

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



o-Chlornitrobenzol

Nr. 73

Ausgabe 11/2000

Zu m-Chlornitrobenzol (Nr. 74) liegt ebenfalls eine TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG und eine Kurzfassung (Band 6) vor, die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	o-Chlornitrobenzol
1.2	IUPAC-Name	1-Chlor-2-nitrobenzol
1.3	CAS-Nr.	88-73-3
1.4	EINECS-Nr.	201-854-9

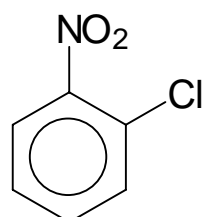
2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Benzene, 1-chloro-2-nitro-
1,2-Chlornitrobenzol
2-Chlornitrobenzol
Chlor-o-nitrobenzol
2-Chlor-1-nitrobenzol
2-Chloronitrobenzene
o-Chloronitrobenzene
Chloro-o-nitrobenzene
1-Chloro-2-nitrobenzene
2-Chloro-1-nitrobenzene
o-Nitrochlorbenzol
1,2-Nitrochlorbenzol
2-Nitrochlorbenzol
o-Nitrochlorbenzoyl TTR

1-Nitro-2-chlorbenzol
2-Nitro-1-chlorbenzol
o-Nitrochlorobenzene
2-Nitrochlorobenzene
1-Nitro-2-chlorobenzene

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	157,56
4.2	Schmelzpunkt, °C	31,8 32 32,5 32 - 33 33 33 - 35
4.3	Siedepunkt, °C	243 245,5 245 - 246 246
4.4	Dampfdruck, hPa	0,0575 (bei 20 °C) 0,532 (bei 25 °C) 49,8 (bei 150 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,35 (bei 40 °C) 1,368 (bei 22 °C) 1,49 (bei 15 °C)

4.6	Löslichkeit in Wasser	nicht löslich 280 mg/l (bei 20 °C) 580 mg/l 590 mg/l (bei 20 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Alkohol, Benzol und Ether löslich in Ethanol, Diethylether und Aceton
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	ca. 6 (bei 400 mg/l Wasser)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,54 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,153 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Durch Nitrierung - gelinde Einwirkung eines Salpetersäure-Schwefelsäure-Gemisches - von Chlorbenzol. Es entsteht ein Gemisch von o- und p-Chlornitrobenzol, das durch fraktionierte Kristallisation und Destillation getrennt wird.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

Jährlich werden ca. 25000 t hergestellt.

5.3 Verwendung

Weiterverarbeitung in der chemischen Großindustrie zur Herstellung von Vorprodukten für Farbstoffe, Pflanzenschutzmittel, Kautschukchemikalien und Pharmazeutika.

6 Zusammenfassung und Bewertung

o-Chlornitrobenzol wird bei entsprechender Exposition sowohl über die Haut und den Magen-Darm-Trakt als auch über die Atemwege vom Körper

aufgenommen. In Untersuchungen mit dem ^{14}C -markierten Stoff an Ratten konnte gezeigt werden, dass o-Chlornitrobenzol nach oraler Verabreichung bis zu 80 % und nach offener dermaler Verabreichung zu mindestens 40 % aufgenommen wird. Der wesentliche Teil des Stoffes wird in Form von Metaboliten innerhalb der ersten 24 Stunden mit dem Urin (60 bis 80 % der aufgenommenen Menge) und mit den Fäzes (20 bis 30 % der aufgenommenen Menge) wieder ausgeschieden. Bei sehr hohen Dosierungen, wie z. B. 200 mg/kg Körpergewicht oral, erfolgt die Ausscheidung über den Urin verzögert und die Ausscheidung über die Fäzes ist stark unterdrückt. Es gibt Hinweise auf eine Beteiligung des enterohepatischen Kreislaufes, aber keinerlei Anzeichen für eine Kumulation von o-Chlornitrobenzol oder von einem seiner Metaboliten. Im Gewebe wird nur ein sehr kleiner Teil der verabreichten Radioaktivität gefunden. Hauptwege des Metabolismus von o-Chlornitrobenzol im Körper sind die Reduktion der Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe und die Hydroxylierung am Benzol-Ring. Gebildet werden neben o-Chloranilin die entsprechenden Nitro- und Aminophenole, die als Konjugate mit Glukuronsäure und Schwefelsäure ausgeschieden werden. o-Chloranilin tritt auch unkonjugiert in Urin und Fäzes auf. Bei der Reduktion der Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe entsteht als sehr reaktives Zwischenprodukt die Hydroxylamin-Verbindung, die sowohl in vivo an Ratten als auch in vitro nachgewiesen worden ist.

