

ODBORNÝ ČASOPIS PRO PRACOVNÍKY V KVASNÉM A NÁPOJOVÉM PRŮMYSLU
VYDÁVAJÍ PIVOVARY A SLADOVNY, KONCERN PRAHA

Z výzkumu a praxe

Pesticidy jako možné prekurzory N-nitrosaminů

632.95 547.231/.233

Ing. VLADIMÍR KELLNER, CSc., Ing. BOHUMIL ŠPINAR, CSc., Ing. JIŘÍ ČULÍK, FRANTIŠEK FRANTÍK, prom. chemik, Výzkumný ústav pivovarský a sladařský, Praha

Klíčová slova: pesticidy, N-nitrosaminy, analytika, prekurzory

1. Úvod

Karcinogenní a mutagenní účinky N-nitrosaminů jsou dnes již všeobecně známy a prokázány [1, 2]. Pesticidy představují jeden z možných zdrojů vzniku N-nitrosaminů.

První pozitivní nálezy N-nitrosaminů v běžně používaných pesticidech se objevily v letech 1976–77 [3, 4]. Byly umožněny vývojem velmi citlivého chemiluminiscenčního detektoru TEA (firma Thermo Electron Corporation — USA), který je selektivní na N-nitrosaminy [5]. Vzhledem k nežádoucímu vlivu N-nitrosaminů na zdraví člověka byla věnována pozornost studiu mechanismu jejich vzniku v pesticidech, aby bylo možno úspěšně řešit otázku snižování jejich obsahu, popř. jejich úplného odstranění. Jen tak lze snižovat případná rizika pro člověka, která vznikají při výrobě, během aplikace a následně po požití reziduí pesticidů s potravinami.

2. Vznik N-nitrosaminů v pesticidech

N-nitrosaminy mohou vznikat a také často vznikají z pesticidů, které mají v molekule atom dusíku (a to hlavně sekundární a terciární). N-nitrosaminy vznikají hlavně u těchto skupin pesticidů:

- substituované dinitroanilínové deriváty,
- dimethylaminosoli fenoxalkanových kyselin herbicidů,
- diethanolaminové a triethanolaminové soli některých pesticidů,
- kvartérní amoniové sloučeniny,
- amidy,
- karbamáty,

- organofosfáty,
- triaziny,
- deriváty močoviny,
- deriváty morfolinu.

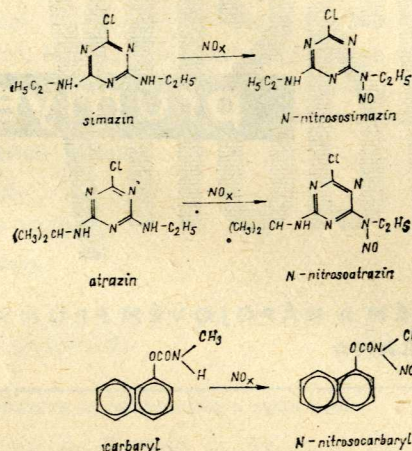
N-nitrosaminy v pesticidech vznikají

1. vedlejšími reakcemi přímo ve výrobním procesu,
2. použitím kontaminovaných surovin při výrobě,
3. reakcí pesticidů s nitrosačnými činidly přítomnými v životním prostředí,
4. in vivo po požití reziduí pesticidů,
5. intramolekulárními přesmyky.

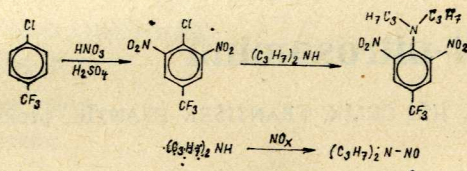
Je známa řada nitrosačných činidel [6, 7, 8]. Mezi jednotlivými nitrosačnými činidly existuje velké množství rovnovážných reakcí, závislých na reakčním prostředí [2]. Otázka mechanismu vzniku N-nitrosaminů byla zpracována v přehledných pracích [2, 9, 10]. Podmínky nitrosace různých typů pesticidů byly studovány na modelových pokusech in vivo a in vitro [11, 12]. Janzowski *et al.* [13] sledovali mechanismus vzniku N-nitrosloučenin herbicidů atrazinu, simazinu a insekticidu carbarylů nitrosací in vitro oxidy dusíku (NO_x). Byly studovány závislosti vzniku N-nitrosloučenin na době reakce, koncentraci NO_x , vlhkosti a pH prostředí. Vzniklé N-nitrosloučeny, znázorněné na *obr. 1*, byly analyzovány metodou HPLC-TEA.

