

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

2,5-Dimethoxy- Nr. 121 4-chloranilin

CAS-Nr. 6358-64-1



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

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

2,5-Dimethoxy-4-chloranilin

2,5-Dimethoxy-4-chloroaniline

1 Zusammenfassung und Bewertung

Als orale LD₅₀ von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin sind an Ratten 1260 bzw. 4800 mg/kg Körpergewicht bestimmt worden, wonach der Stoff bei akuter oraler Aufnahme als gesundheitsschädlich betrachtet werden kann. Die klinischen Symptome einer akuten oralen Intoxikation mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin sind unspezifisch gewesen und bei der Sektion der verendeten Tiere ist makroskopisch eine Läppchenzeichnung der Leber festgestellt worden. Eine dermale Applikation von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin ist nicht giftig; die 24-stündige okklusive Applikation von 2000 mg/kg Körpergewicht auf die enthaarte intakte Haut ist bei Ratten ohne Befund geblieben (dermale LD₅₀ > 2000 mg/kg Körpergewicht).

Zur toxischen Wirkung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin bei wiederholter Applikation ist eine subakute orale Studie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 408 und der Richtlinie 79/831/EWG, Annex V, Part B, Methode B7, an der Sprague-Dawley-Ratte durchgeführt worden. Die Behandlung per Schlundsonde mit 100 bzw. 500 mg 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin/kg Körpergewicht/Tag über 29 Tage hat zu dosisabhängigen Veränderungen hämatologischer Parameter im Sinne einer Anämie mit einer Abnahme der Erythrozytenzahl, der Hämoglobin- und der Hämatokritkonzentrationen, des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens und der mittleren Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten, einer Erhöhung der Retikulozytenzahl, einer Polychromasie und einer leichten Anisozytose sowie zu erhöhten Zahlen der frühen und der späten Normoblasten im Knochenmark geführt. Ferner hat 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin in diesen Dosierungen dosisabhängige Schädigungen der Leber und der Nieren mit Erhöhung der Organgewichte, veränderten klinisch-chemischen Parametern und histopathologischen Befunden in Form einer Vergrößerung der zentrilobulären Hepatozyten und Nekrosen im Bereich der Nierenpapillen induziert. Ohne histopathologisches Korrelat ist bei 500 mg/kg Körpergewicht noch das Milzgewicht erhöht gewesen. Die unterste geprüfte Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht, in der es lediglich vereinzelt zu einer verstärkten Salivation nach der Schlundsondenapplikation und zu einem leicht erhöhten Wasserverbrauch

der männlichen Tiere gekommen ist, ist als no observed adverse effect level (NOAEL) bewertet worden.

An der Haut und an den Augen von Kaninchen wirkt 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin nicht reizend.

2,5-Dimethoxy-4-chloranilin zeigt im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman am Meerschweinchen kein hautsensibilisierendes Potenzial.

In vitro im als Platteninkorporationstest durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 hat 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin nach metabolischer Aktivierung mit S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern am Stamm TA 100 eindeutig und am Stamm TA 98 schwach mutagen gewirkt. Ohne metabolische Aktivierung ist der Test negativ verlaufen. Bei Escherichia coli WP2uvrA und im HPRT-Test an V79-Zellen des chinesischen Hamsters ist weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung, ebenfalls durch S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern, eine mutagene Wirkung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin nachzuweisen gewesen. Auch in vivo im Mikronukleustest an Mäusen hat 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin bei einmaliger oraler Applikation von 1200 mg/kg Körpergewicht nicht gentoxisch gewirkt. 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin besitzt somit kein gentoxisches Potenzial.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat sich auf Anregung der BG Chemie mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin befasst. 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin ist in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 in die Kategorie 3B der Krebs erzeugenden Stoffe eingestuft worden: „Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig. Aus in vitro oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.“. Außerdem ist 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert worden.

2 Stoffname

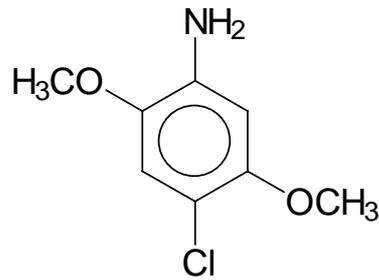
2.1	Gebrauchsname	2,5-Dimethoxy-4-chloranilin
2.2	IUPAC-Name	2,5-Dimethoxy-4-chloranilin
2.3	CAS-Nr.	6358-64-1
2.4	EINECS-Nr.	228-782-0

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

1-Amino-4-chlor-2,5-dimethoxybenzol
Aminochlorhydrochinondimethylether
2-Amino-5-chlorhydrochinondimethylether
2-Amino-5-chlorhydroquinone dimethylether
Aniline, 4-chloro-2,5-dimethoxy-
Benzenamine, 4-chloro-2,5-dimethoxy-
Benzolamin, 4-Chlor-2,5-dimethoxy-
5-Chlor-2-amino-1,4-dimethoxybenzol
Chloraminohydrochinondimethylether
4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin
4-Chlor-2,5-dimethoxybenzolamin
Chloro-4-dimethoxy-2,5-aniline
4-Chloro-2,5-dimethoxyaniline
4-Chloro-2,5-dimethoxybenzenamine
CMEB
CME-Base
2,5-Dimethoxy-4-chloroaniline

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	187,63	
5.2	Schmelzpunkt, °C	117,5	(EC, 2000)
5.3	Siedepunkt, °C	Zersetzung bei 210 °C	(EC, 2000)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,00001 (bei 20 °C) 0,0933 (bei 90 °C)	(EC, 2000)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,3 (bei 20 °C)	(Hoechst, 1986 a, b)
5.6	Löslichkeit in Wasser	4 g/l (bei 20 °C)	(EC, 2000)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol, Toluol, Aceton, Xylol, Benzol, Ether	(Hoechst, 1986 a, b)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient log P _{ow} : 1,8 bzw. 1,88 (berechnet)	(EC, 2000)
5.9	pH-Wert	7 - 8	(Hoechst, 1991)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 7,66 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,13 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Durch Reduktion von 2,5-Dimethoxy-4-chlornitrobenzol in Gegenwart von Pt/C- oder Pd/C-Katalysatoren und Lösemitteln (Toluol, Xylol, t-Butanol) bei 20 bis 35 bar und maximal 120 °C (Hoechst, 1997).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zwischenprodukt für die Herstellung von Pigmenten und Farbstoffen (Hoechst, 1986 a, b, 1991).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (keine Angabe zur Reinheit) wurde an weiblichen Wistar-Ratten (Stamm Hoe: WISKf(SPF71)) geprüft. Je 10 Tiere/Gruppe erhielten 800, 2000 oder 5000 mg/kg Körpergewicht formuliert als 25-prozentige Suspension in Sesamöl per Schlundsonde. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Als LD₅₀ wurden 1260 (798 bis 1850) mg/kg Körpergewicht ermittelt. An Symptomen wurden Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen, Hockstellung, Kriech- oder geduckte Stellung, Bauchlage, Seitenlage, Haarsträuben, verengte Lidspalten, vermehrter Tränenfluss, unregelmäßige bzw. stoßweise Atmung, Narkose und eine dunkelbraungelbe Verfärbung des Urins beobachtet. Die Sektion der verendeten Tiere ergab als makroskopischen Befund eine Läppchenzeichnung der Leber und eine mit braunem Urin gefüllte Harnblase; die Sektion bei Versuchsende war ohne Befund (Hoechst, 1979).

2,5-Dimethoxy-4-chloranilin wurde in einer weiteren Studie zur Bestimmung der oralen LD₅₀, formuliert in Maiskeimöl, per Schlundsonde in Dosierungen von 1080, 1950, 3510, 4720 bzw. 6330 mg/kg Körpergewicht jeweils 10 männlichen Wistar-Ratten appliziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Sektionen wurden nicht durchgeführt. Als LD₅₀ wurde ein

Wert von 4800 (3800 bis 6000) mg/kg Körpergewicht errechnet. Die klinischen Symptome, u. a. Lethargie, Prostration, Ptosis, Piloarrektion, Diarrhö, farbiger Nasen- und Augenausfluss, waren unspezifisch (MB, 1979).

Die dermale LD₅₀ von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin mit einer Reinheit von $\geq 99,0\%$ wurde in einem Limit-Test gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 402 an 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (Stamm Hoe: WISKf(SPF71)) bestimmt. Es wurden 2000 mg/kg Körpergewicht okklusiv auf die enthaarte intakte Rückenhaut appliziert. Nach 24 Stunden wurde die auf der Haut verbliebene Substanz mit Wasser abgewaschen. Während der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit traten weder Todesfälle noch Vergiftungserscheinungen auf. Die Sektion war ohne Befund. Somit ist die dermale LD₅₀ von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin für die Ratte > 2000 mg/kg Körpergewicht (Hoechst, 1988 a).

Subakute Toxizität

In einem Vorversuch zu einer oralen 4-Wochen-Studie (siehe unten; HRC, 1993 b) erhielten je 5 männliche und 5 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Stamm Crl: CD[®] SD BR VAF PLUS; mittleres Ausgangsgewicht ca. 163 bzw. ca. 145 g) über 14 Tage Futter mit 0 (Kontrolle), 2000, 4000 oder 8000 ppm 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (Reinheit 87,7 %). Die Untersuchung erfolgte gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407. Anhand des Futtermittelsverbrauchs wurde errechnet, dass die männlichen Tiere täglich 0 (Kontrolle), 240, 469 oder 915 mg 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin/kg Körpergewicht und die weiblichen Tiere 0 (Kontrolle), 225, 460 oder 906 mg 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin/kg Körpergewicht aufgenommen haben. Alle Tiere überlebten. Futtermittelsverbrauch und Körpergewichtsentwicklung waren in der ersten Versuchswoche dosisabhängig herabgesetzt. In allen Dosisgruppen hatten die Tiere Haarausfall an Rücken und Schultern und die der oberen Dosisgruppe auch Piloarrektion. Die Käfigböden wiesen in allen mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin behandelten Gruppen rote Verfärbungen auf, die bei den Kontrollen nicht festgestellt wurden, was vermutlich auf die Ausscheidung der rosarot gefärbten Testsubstanz mit dem Urin zurückzuführen ist. Besonders in der oberen Dosisgruppe kam es zu Veränderungen hämatologischer Parameter im Sinne einer Anämie; Hämoglobinmenge, Erythrozytenzahl und Hämatokritwert waren reduziert und es bestand eine Polychromasie der Erythrozyten. Bei den Männchen und den Weibchen war außerdem

die Blutgerinnung beeinträchtigt (verringerte Thrombotest-Zeit) und nur bei den männlichen Ratten war die Thrombozytenzahl erhöht. In schwächerem Ausmaß wiesen auch die Tiere der beiden unteren Dosisgruppen eine Polychromasie und die Männchen der 4000 ppm-Gruppe eine reduzierte Blutgerinnung auf. Von den untersuchten klinisch-chemischen Parametern waren in der oberen Dosisgruppe (8000 ppm) der Cholesterin-Spiegel und der Bilirubinwert erhöht sowie die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase, der Aspartataminotransferase (Glutamat-Oxalat-Transaminase) und nur bei den Weibchen der Alaninaminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) reduziert. Außerdem war nur bei den Männchen das Verhältnis von Albumin zu Globulin verringert. 4000 und 2000 ppm bewirkten ebenfalls eine Verminderung der Aktivität der alkalischen Phosphatase und 4000 ppm auch erhöhte Cholesterinspiegel sowie nur bei den Weibchen erhöhte Bilirubinwerte und nur bei den Männchen eine Verringerung des Verhältnisses von Albumin zu Globulin. In allen Dosisgruppen war das relative Lebergewicht erhöht. Das relative Nierengewicht war bei den Männchen der oberen Dosisgruppe erhöht und bei den Weibchen der beiden oberen Dosisgruppen, ebenso wie das Nebennierengewicht, reduziert. Bei 4/10 Tieren der unteren, 5/10 Tieren der mittleren und 6/10 Tieren der oberen Dosisgruppe waren die Lebern makroskopisch vergrößert. Die zentrilobulären Hepatozyten waren behandlungsbedingt bei allen Tieren aller Dosisgruppen minimal vergrößert und wiesen eine minimale Aggregation von Organellen auf. Ein no observed effect level konnte nicht erreicht werden. Analytische Untersuchungen ergaben, dass 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin-Konzentrationen im Futter von < 50 ppm nicht stabil waren (HRC, 1993 a).

