SARIN: CHEMISCHER KAMPFSTOFF, WIRKUNGSWEISE, STRUKTUR, HERSTELLUNG UND STEREOCHEMIE

João Marcos Brandet

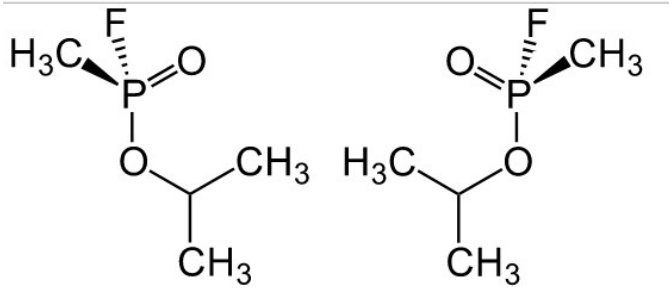
jmbrandet@t.pl

Sektion Atome, Moleküle, Quantenoptik und Plasmen der DPG (SAMOP); Nuklearchemie, Analytische Chemie, Makromolekulare Chemie, Umweltchemie und Ökotoxikologie, Festkörperchemie und Materialforschung und der Wöhler-Vereinigung für Anorganische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh); DMV Fachgruppe Mathematische Physik der Ruhr-Universität Bochum und Teilnehmer der Journal für Mathematik-Didaktik der Deutsche Mathematiker-Vereinigung (DMV); Mitglied der Radiochemistry Group, Astrophysical Chemistry Group und Biophysical Chemistry Group der Royal Society of Chemistry (RSC).

Sarin (Methylfluorphosphonsäureisopropylester) ist ein chemischer Kampfstoff aus der Gruppe der Phosphonsäureester. Es handelt sich um einen giftigen Nervenkampfstoff, eine farblose und flüchtige Flüssigkeit. Die bei Zimmertemperatur flüssige, leicht flüchtige Phosphorverbindung wurde 1938 von einer Gruppe um den deutschen Chemiker Gerhard Schrader entdeckt, der damals im Auftrag der IG Farben an Insektenvernichtungsmitteln forschte. Zuvor hatte die Gruppe bereits das sehr starke Nervengift Tabun mit einem LCt50-Wert von 400 synthetisiert. Sarin stellt diese Wirkung mit einem noch kleineren Wert von 100 in den Schatten. Bereits ein kleiner Tropfen genügt, um einen Menschen zu töten. Das Gift gelangt nicht nur über die Atemwege in den Körper, sondern wird auch über die Haut aufgenommen. Sarin dringt schnell in Haut, Uniform, Schuhe und andere poröse Stoffe ein. In reiner Form ist das Nervengas fast geruchlos. Bei hoher Konzentration im Körper kann die Substanz tödlich wirken. Sarin wird bei Artillerie- und Raketenangriffen sowie durch Flugzeuge versprüht. Sarin wird in der Regel gasförmig eingesetzt und über die Atemwege aufgenommen. Gasförmiges Sarin kann sich unter normalen Wetterbedingungen in einem Umkreis von 20 Kilometern ausbreiten. Im Sommer kann das Nervengas einige Stunden und im Winter maximal zwei Tage lang wirken. Mit Gasmasken und Gegengiften wie Atropin kann man sich gegen des Nervengas schützen Schutz vor dem Gas kann man auch in hermetisch abgeriegelten Zufluchtsorten, die mit Filter- und Lüftungsanlagen ausgestattet sind, finden. Das Nervengas hält sich in der Kleidung. Deswegen werden die Gasmasken erst abgenommen, nachdem die Uniform speziell gereinigt und die Luft kontrolliert wurde. Merkmale der Verseuchung mit Sarin sind bei einer Konzentration von rund 0,0005 mg/l innerhalb einer Minute zu erkennen (Pupillenverengung, Atemstörung). Eine Dosis von 0,07 mg/l in der Luft mit einer Aufnahmedauer von einer Minute hat tödliche Folgen. Die tödliche Konzentration bei der Aufnahme über die Haut liegt bei 0,12 mg/l. Bei einer geringen Konzentration in der Luft kommt es zu einer starken Reizung der Schleimhäute, Atembeschwerden, einer Verengung der Pupillen und Sehstörungen. Diese Symptome treten manchmal sehr schwach auf. Beim Einatmen einer konzentrierten Dosis kommt es zu Symptomen wie schwere Atembeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, starke Kopfschmerzen, Bewusstseinsverlust, tödliche Krämpfe. Sowohl bei der Aufnahme über die Haut als auch über die Atemwege sind dieselben Symptome zu sehen. Doch die Aufnahme über die Haut erfolgt langsamer.

EIGENSCHAFTEN

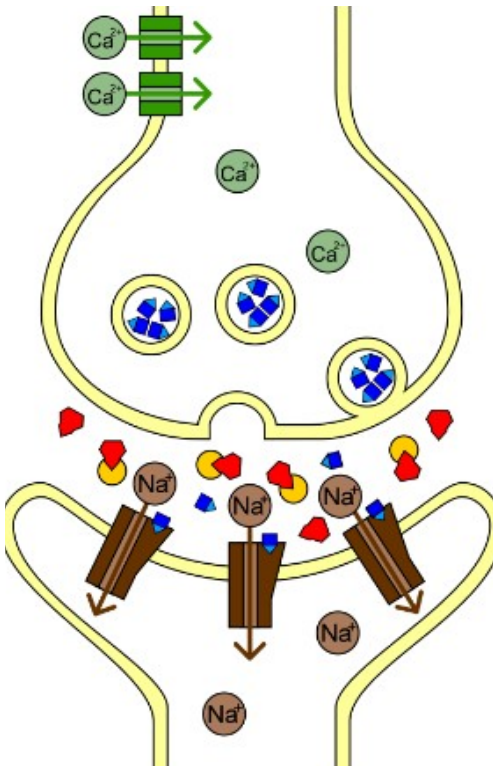
Sarin ist ein chemischer Kampfstoff aus der Gruppe der Phosphonsäureester. Die systematische Bezeichnung lautet Methylfluorphosphonsäureisopropylester, der Trivialname Sarin wurde 1943 eingeführt. Sarin ist eine bei Zimmertemperatur flüssige, farb- und geruchlose leichtflüchtige Verbindung. Teilweise ist sie durch Verunreinigungen gelblich bis bräunlich gefärbt. In Wasser zersetzt sich Sarin abhängig vom pH-Wert: Bei pH 7 beträgt die Halbwertszeit der Hydrolyse des Esters etwa 100 bis 150 Stunden; in saurer Lösung erfolgt die Zersetzung derselben Menge schon in zwei, in alkalischer Lösung in einer Stunde.



Gegenüberstellung der Enantiomere: (R)-Form (links) und (S)-Form (rechts)