Bei oraler bzw. dermaler akuter Applikation erweist sich o-Chlornitrobenzol als gesundheitsschädlich bis giftig. Als orale LD_{50} für Ratten liegen Werte zwischen 144 und 560 mg/kg Körpergewicht vor, für Mäuse zwischen 135 und 440 mg/kg Körpergewicht. Für Kaninchen beträgt die orale LD_{50} 280 mg/kg Körpergewicht und die dermale LD_{50} 355 bis 445 mg/kg Körpergewicht. Männliche Ratten zeigen eine dermale LD_{50} von 655 mg/kg Körpergewicht und weibliche Ratten von 1320 und 1796 mg/kg Körpergewicht. Als typisches Vergiftungssymptom tritt Zyanose auf. Bei der einmaligen Behandlung mit niedrigen o-Chlornitrobenzol-Dosierungen wird an Ratten und Katzen Methämoglobinämie festgestellt. Die Bestimmung der akuten Toxizität nach Inhalation ist wegen des geringen Dampfdruckes von o-Chlornitrobenzol bei 31,8 °C Umgebungstemperatur durchgeführt worden und ergab eine approximative LC_{50} für Ratten von 3200 mg/m³.

Bei Untersuchungen an Kaninchen zeigt o-Chlornitrobenzol keine haut- und augenreizenden Wirkungen. An Ratten und Meerschweinchen durchgeführte Untersuchungen, die nur unvollständig dokumentiert sind und in

denen heute nicht mehr gebräuchliche Methoden benutzt worden sind, geben einen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung, lassen aber eine abschließende Bewertung nicht zu.

In einer Reihe von Untersuchungen, in denen o-Chlornitrobenzol über 14 Tage, 4 Wochen, 3 bzw. 7 Monate oral oder durch Inhalation an Ratten oder Mäuse verabreicht wurde, erweist sich das hämatopoetische System aufgrund der starken Methämoglobinbildung, die zu einer hämolytischen Anämie führt, als Hauptzielorgan der toxischen Wirkung des Stoffes. In allen Untersuchungen wird unabhängig von Spezies und Verabreichungsweg durch die Gabe von o-Chlornitrobenzol der Methämoglobingehalt im Blut stark erhöht und der Hämoglobingehalt gesenkt. Weitere Veränderungen sind Senkung der Zahl der Erythrozyten und Leukozyten sowie des Hämatokrits, Erhöhung der Zahl der Lymphozyten, Thrombozyten und Retikulozyten und eine starke Erhöhung der Bildung von Heinz-Körpern. Soweit untersucht ist die Milz dunkel gefärbt, vergrößert und das Milzgewicht erhöht. In der Milz zeigt sich eine Hämosiderinablagerung, eine leichte bis mittlere Hämatopoese und eine minimale Hyperplasie der roten Pulpa. Schwächer sind die Einwirkungen auf die Leber. Das Lebergewicht ist nach längerer Behandlung erhöht, die Leberfunktion leicht gestört und histologisch ist eine zentrilobuläre Hypertrophie festzustellen. Die Nierengewichte sind etwas erhöht, ohne dass Funktionsstörungen beobachtet werden. Andere Organe sind nicht betroffen. Für die toxischen Effekte des o-Chlornitrobenzols nach längerer Exposition können aus den vorliegenden Befunden Dosierungen ohne Wirkung nicht abgeleitet werden. In den inhalativen Studien über 13 Wochen an Maus und Ratte sind die niedrigsten Dosierungen von 7 mg/m³ noch wirksam.

Zahlreiche Untersuchungen zur Gentoxizität von o-Chlornitrobenzol in vitro ergeben widersprüchliche Befunde. In Testen mit *Salmonella typhimurium* werden mit den meisten eingesetzten Stämmen eindeutig negative Ergebnisse erhalten. Die Stämme TA 98 und TA 100 reagieren in 12 bzw. 13 durchgeführten Testen mit metabolischer Aktivierung durch Zusatz von S9-Mix in der Hälfte der Fälle positiv (5 bzw. 7 Untersuchungen), in der anderen Hälfte negativ (7 bzw. 6 Untersuchungen). Ohne metabolische Aktivierung werden fast nur negative Ergebnisse berichtet. Nur in zwei Fällen werden mit dem *Salmonella typhimurium*-Stamm TA 1538 positive Testergebnisse erhalten. Dem stehen zwei negative Ergebnisse aus vergleichbaren Testen entgegen. Negativ verlaufen sind auch mehrere Teste mit *Escheri-*