In der anschließenden 4-Wochen-Studie wurden die Tiere per Schlundsonde behandelt, da bei Applikation mit dem Futter die Stabilität von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin nicht ausreichend erschien (siehe oben; HRC, 1993 a). In der gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 408 und der Richtlinie 79/831/EWG, Annex V, Part B, Methode B7, durchgeführten Studie wurden je 5 männliche und 5 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Stamm Crl: CD[®] SD BR VAF PLUS, mittleres Ausgangsgewicht 147,2 bzw. 137 g) täglich über 29 Tage mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (Reinheit 77,9 %, 18,5 % Wasser) in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 20, 100 oder 500 mg/kg Körpergewicht, appliziert als Suspension in Maiskeimöl, behandelt. Alle Tiere überlebten bis zur Sektion am Versuchstag 30. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den Männchen der oberen Dosisgruppe ab der ersten

Versuchswoche und bei den Weibchen der beiden oberen Dosisgruppen in der 4. Versuchswoche retardiert. Der Futterverbrauch war nur bei den Männchen der oberen Dosisgruppe und bei diesen auch nur in der ersten Versuchshälfte signifikant reduziert, während der Wasserverbrauch dosisabhängig in allen Dosisgruppen der Männchen und ab 100 mg/kg Körpergewicht auch bei den Weibchen erhöht war. Nur bei den Männchen der oberen Dosisgruppe lag das terminale Körpergewicht signifikant unter dem der Kontrolle. An klinischen Symptomen wurden bei den Tieren der 100 und der 500 mg/kg Körpergewicht-Gruppe dosisabhängig Piloarrektion, verstärkter Speichelfluss und gelegentlich anormaler Gang und bei den Tieren der 500 mg/kg Körpergewicht-Gruppe auch Hockstellung und manchmal Lethargie sowie Ptosis festgestellt. Die Käfigböden der Tiere wiesen rotbraune Verfärbungen auf, die bei den Kontrollen nicht vorkamen. Bei den Tieren der unteren, mit 20 mg/kg Körpergewicht behandelten Dosisgruppe wurde nur nach der Sondierung bisweilen verstärkte Salivation beobachtet. Bei 500 mg/kg Körpergewicht kam es zu signifikanten Veränderungen hämatologischer Parameter im Sinne einer Anämie: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV (mittleres Erythrozyteneinzelvolumen, nur bei den Weibchen) und MCHC (mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten, nur bei den Männchen) waren reduziert, die Retikulozytenzahl war erhöht und es bestanden eine Polychromasie sowie eine leichte Anisozytose; ferner waren im Knochenmarkausstrich die frühen und die späten Normoblasten bei den Männchen signifikant und die Gesamtzahl erythrozytärer Zellen bei den Männchen und den Weibchen tendenziell, aber nicht signifikant erhöht. Viele dieser bei den mit 500 mg/kg Körpergewicht behandelten Tieren aufgetretenen hämatologischen Veränderungen waren in geringerer Intensität auch nach Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht festzustellen: signifikant waren Erythrozyten, Hämoglobin und bei den Männchen Hämatokrit reduziert sowie die Retikulozyten bei den Weibchen erhöht und die leichte Polychromasie bei beiden Geschlechtern. Nur bei den Weibchen war die Thrombotest-Zeit als Maß für die Blutgerinnung in den beiden oberen Dosisgruppen leicht reduziert. Signifikante Veränderungen des roten Blutbildes wurden bei den mit 20 mg/kg Körpergewicht behandelten Tieren nicht festgestellt. Von den klinisch-chemischen Parametern waren in den beiden oberen Dosisgruppen bei beiden Geschlechtern die Bilirubinwerte erhöht und nur bei den Männchen war die Aktivität der Aspartataminotransferase verringert. Ausschließlich in der oberen Dosisgruppe waren ferner bei beiden Geschlechtern der Choleste-