WIRKUNGSWEISE

Nervenkampfstoffe wie Sarin sind bereits in sehr kleinen Mengen tödlich. Angriffsfläche ist dabei der gesamte Körper, wobei die Aufnahme insbesondere über die Augen, Haut und Atmungsorgane erfolgt; letztere machen hierbei den Hauptanteil aus, da Sarin leicht flüchtig ist. Schutz gegen das Eindringen von Sarin in den Körper bietet daher nur ein Ganzkörper-Schutzanzug mit Atemschutzmaske. Die Giftwirkung des Sarins beruht auf einem Eingriff in die Erregungsübertragung der Nervenbahnen: eine Erregung wird zwischen zwei Nervenzellen durch einen Neurotransmitter übertragen, der über den synaptischen Spalt von der „Senderzelle“ (Präsynaptische Endigung) zu den Rezeptoren der „Empfängerzelle“ (Postsynaptische Region) gelangt und damit die Erregung an letztere weiterleitet. Häufig handelt es sich bei dem Neurotransmitter um Acetylcholin. Unmittelbar nach seiner Freisetzung in den synaptischen Spalt wird das Acetylcholin durch das Enzym Acetylcholinesterase zersetzt, womit die Erregung beendet wird und die Empfängerzelle für die nächste Erregungsübertragung zur Verfügung steht. Sarin blockiert die Acetylcholinesterase in allen Synapsen des parasympathischen vegetativen Nervensystems, in den acetylcholinvermittelten Synapsen des Sympathikus sowie an den neuromuskulären bzw. motorischen Endplatten. Dadurch steigt der Acetylcholinspiegel im synaptischen Spalt und es kommt zu einer Dauererregung aller betroffenen Nervensysteme. Je nach Stärke der Vergiftung kommt es dabei zu folgenden Symptomen: Nasenlaufen, Sehstörungen, Pupillenverengung, Augenschmerzen, Atemnot, Speichelfluss, Muskelzucken, Krämpfe, Schweißausbrüche, Erbrechen, unkontrollierbarer Stuhlabgang, Bewusstlosigkeit, zentrale und periphere Atemlähmung und Tod. Die Wirkung am Auge tritt dabei schon bei geringeren Konzentrationen ein als die Wirkung im Atemtrakt, so dass Akkommodationsstörungen und eine Engstellung der Pupillen bereits bei Konzentrationen und Expositionszeiten zu beobachten sind, bei denen die übrigen Vergiftungszeichen noch nicht bemerkbar sind. Da sich das Sarin wie auch andere Cholinesteraseinhibitoren nicht oder nur sehr langsam wieder von dem blockierten Enzym lösen lässt, ist die Behandlung von Vergiftungen mit derartigen Kampfstoffen außerordentlich schwierig. Ähnliche Wirkungen wie die des Sarins zeigen sich auch bei den chemisch verwandten Kampfstoffen Tabun, Soman und VX sowie bei Vergiftungen mit verschiedenen Insektiziden wie Parathion (E605), wobei Sarin etwa 1000-fach wirksamer und damit toxischer ist als E605.



Schematische Wirkungsweise von Sarin am synaptischen Spalt. Sarin (rot), Acetylcholinesterase (gelb), Acetylcholin (blau)

