

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**



# **Benzylchlorid**

**Nr. 48**

Ausgabe 01/1997

## **1 Stoffname**

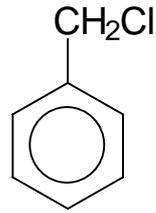
1.1	Gebrauchsname	Benzylchlorid
1.2	IUPAC-Name	$\alpha$ -Chlortoluol
1.3	CAS-Nr.	100-44-7
1.4	EINECS-Nr.	202-853-6

## **2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen**

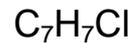
Benzene, (chloromethyl)-  
Benzyl chloride  
Chlorbenzyl  
Chlormethylbenzol  
Chloromethylbenzene  
Chlorphenylmethane  
 $\alpha$ -Chlorotoluene  
Chlorphenylmethan  
 $\alpha$ -Tolylchlorid  
Tolyl chloride

### 3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



### 4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse	126,58
4.2	Schmelzpunkt, °C	- 39,2 - 45 - 48 bis - 43
4.3	Siedepunkt, °C	179,4 (bei 1013 hPa) 179
4.4	Dampfdruck, hPa	0,5 (bei 10 °C) 1,2 (bei 20 °C) 3,7 (bei 30 °C) 9,9 (bei 50 °C) 79,6 (bei 100 °C)
4.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	1,1004 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	gering (0,55 g/l bei 30 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	leicht löslich in Ethanol, Ether, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Aceton, Essigsäureethylester
4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P <sub>ow</sub> : 2,3
4.9	pH-Wert	-
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 5,17 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,19 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

## **5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung**

### **5.1 Herstellung**

Radikalische Chlorierung von Toluol.

### **5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge**

> 1000 t/Jahr.

### **5.3 Verwendung**

Zur Herstellung von Benzylalkohol und Butylbenzylphthalat, zur Herstellung von synthetischem Penicillin, Desinfektionsmitteln, Farbstoffen, Duftstoffen, Antioxidantien und Emulgatoren.

## **6 Zusammenfassung und Bewertung**

Benzylchlorid wird über den Gastrointestinaltrakt und über die Lungen resorbiert. Bei der Ratte ist nach oraler Gabe die Spitzenkonzentration im Plasma nach 30 Minuten und nach intramuskulärer Injektion nach 15 Minuten erreicht. Bei inhalativer Exposition wird die Resorptionshalbwertszeit mit 0,53 Stunden angegeben. Die Elimination aus dem Plasma erfolgt zweiphasig. Nach oraler Gabe beträgt die  $\alpha$ -Phase 1,28 Stunden und die  $\beta$ -Phase 58,53 Stunden und nach intramuskulärer Injektion werden für die  $\alpha$ -Phase 20 Minuten und für die  $\beta$ -Phase 30 Stunden angegeben. Bei inhalativer Exposition beträgt die Eliminationshalbwertszeit bei Ratten 1,12 Stunden. 48 Stunden nach oraler Gabe enthält der Magen-Darm-Kanal bei Ratten die höchste Radioaktivität, mit Abstand gefolgt von Leber, Nebenniere, Herz und anderen Organen. Die Ausscheidung erfolgt nach oraler Gabe an Ratten, Mäuse und Affen hauptsächlich mit dem Harn. Mit den Fäzes und mit der Atemluft werden nur geringe Mengen ausgeschieden, wobei nach oraler Gabe die Ausscheidung mit den Fäzes mit steigender Dosis zunimmt. Der Hauptmetabolit von Benzylchlorid im Harn ist bei Ratten, Affen, Kaninchen und Hunden Benzylmercaptursäure. An weiteren Metaboliten werden Benzylmercaptursäuresulfoxid, Hippursäure und Benzylcystein beschrieben. Bei der Ratte werden weiterhin Benzylalkohol und

Benzaldehyd angegeben. Die Metabolisierung von Benzylchlorid ist von einer Depletion des Leberglutathions begleitet.