Při výrobě herbicidů dinitroanilínového typu, např. trifluralinu (N, N-dipropyl-2,6-dinitro-4-trifluormethylanilin) (*obr. 2*) se používají dvě po sobě jdoucí reakce — nitrace a aminace — které jsou zdrojem nežádoucího vzniku N-nitrosaminů [14]. V tomto případě konkrétně vzniká N-nitrosodipropylamin (NDPA) z dipropylaminu

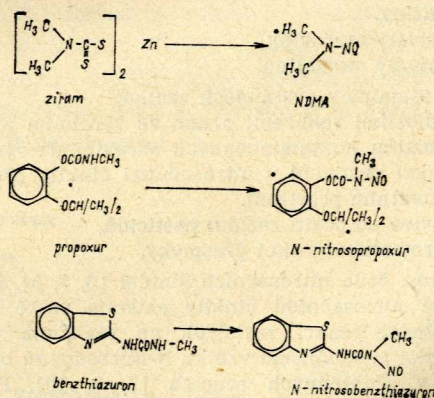
(DPA) reakcí s nitrosačním činidlem, pocházejícím z nitrační reakce. NDPA vzniká rovněž při zahřívání trifluralinu na 70 °C intramolekulárním přesmykem [15], jehož mechanismus není zcela objasněn.



Obr. 1. Nitrosační schéma pesticidů carbarylu, atrazinu a zimazinu [13]



Obr. 2. Schéma přípravy trifluralinu



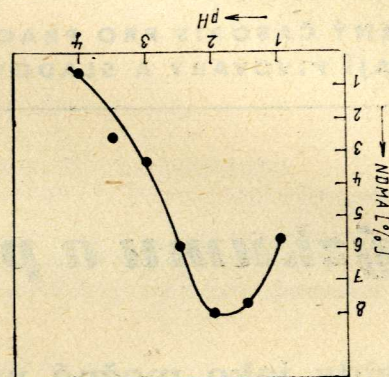
Obr. 3. Schéma nitrosace ziramu, propoxuru a benzthiazuronu

My jsme zjišťovali obsah těkavých N-nitrosaminů v trifluralinu firmy Hoechst (NSR). Stanovili jsme 2,1 ppb N-nitrosodimethylaminu (NDMA), 177 ppb NDPA, 113 ppb N-nitrosodibutylaminu (NDBA) a stopy N-nitrosodiethylaminu (NDEA).

K uskladňování pesticidů se často používá kovových kontejnerů, do nichž se přidává dusitan jako inhibitor koroze. Zde pak probíhá nitrosace sekundárních nebo terciárních aminoskupin nebo amoniových solí. Tento typ nitrosace byl popsán u sekundárních aminosolů fe-

noxykyselin (např. 2,4 D, tj. 2,4-dichlorfenoxycetová kyselina), substituovaných močovín, triazinů a karbamátů [16]. Ke kontaminaci pesticidů N-nitrosaminy dochází při používání dimethylaminu (DMA), který bývá již jako surovina znečištěn příměsí NDMA, popř. pokud je ve výrobním procesu používána kyselina dusitá, popř. dusičná, snadno podléhá nitrosaci [14]. V preparátu Aminex-Pur (28% vodný roztok dimethylaminové soli kyseliny 4-chlor-2-methyl-fenoxycetové) jsme našli 659 ppb NDMA, přičemž v technickém DMA bylo 25 185 ppb NDMA.

Byla rovněž studována endogenní tvorba N-nitrosaminů v organismu metodami in vivo a in vitro. Vznik N-nitrosaminů byl pozorován zvláště v zaživacím traktu zvířat.