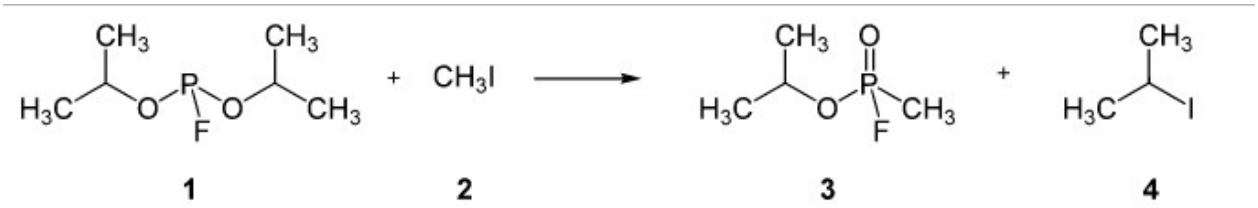
SCHUTZMASSNAHMEN UND DEKONTAMINATION

Zu allgemeinen Schutzmaßnahmen, Anzeichen des Einsatzes chemischer Kampfmittel wie unter anderem auch einer Sarin-Exposition sowie zur Dekontamination liegen umfangreiche frei zugängliche Informationen vor. Vor einem Kampfstoffeinsatz können Oxim-Tabletten oder Carbamate wie Pyridostigmin oder Physostigmin eingenommen werden. Bei einer Vergiftung spritzt man Atropin, ein Parasympatholytikum, das die Wirkung des Überangebotes von Acetylcholin an den Rezeptoren aufheben soll. Im Verlauf der wochenlangen Nachbehandlung kann man versuchen, mit einem Oxim die Acetylcholinesterase zu regenerieren. Im deutschsprachigen Raum wird Obidoxim bevorzugt, im anglo-amerikanischen Sprachraum wählt man eher Pralidoxim. Für die Dekontamination können – da Nervenkampfstoffe zum einen empfindlich gegenüber Oxidationsmitteln sind, zum anderen im basischen Milieu leicht hydrolysiert werden – sowohl Oxidationsmittel wie Chlorkalk oder Calciumhypochlorit verwendet werden, als auch alkalische Lösungen, aber auch nichtwässrige Medien wie zum Beispiel Ethanolamin. Bei empfindlichen Oberflächen kann man auch Natriumcarbonatlösung einsetzen, die jedoch naturgemäß langsamer wirkt. Eine weitere Möglichkeit zur Dekontamination besteht in der Verwendung geeigneter Enzyme, die eine schnelle Hydrolyse dieses und anderer Kampfstoffe der G-Reihe herbeiführen. Eines dieser Enzyme ist DFPase (Diisopropylfluorphosphatase), ein Enzym des Gemeinen Kalmars Loligo vulgaris. Der natürliche Nutzen des Enzyms ist bislang unbekannt. So sind 105 µg Sarin innerhalb von 20 Minuten in situ vollständig hydrolysiert.

STRUKTUR UND HERSTELLUNG

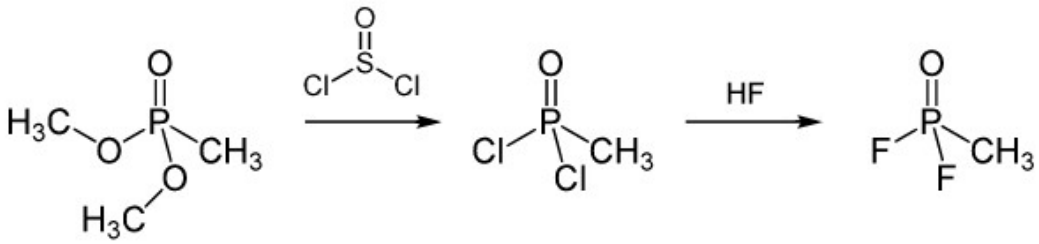
Sarin besitzt ein Stereozentrum am Phosphoratom, es gibt also zwei Enantiomere, eines hat (R)-Konfiguration, das andere ist (S)-konfiguriert. Die hier beschriebenen Herstellungsverfahren liefern ein racemisches Sarin, also ein 1:1-Gemisch aus dem (R)-Methylfluorphosphonsäure-isopropylester und dem (S)-Methylfluorphosphonsäure-isopropylester. Durch Einwirken von Methyliodid (2) wird aus dem Phosphorigsäureester (1)

(Diisopropylfluorphosphit) in einer Michaelis-Arbuzow-Phosphonatsynthese der Methylfluorphosphonsäure-isopropylester Sarin (3) (+ 2-Iodpropan (4)) hergestellt:



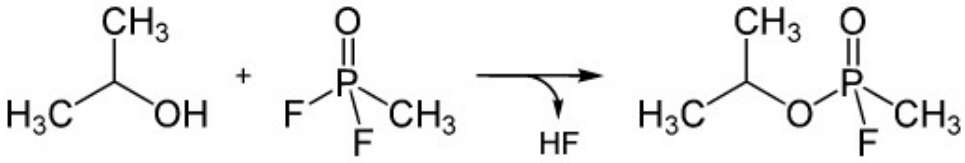
1 2 3 4

Die amerikanische Methode, Sarin herzustellen, beruht auf der Verwendung von Dimethylmethylphosphonat (1). Dieses wird mit Thionylchlorid zu Methylphosphonsäuredichlorid (2) umgesetzt, welches nach Fluorierung mittels Flusssäure zu Methylphosphonsäuredifluorid (3) reagiert:



1 2 3

Das Methylphosphonsäuredifluorid kann schließlich durch Hinzufügen von Isopropanol zu Sarin umgesetzt werden:



Beim Einsatz in Binärkampfstoff-Geschossen wird die obige letzte Reaktion genutzt, indem Methylphosphonsäuredifluorid und Isopropanol nach dem Abschuss der Granaten – unter Zuhilfenahme eines Reaktionsbeschleunigers – zu Sarin reagieren; dabei bildet sich nach 10 Sekunden mit 70 % Ausbeute das Endprodukt.