Benzylchlorid ist nach oraler und inhalativer Verabreichung für Ratten gesundheitsschädlich (LD<sub>50</sub> Ratte oral 440 bis 1230 mg/kg Körpergewicht; LC<sub>50</sub> Ratte, 4 Stunden inhalativ ca. 1,8 bzw. 4 mg/l). Nach oraler Gabe werden Entzündungen und Ulzerationen der Magen-Darm-Schleimhaut, Ödeme in Herz, Lunge und Leber sowie umschriebene Myokardnekrosen gesehen, während nach Inhalation Entzündungen der Atemwege im Vordergrund stehen. Ferner sind nach inhalativer Applikation Leber-, Nieren- und Herzmuskelschäden beschrieben worden.

Benzylchlorid wirkt an der Kaninchenhaut stark reizend und am Kaninchenauge gering reizend.

Befunde aus nicht den heutigen Anforderungen entsprechenden Untersuchungen am Meerschweinchen deuten auf ein hautsensibilisierendes Potenzial von Benzylchlorid hin.

In einem 4-wöchigen Inhalationsversuch mit Ratten, Meerschweinchen und Hamstern wird der no effect level für Ratte und Hamster mit 35 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>) und für männliche Meerschweinchen mit 12 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>) angegeben. Bei höheren Konzentrationen kommt es zu Reizerscheinungen an Augen und Schleimhäuten, zu Atembeschwerden und zu einer verminderten Gewichtszunahme.

Nach wiederholter oraler Gabe (15, 30, 62, 125 oder 250 mg/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde über 6 Monate) kommt es bei Ratten zu Hyperkeratose und Hyperplasie im Vormagen und zu herdförmigen Nekrosen im Herzmuskel. Bei einer weiblichen Ratte der 62 mg/kg-Gruppe ist ein Basalzellkarzinom im Vormagen diagnostiziert worden. Der no effect level liegt für weibliche Ratten bei 15 mg/kg Körpergewicht und für männliche Ratten bei < 15 mg/kg Körpergewicht. In einer weiteren 6-Monate-Studie mit oraler Verabreichung 3-mal wöchentlich an Ratten (15, 30, 62, 125 und 250 mg/kg Körpergewicht/Tag) und Mäuse (6,3, 12,5, 25, 50 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag) treten bei der Ratte Hyperplasie der Vormagenschleimhaut und Myokardnekrosen noch nach Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht auf. Dosen von 125 und 250 mg/kg Körpergewicht/Tag haben sich bei den Ratten innerhalb von 2 bis 3 Wochen als letal erwiesen. Auch 62 mg/kg Körpergewicht/Tag haben bei weiblichen Ratten noch erhöhte Mortalität bewirkt. Bei den Mäusen werden ab 50 mg/kg Körpergewicht/Tag le-

diglich Leberveränderungen beobachtet. In einem 27-wöchigen Inhalationsversuch an Ratten und Meerschweinchen mit täglich 6-stündiger Exposition wird bei den Ratten ein no effect level von 62 mg/m<sup>3</sup> und für Meerschweinchen von 5 mg/m<sup>3</sup> angegeben. Konzentrationen von 148 mg/m<sup>3</sup> haben bei weiblichen Ratten zu Milzgewichtserhöhungen und bei Meerschweinchen zu Leber- und Nierengewichtserhöhungen geführt, jeweils ohne histopathologisches Korrelat.

