dem Reaktionsgemisch 100 ml Wasser zugefügt und mit NaOH-Lösung fast zum Neutralpunkt gebracht. Die Extraktion erfolgte mit 3 mal je 80 ml Dichlormethan, das mit 2 mal je 30 ml Wasser gewaschen wurde. Dichlormethan wurde wie bei 1. beschrieben, bei 35°C, abgezogen. Der Rückstand wurde mit KOH getrocknet. Die erhaltenen Kristalle wurden in einem 2Halskolben 3 mal mit je 15 ml heißem n-Hexan unter N_2 -Atmosphäre behandelt. Dabei wird das in n-Hexan lösliche o-Chloracetanilid- ^{14}C durch Abpipettieren vom unlöslichen p-Chloracetanilid- ^{14}C abgetrennt.

Das p-Chloracetanilid- ^{14}C wurde in 15 ml Methanol, 3,25 g NaOH gelöst und 4,5 Stunden zum Sieden erhitzt. Darauf wurden 50 ml Wasser zugegeben, mit 3 mal je 60 ml Dichlormethan extrahiert, der Extrakt mit 2 mal je 30 ml Wasser gewaschen, dann Dichlormethan abgezogen und der Rückstand mit KOH getrocknet. o-Chloracetanilid- ^{14}C wurde analog behandelt.

Bilanz

Ausbeute: 1,36 g p-Chloranilin- ^{14}C = 53,87 mC = 65,60 %; radiochemische Reinheit: 93 %

Ausbeute: 0,55 g o-Chloranilin- ^{14}C = 22,07 mC = 26,00 %; radiochemische Reinheit: 96 %;

Verluste: 6,06 mC, Gefäße, Extraktions-, Waschlösungen.

5. Darstellung von 3,4-Dichloranilin- ^{14}C (Nebenprodukt 2,4,5-Trichloranilin- ^{14}C)

1,36 g p-Chloranilin- ^{14}C und 3,2 g AlCl_3 wurden in einem 500 ml 3Halskolben in 125 ml abs. Dichlormethan gelöst. Unter langsamem Erwärmen wurde mit HCl gesättigt, danach gleichzeitig HCl und Cl_2 4,5 Stunden bei 40 - 50°C eingeleitet.⁸ Dichlormethan wurde abgedampft und der Rückstand mit 500 g Eis versetzt. Der ausgefallene Niederschlag von 3,4- Cl_2 -Anilin- ^{14}C wurde abfiltriert, mit 300 ml Eiswasser gewaschen und mit KOH getrocknet. Die wässrige Phase wurde mit 20 g NaOH in 40 ml Wasser behandelt und mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde 2 mal mit je 50 ml Eiswasser gewaschen, das Dichlormethan bis auf 10 ml abdestilliert, der Rückstand über KOH getrocknet. Das 2,4,5-Trichloranilin- ^{14}C wurde durch Abpipettieren vom ausgefallenen 3,4-Dichloranilin- ^{14}C getrennt.

Bilanz

Ausbeute: 1,38 g 3,4-Dichloranilin- ^{14}C = 43,09 mC = 79,90 %; radiochemische Reinheit: 99 %;

Ausbeute: 0,133 g 2,4,5-Trichloranilin- ^{14}C = 3,408 mC = 6,3 %;

Verluste: 7,38 mC, Gefäße, Extraktions- und Waschlösungen.

6. Darstellung von Imugan- ^{14}C

1,05 g (5 mMol) Tetrachloräthylformamid wurden in 25 ml abs. Chlorbenzol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur eine Mischung aus 0,71 g (4,4 mMol) 3,4-Dichloranilin- ^{14}C , 0,53 g (5,2 mMol) Triäthylamin und 25 ml abs. Chlorbenzol zugetropft⁹. Anschließend wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Suspension in Wasserstrahlvakuum eingeeengt und der ölige Rückstand mit 100 ml Äther digeriert. Das Triäthylaminhydrochlorid wurde abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und das gesamte Filtrat eingeeengt. Der ölige Rückstand kristallisierte nach wenigen Minuten.

Bilanz

Ausbeute: 1,20 g Imugan- ^{14}C = 18,00 mC = 81 %, bezogen auf Dichloranilin- ^{14}C bzw. 34,3 %, bezogen auf Benzol- ^{14}C ; radiochemische Reinheit: 97 %;

Verluste: 4,00 mC, Lösungen.