STEREOCHEMIE

Die optischen Isomere von Sarin wurden ausgehend von enantiomerenreinem O-Isopropyl-methylphosphonthiolsäure-Natriumsalz [MeP(O)(SNa)(O^{i}Pr)] und Picrylfluorid (2,4,6-Trinitrofluorbenzen) in Methylacetat (Aceton als Lösungsmittel ist weniger günstig, da sich hier geringe, destillativ schwer abtrennbare Mengen Diacetonalkohol bilden) erhalten. Optisch aktives Sarin ist in reiner Form instabil und racemisiert bei Raumtemperatur innerhalb von 20 Stunden vollständig. Fluoridionen (z. B. in Form von Ammoniumfluorid) katalysieren die Racemisierung sehr stark. Auch in wässriger gepufferter Lösung (pH 4,5) erfolgt schnelle Racemisierung. Dagegen sind verdünnte Lösungen von Sarin (0,1-0,14 M) in trockenem Isopropanol, Aceton oder Methylacetat über mehrere Wochen stabil. Die optischen Isomere unterscheiden sich stark in ihrer Toxizität. Das hauptsächlich wirksame Enantiomer ist (−)-Sarin, das rund zweimal toxischer als (±)-Sarin ist, während (+)-Sarin schnell enzymatisch durch die Sarinase abgebaut wird. In der Tabelle sind die toxikologischen Daten der beiden Enantiomeren [(S)-Sarin sowie (R)-Sarin] sowie des Racemats [1:1-Gemisch aus (S)-Sarin und (R)-Sarin] angegeben und zum Vergleich dazu entsprechende Werte von Tabun und VX unter analogen Bedingungen. Toxizität von Sarin, Tabun und VX bei Mäusen unter intravenöser Applikation:

Substanz bzw. Isomer	LD_{50} (Maus, µg/kg, i.v.)
(±)-Sarin [(RS)-Sarin]	83
(−)-Sarin [(S)-Sarin]	41
(+)-Sarin [(R)-Sarin]	nicht verfügbar
(±)-Tabun [(RS)-Tabun]	208
(−)-Tabun [(S)-Tabun]	119
(+)-Tabun [(R)-Tabun]	837
(±)-VX [(RS)-VX]	20,1
(−)-VX [(S)-VX]	12,6
(+)-VX [(R)-VX]	165

ANALYTIK UND VERNICHTUNG

Die zuverlässige Identifizierung der Substanz gelingt durch geeignete Probenvorbereitung und anschließende Gaschromatographie bzw. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie in Kopplung mit der Massenspektrometrie. Zum sicheren Nachweis der Exposition gegenüber Sarin können sowohl Urin- als auch Blutproben verwendet werden. In der Regel werden daraus die Metaboliten wie z. B. die Alkyl-Methylphosphonsäuren mit adäquater Probenvorbereitung isoliert und gegebenenfalls für die GC-MS-Analyse derivatisiert. Die sichere und zuverlässige Vernichtung von chemischen Kampfstoffen wie Sarin und ähnlichen ist an teure und aufwändige Verfahren gebunden. Die wesentlichen Methoden wenden hydrolytische und/oder katalytische Verfahren, meist bei hohen Temperaturen und unter dem Einsatz starker Oxidationsmittel wie z. B. Wasserstoffperoxid an.