rinwert und nur bei den Weibchen die Werte für Plasmaprotein und Kreatinin erhöht sowie ebenfalls nur bei den Weibchen Natrium, Chlorid und die Aktivität der alkalischen Phosphatase reduziert. Die absoluten und die relativen Lebergewichte waren bei beiden Geschlechtern in der mittleren und der hohen Dosisgruppe, die relativen Nierengewichte bei den Weibchen der mittleren und bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe sowie die relativen und absoluten Milzgewichte ohne histopathologisches Korrelat bei den Männchen und den Weibchen der oberen Dosisgruppe erhöht. Dosisunabhängig und ohne histopathologisches Korrelat war außerdem in allen Dosisgruppen das absolute Hodengewicht verringert. Die histologische Befundung ergab bei je 1/5 Männchen und Weibchen der mittleren sowie bei 5/5 Männchen und 4/5 Weibchen der oberen Dosisgruppe eine Vergrößerung der zentrilobulären Hepatozyten und bei 2/5 Männchen der mittleren Dosisgruppe sowie 4/5 Männchen und 3/5 Weibchen der oberen Dosisgruppe degenerative Veränderungen der Nieren in Form einer Papillennekrose. Die unterste geprüfte Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht, bei der es lediglich vereinzelt zu Salivation nach der Schlundsondenapplikation und leicht erhöhtem Wasserverbrauch der Männchen kam, wurde von den Autoren als no observed adverse effect level (NOAEL) bewertet (HRC, 1993 b).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

In einer akuten Hautreizstudie, die gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 und der Richtlinie 84/449/EWG an Kaninchen durchgeführt wurde, wirkte 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (Reinheit 98 %) nicht reizend. Es wurden je 500 mg des Stoffes für 4 Stunden auf die enthaarte intakte Rumpfhaut von 3 Neuseeland-Kaninchen semiokklusiv appliziert. Zu allen Untersuchungsterminen, 30 und 60 Minuten sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Applikationsende, war die Haut der Tiere ohne Befund (Hoechst, 1986 a).

Zur Prüfung der Augenreizwirkung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (Reinheit 98 %) gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 405 und der Richtlinie 84/449/EWG wurden je 100 mg des Stoffes in den Bindehautsack jeweils eines Auges von 3 Neuseeland-Kaninchen appliziert. Die Beurteilung der Reizwirkung erfolgte 1, 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation. Bei der Befundung eine Stunde post applicationem zeigten die Bindehäute eine leichte Schwellung sowie eine deutliche Hyperämie bis diffuse karmesinrote Färbung. Diese Reizerscheinungen wurden von klarem Ausfluss beglei-

tet. Die Bindehautschwellung war bei allen Tieren 24 Stunden, die Bindehautrötung bei 2 Tieren nach 48 Stunden und bei einem Tier nach 72 Stunden reversibel. Aus den numerisch bewerteten Einzelbefunden zu den Beobachtungszeitpunkten nach 24, 48 und 72 Stunden wurden für die Hornhauttrübung, die Regenbogenhautentzündung und die Bindehautschwellung Mittelwerte von jeweils 0,0 und für die Bindehautrötung ein Mittelwert von 0,4 errechnet, woraus sich nach den Einstufungskriterien der Richtlinie 83/467/EWG eine Bewertung als nicht reizend ergab (Hoechst, 1986 b).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

2,5-Dimethoxy-4-chloranilin zeigte in einem gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 406 und der Richtlinie 96/54/EG, Annex IV C, Methode B6, am Meer-schweinchen durchgeführten Maximierungstest nach Magnusson und Kligman kein hautsensibilisierendes Potenzial. In Vorversuchen zur reizenden Wirkung induzierte eine 5-prozentige Formulierung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (Reinheit 99,1 %) in Hydroxyethylzellulose (Tylose H 4000 G4 PHA), zusammen mit 50-prozentigem Freund's komplettem Adjuvans intradermal appliziert, wohl definierte Erytheme und leichte Ödeme; eine 1- und eine 0,2-prozentige Formulierung induzierten noch leichte Erytheme und Ödeme. Die okklusive 24-stündige dermale Applikation auf die enthaarte intakte Rücken-haut von bis zu 25-prozentigen Formulierungen nach vorheriger intradermaler Injektion des Adjuvans blieb ohne Befund. Im eigentli-chen Sensibilisierungstest erhielten 10 weibliche Pirbright-White-Meer-schweinchen (Stamm HsdPoc:DH) in die enthaarte intakte Rücken-haut je 2 intradermale Injektionen mit 50-prozentigem Adjuvans, einer 5-prozentigen Formulierung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin in Hydroxyethylzellulose so-wie diese Formulierung gemischt mit dem 50-prozentigen Adjuvans. Im Ap-plikationsbereich bildeten sich daraufhin wohl definierte Erytheme und Ödeme sowie Schorf, sodass auf die Applikation von 10-prozentigem Na-triumdodecylsulfat verzichtet wurde. Eine Woche nach der intradermalen In-duktion folgte die dermale Induktion mit einer 25-prozentigen 2,5-Dimeth-oxo-4-chloranilin-Formulierung in Hydroxyethylzellulose, die für 48 Stunden okklusiv auf die Rücken-haut appliziert wurde und in den Bereichen, die bei der ersten Induktion intradermal mit dem Adjuvans behandelt worden wa-ren, zu Erythemen und Ödemen führte. Die dermale Auslösebehandlung mit einer 25-prozentigen Formulierung, die 14 Tage nach der zweiten In-

duktionsbehandlung für 24 Stunden okklusiv auf die enthaarte intakte Flankenhaut appliziert wurde, führte 24 und 48 Stunden nach der Applikation bei keinem der 10 Tiere zu positiven Hautreaktionen (Aventis, 2001).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test wirkte 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (Reinheit 99,9 %) mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98 und TA 100 mutagen. Ohne metabolische Aktivierung verlief der Test negativ. In der als Platteninkorporationstest durchgeführten Prüfung wurden die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowie der Escherichia coli-Stamm WP2uvrA mit 4 bis 10000 µl 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin/Platte, formuliert mit DMSO, inkubiert. Es wurden zwei unabhängige Testreihen an jeweils drei Platten/Konzentration durchgeführt. Ab 5000 µg/Platte präzipitierte 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin im Plattenmedium; 10000 µg/Platte erwiesen sich für die meisten Stämme als toxisch. Mit metabolischer Aktivierung waren die Revertanzahlen des Stammes TA 100 ab 4 µg/Platte konzentrationsabhängig deutlich erhöht. Bei Stamm TA 98 waren die Revertanzahlen ab 4 µg/Platte mit metabolischer Aktivierung nur leicht und nicht eindeutig konzentrationsabhängig erhöht, wobei maximal nur in etwa eine Verdoppelung gegenüber den Spontanrevertanzahlen erreicht wurde. Ohne metabolische Aktivierung führte die Inkubation der Salmonella typhimurium-Stämme und des Escherichia coli-Stammes mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin zu keiner signifikanten Erhöhung der Revertanzahlen. Die Prüfungen mit den Positivkontrollen Natriumazid, 9-Aminoacridin, 2-Nitrofluoren, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin, Benzo[a]pyren und 2-Aminoanthracen ergaben die erwarteten Ergebnisse (Hoechst, 1986 c).

Im HPRT-Test an V79-Zellen des chinesischen Hamsters zeigte sich weder mit noch ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-in-

duzierten Rattenlebern) eine mutagene Wirkung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin. Der Test wurde mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin mit einer Reinheit von ca. 99 % entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 476 durchgeführt. In Vorversuchen erwiesen sich 300 µg/ml (Löslichkeitsgrenze) ohne metabolische Aktivierung und bereits 2 µg/ml mit metabolischer Aktivierung als zytotoxisch. Im Hauptversuch ohne metabolische Aktivierung wurden Konzentrationen von 0 (Negativkontrollen), 37,5, 75, 150 und 300 µg/ml und mit metabolischer Aktivierung solche von 0 (Negativkontrollen), 0,25, 0,5, 1,0, 1,25 und 1,5 µg/ml geprüft. 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin induzierte in zwei unabhängigen Experimenten unter diesen Versuchsbedingungen keine erhöhten Inzidenzen 6-Thioguanin-resistenter Mutanten und wirkte somit nicht genotoxisch. Im Hauptversuch wirkten die geprüften Konzentrationen ohne metabolische Aktivierung nicht zytotoxisch; mit metabolischer Aktivierung war der PE-Wert (relative „plating efficiency“) in den zwei Teilerperimenten in der jeweils obersten geprüften Konzentration auf 53,3 bzw. 74,2 % herabgesetzt, was auf eine zytotoxische Wirkung hinwies. Ethylmethansulfonat und 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen wirkten als Positivkontrollen erwartungsgemäß mutagen (Hoechst, 1988 b).