Benzylchlorid wirkt in vitro insbesondere im als Exsikkatorrest durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test am Salmonella typhimurium-Stamm TA 100 und im HPRT-Test an Lungenfibroblasten und Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (V79- und CHO-Zellen) sowie im L5178Y/TK-Test an Maus-Lymphoma-Zellen genmutagen. An Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y) zeigt es jedoch weder am HPRT- noch am ATPase-Locus eine genmutagene Wirkung. Die an Escherichia coli und an Pilzen erhobenen Befunde zur genmutagenen Wirkung sind uneinheitlich. Eine chromosomenschädigende Wirkung von Benzylchlorid zeigt sich in vitro im Chromosomenaberrationstest an Rattenleberepithelzellen und Ovarzellen des Chinesischen Hamsters sowie im Mikronukleustest an Embryonalzellen des Syrischen Hamsters. Der Chromosomenaberrationstest an Humanlymphozyten ist negativ. Sowohl bei Saccharomyces cerevisiae als auch an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters wirkt es im DNA-Repair-Test positiv und induziert mittels alkalischer Elution nachweisbare DNA-Strangbrüche. Auch die Befunde im SCE-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters weisen auf ein DNA-schädigendes Potenzial von Benzylchlorid hin, während die an Humanzellen im SCE-Test und UDS-Test zur DNA-schädigenden Wirkung von Benzylchlorid erhobenen Befunde uneinheitlich sind. An Humanzellen (Alveolartumorzellen A549) wird mittels alkalischer Saccharose-Gradienten-Technik die Induktion von DNA-Strangbrüchen durch Benzylchlorid nachgewiesen. Bei Saccharomyces cerevisiae und Aspergillus nidulans induziert es mitotische Rekombinationen in Form eines mitotischen Crossing over und einer mitotischen Genkonversion, aber keine Genommutationen in Form einer mitotischen Aneuploidie. Im Gegensatz zu den in vitro-Testen erhobenen positiven Befunden zur genmutagenen und chromosomenschädigenden Wirkung wirkt Benzylchlorid in der Mehrzahl der in vivo-Prüfungen weder im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test an Drosophila melanogaster genmutagen noch im Mikronukleustest an der Maus chromosomenschädigend. Benzylchlorid induziert bei der Maus nach wiederholter intraperitonealer bzw. subkutaner Applikation keine Spermien-

kopfanomalien. Bei *Drosophila melanogaster* sind mit dem System der instabilen zeste-white-Interaktion somatische Mutationen nachweisbar. Eine signifikante makromolekulare Bindung von Benzylchlorid an die DNA ist bei der Maus nach intravenöser Applikation nachgewiesen worden.

In einem 2-Jahres-Versuch mit oraler Gabe (Schlundsonde) von Benzylchlorid an Ratten und Mäusen wird bei weiblichen Ratten in der hohen Dosis (30 mg/kg Körpergewicht) eine erhöhte Inzidenz von C-Zellkarzinomen und Papillomen der Schilddrüse und bei männlichen und weiblichen Mäusen in der hohen Dosisgruppe (100 mg/kg Körpergewicht) eine erhöhte Anzahl von Vormagentumoren beobachtet. Nach subkutaner Injektion von Benzylchlorid an Ratten kommt es zu lokalen Sarkomen mit Lungenmetastasen. In Hautpinselungsversuchen an Mäusen treten einige Hauttumoren auf, doch ist die Inzidenz nicht signifikant. Bei Hautapplikation bzw. in einem 2-Stufen-Test bei lokaler Applikation an Mäusen (Promotor Krotonöl; 7 bzw. 10 Monate Versuchsdauer) sind keine Tumoren gesehen worden. Auch nach intraperitonealer Gabe von Benzylchlorid über 24 Wochen lässt sich bei Mäusen keine signifikante Zunahme von Lungenadenomen finden. Diese Ergebnisse sprechen für ein kanzerogenes Potenzial von Benzylchlorid. Die Befunde zur zelltransformierenden Wirkung von Benzylchlorid sind an Embryonalzellen des Syrischen Hamsters uneinheitlich und an embryonalen Mäusefibroblasten negativ.

Benzylchlorid hat bei Ratten in der obersten geprüften, nicht maternaltoxischen Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht zu einem fetotoxischen Effekt (Verkürzung der Fetenlänge) geführt. Eine teratogene Wirkung hat sich nicht gezeigt. 50 mg/kg Körpergewicht sind ohne Befund gewesen. Bei Mäusen treten selbst nach wiederholter subkutaner oder intraperitonealer Injektion toxischer Dosen keine Spermienkopfanomalien auf.