chia coli und ein umu-Test mit *Salmonella typhimurium* auf DNA-schädigende Wirkung. Widersprüchlich sind auch die Ergebnisse der Teste an Säugerzellen. Von zwei berichteten Untersuchungen zur Chromosomenaberration an CHO-Zellen verläuft eine eindeutig negativ, die andere schwach positiv. An den gleichen Zellen ist auch ein Test auf Schwester-Chromatid-Austausch schwach positiv. Ein Genmutationstest an V79-Zellen und ein UDS-Test an primären Rattenhepatozyten sind eindeutig negativ. Zur Gentoxizität von o-Chlornitrobenzol in vivo liegen nur wenige Daten vor. In zwei geschlechtsgebundenen rezessiven Letal-Testen an *Drosophila melanogaster* erweist sich der Stoff als nicht gentoxisch. Die einmalige intraperitoneale Gabe von 60 mg o-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht an Mäusen führt zum vermehrten Auftreten von DNA-Bruchstücken nach Isolierung der Zellkerne aus Leber und Niere der Tiere und Eluierung der DNA daraus. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist o-Chlornitrobenzol nicht als gentoxisch zu bewerten und ist auch nicht legal eingestuft worden.

Für die Bewertung der kanzerogenen Wirkung von o-Chlornitrobenzol steht nur das Ergebnis einer Langzeitstudie mit 18-monatiger Behandlung von Ratten und Mäusen zur Verfügung und eine 4-Wochen-Studie an Mäusen zur Ausbildung präneoplastischer Leberfoci und Beeinflussung des Leberzellstoffwechsels durch o-Chlornitrobenzol. In der den heutigen Anforderungen in Durchführung und Dokumentation nicht entsprechenden Langzeitstudie ist nach Gabe von 100 mg o-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht (später 50 mg/kg Körpergewicht) im Futter über 18 Monate und einer weiteren Wartezeit von 6 Monaten bei Ratten eine erhöhte Tumorzinzidenz gegenüber den Kontrollen beobachtet worden. Es handelt sich um sehr unterschiedliche Tumoren in verschiedenen Organen. Bei der Behandlung mit einer höheren Dosierung an o-Chlornitrobenzol (200 mg und später 100 mg/kg Körpergewicht) sind keine erhöhten Tumorzahlen gegenüber den Kontrollen aufgetreten. Bei Mäusen, die 18 Monate mit o-Chlornitrobenzol behandelt (zunächst 300 mg und später 150 mg/kg Körpergewicht) und die noch weitere 3 Monate mit Normalfutter gehalten worden sind, ist die Anzahl an Hepatomen gegenüber den Kontrollen erhöht gewesen. Auch hier hat sich der Befund bei Männchen nach Gabe einer höheren Dosierung von 600 mg und später 300 mg/kg Körpergewicht nicht bestätigt. Nur die weiblichen Mäuse haben auch bei dieser hohen Dosierung den gleichen Effekt wie bei der niedrigen Dosierung gezeigt. In der 4-Wochen-Studie an Mäusen hat o-Chlornitrobenzol bei Gabe von 5, 50 und 500 mg/kg Körpergewicht mit dem Futter nicht zur Ausbildung der typischen Leberfoci ge-

führt. Es ist jedoch nachgewiesen worden, dass in den Hepatozyten dosisabhängig Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels stattfinden. Insbesondere bei der mittleren und der höchsten Dosis ist es zu einer starken Abnahme der Glukoneogenese und des Glykogengehaltes in den Leberzellen sowie zu einer Steigerung der Glykolyse und des Pentosephosphat-Weges gekommen. Damit wird in den Hepatozyten eine Stoffwechsellage induziert, die nach Interpretation der Autoren dieser Studie die Entstehung von Tumoren möglicherweise begünstigen könnte. Die aufgeführten Untersuchungen geben Hinweise auf ein mögliches kanzerogenes Potenzial des Stoffes.