Obr. 4. Závislost vzniku NDMA ze ziramu na [12]

Byl sledován vznik N-nitrososloučeniny fungicidu trimorphamidu (N-)formamido-2,2,2-trichlorethyl(-morfolin) metodou in vivo u krys po podání směsi fungicidu s dusitanem sodným. Vzniklý N-nitrosomorfolin byl po extrakci ze zaživacího traktu stanoven pomocí GC-MS [17]. Eisenbrand *et al.* [12] podali obšírnou studii vzniku N-nitrososloučenin různých typů pesticidů. Fungicid ziram, insekticidy carbaryl, propoxur a herbicidy benzthiazuron, simazin a atrazin byly podrobeny nitrosaci in vivo a in vitro (obr. 3). Byly studovány vlivy na vznik nitrosodimethylaminu NDMA ze ziramu: pH (obr. 4), koncentrace nitrosačního činidla, doba reakce aj. Kvantitativní vyhodnocení obsahu NDMA bylo provedeno po izolaci NDMA z reakčních směsí metodami UV spektrometrie, plynové chromatografie za použití Coulsonova detektoru elektrolytické vodivosti (CECD) a metodou GC-MS. U vzniklých N-nitrososloučenin byly provedeny testy karcinogenity u krys. Například po opakovaných dávkách 50 mg. kg⁻¹ N-nitrosobenzthiazuronu po dobu 300 dní byl zjištěn karcinom žaludku u 24 z 26 zvířat, po jednorázovém podání téže látky 400 mg. kg⁻¹ se u 8 z 31 zvířat projevil karcinom ledvin.

Mutagenita a karcinogenita N-nitrosoderivátů karbamátových insekticidů byla podrobně sledována Lijinským a Elespuru [18].

3. Analýza N-nitrosaminů v pesticidech

Kellner *et al.* [19] podali podrobný přehled obecné analytiky N-nitrosaminů, jehož zásady se uplatňují i v analýze pesticidů. Po extrakci organickými rozpouštědly (ethanol, aceton, dichlormethan), přečištění kolonovou chromatografií (Silikagel, Al₂O₃) a zkoncentrování extraktu (odpařovák Kuderna-Danish) se vzorek podrobuje chromatografické analýze buď plynovou chro-

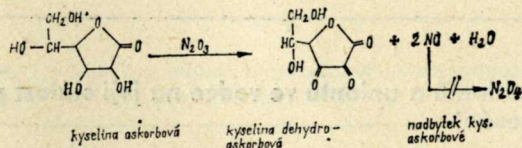
matografií (GLC) s použitím selektivních detektorů, nebo vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Jako selektivní detektor GLC se převážně používá Coulsonův detektor elektrolytické vodivosti [12], popř. jeho modifikace, Hallův detektor [14]. Velmi často se využívá metody plynové chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií [GC-MS] [12, 17]. V poslední době převládla metoda využívající vysoce citlivého a na nitroso-sloučeniny specifického chemiluminiscenčního detektoru TEA [5, 19]. Většina analýz N-nitrosaminů v pesticidech je založena na spojení detektoru TEA s plynovým chromatografem [GLC-TEA] [14] nebo kapalinovým chromatografem [HPLC-TEA] [13, 14]. Při analýze metodou HPLC se také používá UV detekce (254 nm) [14]. Fan et al. [20] uvádějí způsob hledání vhodných chromatografických podmínek a stanovení N-nitrososloučenin ve vzorcích pesticidů.

4. Možnosti snižování obsahu N-nitrosaminů v pesticidech

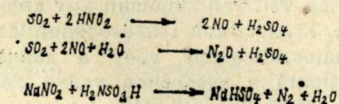
Mezinárodní organizace pro ochranu prostředí EPA (Environmental Protection Agency) určila maximální limit pro obsah N-nitrosaminů v pesticidech 1 ppm [21]. Pouze pesticidy splňující tento požadavek jsou povoleny k registraci, výrobě a aplikaci. Proto otázka snižování obsahu N-nitrosaminů v pesticidech, popř. jejich odstranění nabývá na důležitosti, neboť byly zjištěny koncentrace až do 640 ppm [3].

Snižování obsahu N-nitrosaminů v pesticidech lze dosáhnout použitím nekontaminovaných surovin (DMA), eliminací nebo omezením všech potenciálních nitrosacích činidel vznikajících nebo přidávaných během výrobního procesu, skladováním v kontejnerech z plastických hmot (namísto kovových kontejnerů, obsahujících dusitany jako inhibitor koroze) a rozkladem již vzniklých N-nitrosaminů.

K potlačení nitrosace se používá hlavně kyselina askorbová (obr. 5) a α -tokoferol v nadbytku a dále sloučeniny síry (obr. 6) [2, 8, 10].