7. Darstellung von 2,2'- bzw. 2,4'-Dichlorbiphenyl- ^{14}C ^{10,11}

0,250 g (2 mMol) o-Chloranilin- ^{14}C = 10,23 mC wurden unter Rühren auf 0°C gekühlt, mit 0,8 ml konz. HCl versetzt, eine Lösung von 0,32 g Natriumnitrit in 0,64 ml Wasser zugetropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 9,6 ml Chlorbenzol bei 0°C langsam zugegeben, danach 0,72 g Natriumacetat in 3 ml Wasser zugetropft, das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Das überschüssige Chlorbenzol wurde durch Tieftemperaturdestillation entfernt, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und 2 mal mit 15 ml Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde der braune Rückstand in 10 ml n-Hexan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel Merck, 0.2 - 0.05, Laufmittel n-Hexan) getrennt. Es wurden 2, 2'-Dichlorbiphenyl rein, sowie ein Gemisch der beiden Isomeren von ca. 3,5 % der theoretischen Ausbeute erhalten. In 98 %iger Reinheit wurde 2, 4-Dichlorbiphenyl erhalten.

Bilanz

Ausbeute: 89,6 mg 2, 2'-Dichlorbiphenyl = 2,020 mC = 19,6 %; radiochemische Reinheit: 99 %;
 Ausbeute: 104,36 mg 2, 4'-Dichlorbiphenyl = 2,34 mC = 22,8 %; radiochemische Reinheit: 98 %;
 15,6 mg Gemisch aus 2, 2' - und 2, 4' -Dichlorbiphenyl = 0,35 mC = 3,4 %;
 Verluste: 0,040 mC Äther; 0,146 mC Waschwasser; 0,065 mC 2, 2'-Dichlorbiphenyl in Hexan;
 0,0016 mC 2, 4'-Dichlorbiphenyl in Hexan; 5,100 mC Methanol (Säuleneluat); 0,28 mC sonstige;
 = 5,53 mC.

8. Darstellung von Buturon-¹⁴C

0,127 g (1 mMol) p-Chloranilin-¹⁴C = 5,20 mC wurden in 50 ml abs. Dioxan gelöst, auf 10 - 15°C gekühlt und mit trockenem HCl gesättigt. Nach Erwärmen auf 80°C wurde unter Rühren Phosgen bis zur vollständigen Abreaktion des p-Cl-Anilin-Hydrochlorids eingeleitet. Um HCl und überflüssiges Phosgen zu entfernen, wurde das Lösungsmittel im schwachen Vakuum abgedampft. Ohne weitere Reinigung wurde das p-Chlorphenylisocyanat in 20ml abs. Dioxan bei 15°C mit 1ml wasserfreiem Methylisobutylamin versetzt und unter N₂-Atmosphäre kurz auf 60°C erhitzt. Nach 4-stündigem Rühren bei 20°C wurde das Lösungsmittel und der Amin-Überschuß im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, durch Glasfaser filtriert, das Filtrat mit 20 ml Wasser gewaschen und das Lösungsmittel danach im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Nach Trocknung über KOH wurde mittels präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂) gereinigt.

Bilanz

Ausbeute: 0,224 g Buturon-¹⁴C = 4,62 mC = 90 %; radiochemische Reinheit: 100 %
 Verluste: 0,50 mC Verunreinigungen mit DC abgetrennt, 0,08 mC in Gefäßen.

Monolinuron

Monolinuron-¹⁴C entsteht analog der Synthese von Buturon-¹⁴C aus p-Chloranilin über das Phenolisocyanat durch Reaktion mit Methoxymethylamin. Die Reinigung der Substanz erfolgt schichtchromatographisch. Bei einem 1 mMol Ansatz entsprechen Ausbeute und Verluste denjenigen der Buturon-Synthese.

Literatur

- x) LXIV. Mitteilung, S. Begum et al., Chemosphere, im Druck.
- xx) Dem Bundesministerium für Forschung und Technologie wird für die Finanzierung von Teilen dieser Arbeit im Rahmen des koordinierten Forschungsprogramms "Herbizide unter Umweltgesichtspunkten" gedankt.
- 1.) F. Korte und W. Klein, Pharma International, Aktuelle Probleme der Umweltchemie (1), (1971).
 - 2.) F. Korte, OEPP/EPPO Bull. 4, 27 (1972).
 - 3.) L. Fishbein, J. Chromatogr. 68, 345 (1972).
 - 4.) A. J. Titow (Fortschr. Chem.) 27, 845-899 (1958).
 - 5.) R. Schröter, Houben-Weyl Bd. XI/1, 360 (1957).
 - 6.) F. S. Tanaka, J. Agr. Food Chem. Vol. 18, No. 2, 213 (1970).
 - 7.) N. E. Searle, H. E. Cupery, J. Org. Chem. 19, 1622 (1954).
 - 8.) B. R. Suthers, P. H. Riggins und D. E. Pearson, J. Org. Chem. 27, 447 (1962).
 - 9.) Privatmitteilung Farbenfabriken Bayer
 - 10.) H. Weingarten, J. Org. Chem. 26, 730 (1961).
 - 11.) D. R. Allgood, D. H. Hey und G. H. Williams, J. Chem. Soc. 44 (1955).