Werden weibliche Ratten vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit täglich mit bis zu 100 mg o-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht oral mit der Schlundsonde behandelt, so ergibt sich gegenüber den mitgeführten Kontrollen keine Abweichung der Rate der Fruchtbarkeit, der mittleren Zahl der lebenden und toten Feten, der gesamten Implantationen, der späten Resorptionen und der Corpora lutea oder der Präimplantationsverluste, obgleich es bei dieser hohen Dosierung zu Körpergewichtsverlust und reduzierter Futteraufnahme der Muttertiere kommt. Es werden auch keine biologisch relevanten Unterschiede zur Kontrolle in der Zahl der Jungtiere festgestellt, die eine Missbildung an Organen oder dem Skelett aufweisen. Somit besteht hier weder eine teratogene Wirkung des o-Chlornitrobenzols noch sind embryo- oder fetotoxische Effekte nachweisbar. In einer Studie, in der Ratten und Mäusen über 13 Wochen o-Chlornitrobenzol mit der Atemluft verabreicht worden ist (Konzentration bis zu 115,2 mg/m³), wird bei Weibchen kein Unterschied des durch vaginalzytologie bestimmten Östruszyklus gegenüber den Kontrollen festgestellt. Bei den männlichen Ratten kommt es bei der höchsten Konzentration von 115,2 mg/m³ zu einer verminderten Spermatogenese und einer Verringerung des Hodengewichtes. Das Gewicht des Nebenhodens ist gesenkt und die Spermatidköpfe/Hoden sowie die Anzahl der Spermatozoen ist gegenüber der Kontrolle vermindert. Konzentrationen von 57,6 mg/m³ haben bei den Ratten keinen Einfluss auf die männlichen Geschlechtsorgane, obwohl auch bei dieser Konzentration noch erhebliche toxische Effekte auf das hämatopoetische System auftreten. Bei den männlichen Mäusen ist nur eine Verminderung der Spermienbeweglichkeit zu beobachten. Diese Befunde können in Untersuchungen mit kürzerfristigen o-Chlornitrobenzol-Behandlungen nicht bestätigt werden: Bei der einmaligen oralen Gabe von 150 mg o-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht an männliche Ratten werden keinerlei Effekte auf den Hoden beobachtet und

4 Wochen lang mit 1120 mg o-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht über das Futter behandelte männliche Mäuse reagieren nur mit einer leichten Senkung des Hodengewichtes ohne histopathologisches Korrelat. Eine umfassende Studie zur Reproduktionstoxizität an Mäusen über zwei Generationen, die mit oralen Dosierungen von bis zu 160 mg o-Chlornitrobenzol/kg Körpergewicht durchgeführt worden ist, erbringt schließlich keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fortpflanzung der Tiere, obwohl bei der höchsten Dosierung deutliche toxische Effekte (Methämoglobinämie, Milzvergrößerung) auftreten. Weder die Zahl der Paare mit Nachkommen noch die Zahl der Würfe/Pair, der lebenden Nachkommen, ihrer Geschlechtsverteilung und ihres Gewichtes sind durch die Behandlung mit o-Chlornitrobenzol gegenüber unbehandelten Kontrollen in der ersten oder zweiten Generation beeinflusst. Am Ende der Untersuchung werden an den behandelten Männchen keine Effekte auf die Zahl der Spermien, abnormer Spermien und auf die Spermienbeweglichkeit gefunden.

Die Gefährlichkeit von o-Chlornitrobenzol für den Menschen ist seit langem bekannt, es wird jedoch immer über Mischexpositionen, häufig mit p-Chlornitrobenzol und/oder Nitrobenzol, berichtet. Kritisch ist die schnelle Aufnahme des Stoffes über die Haut und die Atemwege. Akute Vergiftungsercheinungen sind Methämoglobinämie, Zyanose, Erbrechen, Kopfschmerzen und in schweren Fällen Kollaps.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat o-Chlornitrobenzol in die Kategorie 3 „Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher Krebs erzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können“ der MAK- und BAT-Werte-Liste eingestuft und wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert.

o-Chlornitrobenzol wurde außerdem in die Kanzerogenitätskategorie K3 „Stoffe, die wegen möglicher Krebs erregender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen“ sowie in die Kategorie R_F3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit) des Menschen zur

Besorgnis Anlass geben“ gemäß den EU-Einstufungskriterien in der TRGS 905 legal eingestuft.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 33 (aromatische Nitro- oder Aminoverbindungen). Auf die Einstufung des Stoffes in die Kategorie K3 und R_F3 nach TRGS 905 und die Gefahr der Hautresorption 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: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de