Obr. 5. Inhibiční vliv kyseliny askorbové na možnosti vzniku N-nitrosaminů



Obr. 6. Inhibiční účinek sloučenin síry, jejich reakce s nitrosacími činidly

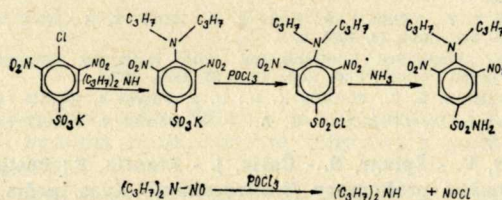
K rozkladu již vytvořených nitrosaminů bylo nutno nalézt způsoby, při nichž nedochází k reakcím hlavních sloučenin, tj. pesticidu. Bylo zkoumáno působení různých kyselin, halogenů, činidel uvolňujících halogen, dále sloučenin fosforu, síry a anorganických halidů na trifluralin [15]. Množství činidla záviselo na koncentraci nitrosaminů, na substituci dinitroanilinu, na použitém organickém rozpouštědle, teplotě a času.

Z kyselin byla nejúčinnější kyselina chlorovodíková

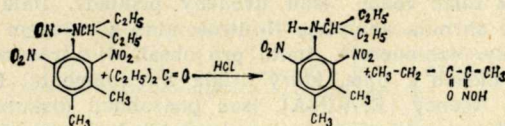
a plyný chlorovodík. Při určitých koncentracích kyselin naopak se zvyšuje koncentrace nitrosaminů.

Probst rovněž studoval účinnost halogenů a N-bromsukcinimidu při odstraňování NDPA u trifluralinu [15]. Účinnost klesala v případech: brom, N-bromsukcinimid, chlor, jod.

Eizemberg a Vogler se zabývali zjišťováním účinnosti anorganických halidů při odstraňování nebo rozkladu nitrosaminů [22]. Zjistili, že $POCl_3$, $POBr_3$, $SOCl_2$, SO_2Cl_2 jsou účinné v inertních nebo v relativně nereaktivních rozpouštědlech. Na obr. 7 je znázorněna syntéza oryzalinu (3,5-dinitro-M, N-dipropylsulfanilamid). $POCl_3$ rozkládá NDPA, který vznikl v reakční směsi po aminaci.



Obr. 7. Syntéza oryzalinu



Obr. 8. Denitrosace pendimethalinu

Ross a Chiarello popsali denitrosaci působením aldehydu nebo ketonu v přítomnosti HCl nebo HBr za zvýšeného tlaku při 105–110 °C [23]. Na obr. 8 je znázorněn průběh denitrosace pendimethalinu (N-ethylpropyl-3,4-dimethyl-2,6-dinitroanilin).

5. Závěr

Vzhledem k nežádoucím vlivům N-nitrosaminů na zdraví člověka a zároveň stále se zvyšujícímu objemu používaných pesticidů v zemědělské výrobě je nutné podrobně sledovat všechny pesticidy, které mohou být prekurzory N-nitrosaminů, popřípadě usilovat o snižování jejich obsahu. V současné době je u EPA registrováno více než osmdesát pesticidů, u nichž byl prokázán vznik N-nitrosaminů [14].

Podíl N-nitrosaminů vzniklých z pesticidů na celkovém obsahu N-nitrosaminů ve sladu je nízký, vzhledem k velkému zředění pesticidů při jejich aplikaci, nikoli však zanedbatelný. Proto je nutné, zvláště vzhledem k možnosti endogenní tvorby N-nitrososloučenin v organismu, věnovat maximální pozornost obsahu reziduí pesticidů a nitrosacích činidel v zemědělských produktech a potravinách.

Literatura

- [1] MAGEE P. N., BARNES J. M.: Brit. J. Cancer 10, 1956, s. 114.
- [2] KELLNER V., ČULÍK J., BASAŘOVÁ G.: Kvas. prům. 28, 1982, s. 7.
- [3] ROSS R. D., MORRISON J., ROUNBEHLER D. P., FAN S., FINE D. H.: 172nd National Meeting of the American Chem. Soc., Division of Pesticide Chemistry, San Francisco 1978.
- [4] ROSS R. D., MORRISON J., ROUNBEHLER D. P., FAN S., FINE D. H.: J. Agric. Food Chem. 25, 1977, s. 1418.
- [5] FINE D. H., RUFEN S.: IARC Sci. Publ. 9, 1974, s. 40.
- [6] KEEFER L. K.: ACS Symposium Series No. 174, 1981, s. 133.
- [7] KELLNER V., ČULÍK J., BASAŘOVÁ G.: Kvas. prům. 29, 1983, s. 28.

- [8] SCANLAN R. N.: *Cancer Res.* **43**, 1983, s. 2435s.
 [9] RIDD J. H.: *Quart. Rev. Chem. Soc.* **15**, 1961, s. 418.
 [10] DOUGLASS M. L., KABACOFF B. L., ANDERSON G. A., CHENG M. C.: *J. Soc. Cosmet. Chem.* **29**, 1978, s. 581.
 [11] SEN N. P., DONALDSON B. A., CHARBONNEAU C.: *IARC Sci. Publ.* **9**, 1975, s. 75.
 [12] EISENBRAND G., UNGERER O., PREUSSMANN R.: *IARC Sci. Publ.* **9**, 1975, s. 71.
 [13] JANZOWSKI C., KLEIN R., PREUSSMANN R.: *IARC Sci. Publ.* **31**, 1980, s. 329.
 [14] COHEN S. Z., ZWEIG G., LAW M., WRIGHT D., BONTROYAN W. R.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 333.
 [15] PROBST G. W.: *ACS Symposium Series No. 174*, 1981, s. 363.
 [16] ARCHER M. C., WISHNOK J. S.: *J. Environ. Sci. Health* **11**, 1976, s. 583.
 [17] BÖRZSÖNYI M., SURJÁN A., PINTÉR A., TÖRÖK G., CSIK M.: *IARC Sci. Publ.* **31**, 1980, s. 677.
 [18] LIJINSKY W., ELESFURU R. K.: *IARC Sci. Publ.* **14**, 1976, s. 425.
 [19] KELLNER V., ČULÍK J., BASAŘOVÁ G.: *Kvas. prům.* **28**, 1982, s. 99.
 [20] FAN T. Y., KRULL I. S., ROSS R. D., WOLF M. H., FINE D. H.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 3.
 [21] EPA „Pesticides Contaminated with N-nitroso Compounds, Proposed Policy“, *Fed. Reg.*, June **25**, 1980, 42854.
 [22] EIZEMBER R. F., VOGLER K. R.: *U. S. Patent* **4**, 185,035 (1980).
 [23] ROSS L. D., CHIARELLO G. A.: *U. S. Patent* **4**, 134,917 (1979).

Kellner, V. - Špinar, B. - Čulík, J. - Frantík, F.: Pesticidy jako možné prekurzory N-nitrosaminů. *Kvas. prům.* **30**, 1984, č. 7, s. 145—148.

V práci jsou obecně uvedeny druhy pesticidů, z nichž mohou vzniknout N-nitrosaminy a diskutovány způsoby, které k tomu vedou. Jsou uvedeny příklady. Dále je stručně shrnuta analytika N-nitrosaminů s ohledem na pesticidy. Vzhledem k limitu pro obsah N-nitrosaminů v pesticidech 1 ppm, který určila Environmental Protection Agency (EPA-USA), jsou podrobněji diskutovány možnosti snižování obsahu nitrosaminů v pesticidech a uvedeny příklady.

Келнер, В., Шпинар, Б., Чулик, И., Франтик Ф.: Пестициды как возможные прекурсоры N-нитрозаминов. *Квас. прум.* **30**, 1984, № 7, стр. 145—148.

V работе дан обзор видов пестицидов, из которых

могут образоваться N-нитрозамины, и обсуждаются способы, которые к возникновению приводят. Приводятся примеры. Далее вкратце подведена аналитика N-нитрозаминов в отношении к пестицидам. Ввиду лимита для содержания N-нитрозаминов 1 ppm, определенного Environmental Protection Agency (EPA — США) более подробно обсуждаются возможности понижения содержания нитрозаминов в пестицидах и приведены примеры.

Kellner, V. - Špinar, B. - Čulík, J. - Frantík, F.: Pesticides as a Possible Precursors of N-Nitrosamines. *Kvas. prům.* **30**, 1984, No. 7, pp. 145—148.

Types of pesticides which can be converted to N-nitrosamines are discussed in the article. A brief review of analytic methods of N-nitrosamines with respect to pesticides is made. With respect to the limited level for N-nitrosamines in pesticides 1 ppm, according to Environmental Protection Agency (U. S. A.), methods for the lowering level of nitrosamines in pesticides are discussed in greater details and some examples are given.

Kellner, V. - Špinar, B. - Čulík, J. - Frantík, F.: Pestizide als mögliche Precursoren der N-Nitrosamine. *Kvas. prům.* **30**, 1984, Nr. 7, S. 145—148.

In der Arbeit werden allgemein die Arten der Pestizide angeführt, aus denen sich N-Nitrosamine entwickeln können und es werden die Mechanismen diskutiert, die zu der Nitrosaminebildung führen. Beispiele werden angeführt. Im weiteren wird zusammenfassend die Analytik der N-Nitrosamine mit Hinsicht zu den Pestiziden erörtert. Mit Hinsicht zu dem Limitwert des N-Nitrosamingehalts in den Pestiziden 1 ppm, der von der Environmental Protection Agency (EPA - USA) bestimmt wurde, werden ausführlicher die Möglichkeiten der Herabsetzung des Nitrosamingehalts in den Pestiziden diskutiert und Beispiele beigelegt.

Úspory na nákladech za energii zlepšením provozu chladicího zařízení

Podstatný podíl celkových nákladů za energii v pivovaru představují náklady za chlazení a provoz chladicího zařízení. Zvlášť velká je spotřeba proudu u chladicích kompresorů, čerpadel a ventilátorů. Použije-li se moderní a regulační techniky, využije-li se důsledně fyzikálních a termodynamických podkladů, zlepší se podstatně pomocí regulačních systémů s vestavěným počítačem, které byly vyvinuty speciálně pro chladicí zařízení, jejich provoz. Tyto systémy zasahují na vysokotlaké straně chladicích zařízení do spřaženého systému tepelných výměníků a optimalizací provozu tak dosahují energetické úspory. V energetických úvahách o vysokotlaké straně je důležitá teplota vlhkého teploměru, neboť s jejím poklesem stoupá výkon přestupu tepla.

Všechny jmenované vztahy a rovněž diagram výkonu kompresoru slouží k optimalizaci využití chladicího zařízení díky regulačnímu systému s vestavěným počítačem, o němž je zmínka v článku.

Tímto systémem se podstatně sníží veškerá energetická spotřeba kompresorů, vodních čerpadel a ventilátorů v závislosti na vnějších i vnitřních parametrech.

BRETTING, H. L.: Energiekosteneinsparungen durch die Betriebsoptimierung der Kälteanlage. *Brauwelt* **123**, 1983, č. 28, s. 1175—1176, 1178, 11181—1183.

Šatava

Vliv kationtů a aniontů ve vodce na její stálost při skladování

Autoři se už dříve zabývali vlivem kationtů na tvorbu usazenin ve vodce při delším skladování a zjistili, že voda pro výrobu nemá obsahovat více vápníku a hořčíku než 1 mg/l, železa 0,15 a křemíku 5 mg/l, což odpovídá obsahu ve vodce 0,5—0,7, 0,09—0,1, 2—2,5 mg/l.

V laboratořích VNIIPrB zkoumali vliv aniontů, tj. uhličitánů, síranů, křemičitanů i hydrogenuhličitánů.

Použili demineralizované vody a zkoušeli příměsi aniontů i kationtů a vyrobenou vodku nechávali stát při teplotě 20—25 °C více než rok.

Výsledky pozorování uvedli v tabulkách.

Doporučují, aby obsah chloridů ve vodce nepřekročil 8—9 mg/l, síranů 12—12,5 mg/l, hydrogenuhličitánů 90—120 mg/l.

Podle toho nestačí v některých případech upravovat vodu Na-kationtem, jak se běžně provádí, ale je třeba použít dalších způsobů úpravy pro snížení obsahu železa popřípadě vysoké alkality.

MOROZOVA, S., BUČAREVSKIJ, I., BARAMIDZA, G.: Vlijanije kationnovo i anionnovo sostava vodok na ich ustojčivost pri chraněniji. *Fermentnaja i spirtovaja promyšlennost* 1983, č. 8, s. 25—27.

Janda