Nach einmaliger Inhalation führt Benzylchlorid bei Mäusen zu konzentrationsabhängigen Verhaltensstörungen, die als Zeichen von Neurotoxizität gedeutet werden.

Beim Menschen werden nach Inhalation von Benzylchlorid Reizungen an den Augen und an den Schleimhäuten der Atemwege beobachtet. 80 mg/m<sup>3</sup> und mehr führen zu schweren Reizungen. Bei Personen, die gegen 10 mg/m<sup>3</sup> exponiert worden sind, sind neben Reizerscheinungen Allgemeinbeschwerden, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, aber auch Leberfunktionsstörungen, mitgeteilt worden. Nach lokaler Einwirkung von Benzylchlorid

rid wird über Bläschenbildung an der Haut berichtet. Bei mit der Herstellung von Benzoylchlorid Beschäftigten sind Lungentumoren beobachtet worden. Da bei diesem Herstellungsprozess auch Benzylchlorid auftritt, ist der Verdacht eines kanzerogenen Risikos bei Benzylchlorid nicht auszuschließen. Zu ähnlichen Beurteilungen kommen zwei weitere epidemiologische Studien an Arbeitern, die mit der Chlorierung von Toluol beschäftigt waren. Die Geruchsschwelle für Benzylchlorid ist mit 0,047 ppm, entsprechend 0,24 mg/m<sup>3</sup>, angegeben worden.

## **7 Einstufungen und Grenzwerte**

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Benzylchlorid in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 in die Kategorie 2 der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe, die als Krebs erzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten“ eingestuft. Das Gemisch aus Benzylchlorid ( $\alpha$ -Chlortoluol),  $\alpha,\alpha$ -Dichlortoluol,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichlortoluol und Benzoylchlorid ist in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 in die Kategorie 1 der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten“ eingestuft.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde Benzylchlorid in die Kategorie M3 der erbgutverändernden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher erbgutverändernder Wirkung auf den Menschen zur Besorgnis Anlass geben“, in die Kategorie R<sub>E</sub>3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher fruchtschädigender (entwicklungsschädigender) Wirkungen beim Menschen zur Besorgnis Anlass geben“ und in die Kategorie K2 der Krebs erzeugenden Stoffe „Stoffe, die als Krebs erzeugend für den Menschen angesehen werden sollten“ gemäß den EU-Einstufungskriterien in der TRGS 905 legal eingestuft. Von der EU-Kommission wurde Benzylchlorid in die Kategorie K3 der Krebs erzeugenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher Krebs erregender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen“ in der TRGS 905 eingestuft. Während die nationale Einstufung für die Arbeitsschutzmaßnahmen heranzuziehen ist, gilt die EU-

Einstufung für das in Verkehr bringen von Gefahrstoffen. Das technische Gemisch von Benzylchlorid ( $\alpha$ -Chlortoluol),  $\alpha,\alpha$ -Dichlortoluol und  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichlortoluol wurde in die Kategorie 1 der Krebs erzeugenden Stoffe „Stoffe, die beim Menschen bekanntermaßen Krebs erzeugend wirken“ in der TRGS 905 legal eingestuft. Der TRK-Wert für Benzylchlorid beträgt 0,2 mg/m<sup>3</sup>.

In den USA wurde Benzylchlorid in die Kategorie A3 für Krebs erzeugende Stoffe eingestuft (bestätigtes Kanzerogen am Tier mit nicht bekannter Relevanz für den Menschen). Der TLV-Wert für Benzylchlorid beträgt 1 ppm (entsprechend 5,2 mg/m<sup>3</sup>).

## **8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 40 (Krebs erzeugende Gefahrstoffe - allgemein). Auf die Einstufung des Stoffes in die Kategorie M3 der erbgutverändernden Stoffe und R<sub>E</sub>3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe wird 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: [praevention@bgchemie.de](mailto:praevention@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de](http://www.bgchemie.de)