

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



p-Chloranilin

Nr. 9

Ausgabe 10/94

1 Stoffname

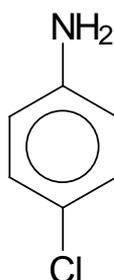
1.1	Gebrauchsname	p-Chloranilin
1.2	IUPAC-Name	4-Chloranilin
1.3	CAS-Nr.	106-47-8
1.4	EINECS-Nr.	203-401-0

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

1-Amino-4-chlorbenzol
1-Chlor-4-aminobenzol
4-Chlorphenylamin
4-Chloroaniline
p-Chloroaniline
4-Chloroaminobenzene
4-Chlorobenzenamine
PCA

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel

C_6H_6NCl

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	127,57
4.2	Schmelzpunkt, °C	72,5
4.3	Siedepunkt, °C	232 (bei 1013 hPa)
4.4	Dampfdruck, hPa	0,02 (bei 20 °C) 0,06 (bei 30 °C) 1,33 (bei 59 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,32 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	wenig löslich in heißem Wasser
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	leicht löslich in Alkohol, Ether, Aceton, Benzol, Dioxan, Chloroform
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	keine Information vorhanden
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,29 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,19 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung und Verwendung

5.1 Herstellung

Katalytische Reduktion von p-Chlornitrobenzol mit Wasserstoff.

5.2 Verwendung

Zwischenprodukt für die Herstellung von Pestiziden, Isocyanaten, Farbstoffen und Arzneimitteln.

6 Zusammenfassung und Bewertung

p-Chloranilin wird vom Organismus nach einmaliger oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert. Hauptmetaboliten im Blut sind p-Chloracetanilid und 2-Amino-5-chlorphenylsulfat. Eine Stunde nach der Applika-

tion von ^{14}C -markiertem p-Chloranilin erreicht die Radioaktivität im Plasma ein Maximum. Innerhalb von 24 Stunden reichert sie sich in den Erythrozyten an. Von Mäusen, Ratten und Affen werden p-Chloranilin bzw. seine Metaboliten nach einmaliger oraler Gabe innerhalb von 24 Stunden zu 80 %, 81 bis 87 % bzw. 55 % über den Harn ausgeschieden und innerhalb von 4 Tagen nur zu 5,2, 8,3 bzw. 1,2 % über die Fäzes. Hauptmetabolit im Harn ist 2-Amino-5-chlorphenylsulfat mit 49 % (Mäuse), 54 % (Ratten) bzw. 36 % (Affen). Die Gesamtausscheidung im 24-Stunden-Harn beträgt bei Mäusen 80 %, bei Ratten 88 % und bei Affen 56 % und die Gesamtausscheidung nach 4 Tagen (Harn und Fäzes) 91 % (Mäuse), 101 % (Ratten) bzw. 82 % (Affen). Aus den Geweben wird p-Chloranilin 2-phasig eliminiert mit Halbwertszeiten von weniger als 10 Minuten und 3 bis 4 Stunden. Beim Menschen wird p-Chloranilin überwiegend mit dem Harn ausgeschieden. Nach einem akuten Vergiftungsfall sind als Hauptmetaboliten ebenfalls konjugiertes p-Chloranilin und konjugiertes 2-Amino-5-chlorphenol im Harn gefunden worden.

p-Chloranilin schädigt, ähnlich wie Anilin, in erster Linie die Erythrozyten, verursacht Methämoglobinbildung mit Zyanose und deren sekundäre Folgeerscheinungen (Anämie, Heinz-Körper-Anstieg, Retikulozytose). Es scheint in dieser Hinsicht sogar stärker als Anilin zu wirken. Bei Ratten sind auch Nierenschädigungen durch p-Chloranilin beschrieben worden.

Aufgrund seiner akuten Toxizität für die Ratte ist p-Chloranilin bei oraler und dermalen Aufnahme gesundheitsschädlich (LD_{50} oral 300 bis 425 mg/kg Körpergewicht; LD_{50} dermal 335 mg/kg Körpergewicht) und scheint gut durch die Haut resorbiert zu werden (LD_{50} dermal Kaninchen 360 mg/kg Körpergewicht). Die inhalative akute Toxizität an der Ratte ($\text{LC}_{50}/4$ Stunden) beträgt 2,34 mg/l. Bei subakuter oraler Gabe über 28 Tage liegt die schädigungsfrei vertragene Dosis für Ratten unterhalb von 10 mg/kg Körpergewicht; nach inhalativer Exposition von Ratten über einen Monat beträgt der no effect level für Heinz-Körper-Anstieg 1 mg/m³ Luft.

Nach älteren Untersuchungen wirkt p-Chloranilin an der Kaninchenhaut und am Kaninchenauge reizend, nach anderen, gemäß den OECD-Richtlinien durchgeführten dagegen nicht.

Im Maximierungstest am Meerschweinchen wirkt p-Chloranilin schwach sensibilisierend.

Nach 3-monatiger oraler Gabe an Ratten und Mäuse ergeben sich bis herab zur untersten Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht bei der Maus und 5 mg/kg Körpergewicht bei der Ratte eine dosisabhängige Methämoglobinämie mit sekundärer Anämie und auf diese Veränderungen zurückzuführende histopathologische Befunde in Leber, Milz und Nieren. In subchronischen Inhalationsversuchen mit Ratten über 6 Monate sind 15 mg/m³ toxisch, 1,5 mg/m³ die „Schwellendosis“ und bei 3-monatiger Applikation 0,15 mg/m³ ohne Wirkung. Bei Hunden liegen die wirksamen Dosen bei 3-monatiger oraler Gabe bei 5 bis 15 mg/kg Körpergewicht (kein no effect level). Auch in diesen Versuchen entsprechen die Befunde den oben beschriebenen.