7.6.2 In vivo

Auch in einem Mikronukleustest, der gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 474 durchgeführt worden ist und in dem je 5 männliche und 5 weibliche NMRI-Mäuse (Stamm Hoe: NMRKf (PFF71), mittleres Ausgangsgewicht 36,8 bzw. 26,6 g)/Dosis und Befundungstermin einmal per Schlundsonde mit 0 (Kontrolle) oder 1200 mg/kg Körpergewicht, formuliert in Sesamöl, behandelt worden sind, konnte keine genotoxische Wirkung von 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin festgestellt werden. Die Behandlung mit 1200 mg 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin (technische Verbindung 4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin TF mit einer Reinheit von 77,3 %)/kg Körpergewicht wirkte bei einem Männchen letal und verursachte Vergiftungssymptome, wie reduzierte Spontanaktivität, unkoordinierter bzw. ataktischer Gang, Bauchlage, unregelmäßige Atmung und reduzierte oder aufgehobene Stellreflexe. 48 Stunden nach der Applikation waren die Tiere frei von klinischen Symptomen. Die Tötung der Tiere zur Aufarbeitung des Femurknochenmarks erfolgte 24, 48 bzw. 72 Stunden nach der Applikation. Das Verhältnis der polychromatischen Erythrozyten zu den normochromatischen Erythrozyten wurde an 1000

Erythrozyten/Tier bestimmt und jeweils 1000 polychromatische und normochromatische Erythrozyten/Tier wurden hinsichtlich Mikronuklei ausgewertet. Das Verhältnis polychromatischer zu normochromatischen Erythrozyten im Knochenmark war nicht verändert und die Mikronukleiraten der Erythrozyten des Knochenmarks waren nicht erhöht. Bei den mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) behandelten Positivkontrollen waren die Mikronukleiraten erwartungsgemäß erhöht (Hoechst, 1993).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Nach betrieblichen Erfahrungen kann es zur Methämoglobinämie kommen (keine weiteren Angaben; Hoechst, 1994).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat sich auf Anregung der BG Chemie mit 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin befasst. 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin ist in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 in die Kategorie 3B der Krebs erzeugenden Stoffe eingestuft worden: „Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig. Aus in vitro oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.“. Außerdem ist 2,5-Dimethoxy-4-chloranilin wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert worden (DFG, 2004).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGI A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 33 (aromatische Nitro- und Aminoverbindungen) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Literatur

Aventis Pharma Deutschland GmbH, ProTox
4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin - testing for sensitizing properties in the Pirbright-White guinea pig in the maximization test
unveröffentlichter Bericht Nr. 2000.1025 (2001)
durchgeführt auf Empfehlung des Beratergremiums der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte Liste 2004
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

EC (European Commission), European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz 4-chloro-2,5-dimethoxyaniline
angelegt am 11.02.2000

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Akute orale Toxizität von Chloraminohydrochinondimethyläther (CMEB) an weiblichen Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 427/79 (1979)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Chloraminohydrochinondimethylether - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.0293 (1986 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Chloraminohydrochinondimethylether - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.0294 (1986 b)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology
Aminochlorhydrochinondimethylether - study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium (Ames test) and Escherichia coli
unveröffentlichter Bericht Nr. 86.1050 (1986 c)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Aminochlorhydrochinondimethylether - Prüfung der akuten dermalen Toxizität an der Wistar-Ratte
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.0182 (1988 a)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology and Pathology
Aminochlorhydrochinondimethylether - detection of gene mutations in somatic cells in culture, HGPRT-test with V79 cells
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.0811 (1988 b)

Hoechst AG
AIDA-Grunddatensatz benzenamine, 4-chloro-2,5-dimethoxy- (9CI) (1991)

Hoechst AG, Pharma Development Central Toxicology
4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin TF - micronucleus test in male and female NMRI mice after oral administration
unveröffentlichter Bericht Nr. 92.1154 (1993)

Hoechst AG
EG-Sicherheitsdatenblatt 4-Chlor-2,5-dimethoxyanilin (1994)

Hoechst AG
Ermittlung und Beurteilung gefährlicher Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz (1997)

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd., England)
2,5-Dimethoxy-4-chloraniline (BG catalogue No. 121) - fourteen-day dietary preliminary study in rats
unveröffentlichter Bericht, BGH 30/911389 (1993 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd., England)
2,5-Dimethoxy-4-chloroaniline (BG catalogue No. 121) - twenty-eight day oral toxicity study in rats
unveröffentlichter Bericht, BGH 44/920974 (1993 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

MB Research Laboratories, Inc., Spinnerstown, Pennsylvania, USA
Test for oral toxicity in rats
unveröffentlichter Bericht, Project No. MB 79-3700 (1979)
im Auftrag der Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.

VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)