EINZELNACHWEISE

Siegfried Franke: Entwicklung der chemischen Kriegführung, Chemie der Kampfstoffe. 2. Auflage. Militärverlag der DDR, Berlin 1977 (Lehrbuch der Militärchemie. Band 1).

Günter Hommel: Handbuch der gefährlichen Güter. Transport- und Gefahrenklassen. Band 6 Springer, Berlin Heidelberg 2012, ISBN 978-3-642-25051-4 (Merkblatt 2282 und 2002).

Roy H. Rengstorff: Accidental exposure to sarin: vision effects. In: Archives of Toxicology. 56, Nr. 3, 1985, S. 201–203.

Das Deutsches Gesundheitswesen. Vol. 15, 1960, S. 2179.

Brimblecombe, R. W., Green, D. M., Stratton, J. A. and Thompson, P. B. J. (1970): The protective actions of some anticholinergic drugs in sarin poisoning. British Journal of Pharmacology, 39: 822–830.

Florian Schmaltz: Kampfstoff-Forschung im Nationalsozialismus. Zur Kooperation von Kaiser-Wilhelm-Instituten, Militär und Industrie. Göttingen 2005, S. 446.

Robert Harris, Jeremy Paxman: Eine höhere Form des Tötens. Die geheime Geschichte der B- und C-Waffen. Econ, Düsseldorf 1983, ISBN 978-3-430-14052-2, S. 75.

Saskia Eckert: Entwicklung eines dynamischen Modells zum Studium der Schutzeffekte reversibler Acetylcholinesterase-Hemmstoffe vor der irreversiblen Hemmung durch hochtoxische Organophosphate. Dissertation. Universität München, 2006, S. 2.

L. Szinicz, S. I. Baskin: Chemische und biologische Kampfstoffe. In: Lehrbuch der Toxikologie. 2. Auflage, W. V., Stuttgart 2004, ISBN 978-3-8047-1777-0, S. 865–895.

Andre Richardt, Marc-Michael Blum, Steven Mitchell: Was wissen Calamari über Sarin? Enzymatische Dekontamination von Nervenkampfstoffen. In: Chemie in unserer Zeit. 40, Nr. 4, 2006, S. 252–259.

H. L. Boter, A. J. J. Ooms, G. R. Van DenBerg, C. Van Dijk: The synthesis of optically active isopropylmethylphosphonofluoridate (sarin). In: Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas. Band 85, 1966, S. 147–150.

Benschop, H. P.; De Jong, L. P. A.: Nerve agent stereoisomers: analysis, isolation and toxicology. In: Acc. Chem. Res. Band 21, Nr. 10, 1988, S. 368–374.

G. L. Hook, C. Jackson Lepage, S. I. Miller, P. A. Smith: Dynamic solid phase microextraction for sampling of airborne sarin with gas chromatography-mass spectrometry for rapid field detection and quantification. In: J Sep Sci. 27(12), Aug 2004, S. 1017–1022.

W. J. Driskell, M. Shih, L. L. Needham, D. B. Barr: Quantitation of organophosphorus nerve agent metabolites in human urine using isotope dilution gas chromatography-tandem mass spectrometry. In: J Anal Toxicol. 26(1), Jan-Feb 2002, S. 6–10.

M. Nagao, T. Takatori, Y. Matsuda, M. Nakajima, H. Iwase, K. Iwadate: Definitive evidence for the acute sarin poisoning diagnosis in the Tokyo subway. In: Toxicol Appl Pharmacol. 144(1), Mai 1997, S. 198–203.

B. Veriansyah, E. S. Song, J. D. Kim: Destruction of methylphosphonic acid in a supercritical water oxidation bench-scale double wall reactor. In: J Environ Sci (China). 23(4), 2011, S. 545–552.

E. Gershonov, I. Columbus, Y. Zafrani: Facile hydrolysis-based chemical destruction of the warfare agents VX, GB, and HD by alumina-supported fluoride reagents. In: J Org Chem. 74(1), 2. Jan 2009, S. 329–338.