Die Daten zur Gentoxizität sind uneinheitlich. Im Salmonella/Mikrosomen-Test ist p-Chloranilin bis in den zytotoxischen Konzentrationsbereich von 1000 µg/Platte meist negativ, desgleichen an Escherichia coli. Andere Mutagenitätsteste (Pol A-Test an Escherichia coli, mitotische Rekombination an Saccharomyces cerevisiae, Aspergillus nidulans) sind teils positiv, teils negativ verlaufen. An Rattenhepatozyten in vitro ist p-Chloranilin im DNA-Repair-Test teils positiv, teils negativ und im UDS-Test negativ. p-Chloranilin ist im Maus-Lymphoma-Test positiv, bewirkt aber an Maus-Lymphoma-Zellen keine DNA-Strangbrüche. Im Chromosomenaberrations- und Schwester-Chromatid-Austausch-Test an CHO-Zellen des chinesischen Hamsters ergeben sich keine eindeutigen Befunde. Insgesamt muss der Stoff nach den in vitro-Versuchen als gentoxisch bewertet werden. In vivo erweist sich p-Chloranilin im Mikronukleustest an Mäusen in oral maximal verträglicher Dosis (180 mg/kg Körpergewicht) als negativ und im somatischen Mutations- und Rekombinationstest bei Drosophila melanogaster als positiv.

Zur Frage der Kanzerogenität von p-Chloranilin liegen mehrere Versuche an Ratten bzw. Mäusen mit teils positivem und teils negativem Ergebnis vor. Ein Fütterungsversuch über 78 Wochen liefert für Ratten und Mäuse keine eindeutigen Ergebnisse, ein Sondierungsversuch über 103 Wochen lässt für männliche Ratten eine klare Evidenz und für weibliche Mäuse keine Evidenz einer kanzerogenen Aktivität erkennen. Für weibliche Ratten ist die Evidenz nicht eindeutig und für männliche Mäuse ergeben sich einige Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. In allen Versuchen handelt es sich vor allem um zum Teil metastasierende Milztumoren (Fibrome, Fibrosarkome, Sarkome, Karzinome, Hämangiosarkome), bei den Mäusen auch

um Lebertumoren (hepatozelluläre Adenome, Karzinome, Hämangiosarkome). Diese Tumoren, die auch nach chronischer Gabe von Anilin beobachtet werden und deren Spontanrate sehr gering ist, müssen als Folge der hämatotoxischen Wirkung von p-Chloranilin interpretiert werden, obgleich ein gentoxischer Effekt von p-Chloranilin nicht ausgeschlossen werden kann.

In vier Zelltransformationstesten erweist sich p-Chloranilin überwiegend als positiv.

Nach in vitro-Versuchen mit menschlicher Haut (Operationspräparate) wird p-Chloranilin von der intakten, vor allem aber von der verletzten Haut gut resorbiert.

Die akute Wirkung von p-Chloranilin (Methämoglobinbildung) soll auch beim Menschen stärker sein als die von Anilin. Alkohol kann zur Wirkungsverstärkung führen.

Zur akuten Toxizität von p-Chloranilin liegen kasuistische Mitteilungen über gewerbliche Vergiftungen vor, von denen eine tödlich verlaufen ist. Ein Patient hat trotz eines maximalen Methämoglobin-Spiegels von 70 % unter entsprechender Therapie (Vitamin C, Methylenblau) überlebt.

Aus einem Produktionsbetrieb wird berichtet, dass p-Chloranilin-Konzentrationen in der Höhe von ca. 60 mg/m³ Luft zu Methämoglobin-Konzentrationen von 1,6 bis 2,8 g/100 ml Blut, zu Zyanose, Anämie und sogar zur akuten Intoxikation geführt haben. Daran soll jedoch auch die dermale Resorption des Stoffes ursächlich beteiligt gewesen sein. Nach anderen Angaben führen p-Chloranilin-Konzentrationen von 44 mg/m³ Luft beim Menschen bei kurzzeitiger Einwirkung zu schweren toxischen Symptomen und 22 mg/m³ Luft bei längerer Inhalation zu Krankheitssymptomen.

p-Chloranilin hat eine hohe Potenz, mit Hämoglobin Addukte zu bilden. Deswegen kann deren Bestimmung als Biomonitoring für Beschäftigte, die der Einwirkung von p-Chloranilin am Arbeitsplatz ausgesetzt sind, verwendet werden.

In der Europäischen Union ist p-Chloranilin in die Kategorie C2 (Stoff, der als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollte) eingestuft.

7 Einstufungen und Grenzwerte

p-Chloranilin ist in die Kategorie C2 (Stoff, der als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollte) eingestuft.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Sofern die Beschäftigten beim Umgang mit p-Chloranilin einer Einwirkung ausgesetzt sind, sind arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen unter Anwendung des Berufsgenossenschaftlichen Grundsatzes G33 vorzunehmen. Die Untersuchungsabstände orientieren sich an der Unfallverhütungsvorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (VBG 100), Anlage 1 „aromatische Nitro- und Aminoverbindungen“. Auf die Möglichkeit des Biomonitorings durch Bestimmung der Hämoglobinaddukte wird ausdrücklich hingewiesen.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen