

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

3-Chlor- propionsäure- chlorid

Nr. 162

CAS-Nr. 625-36-5



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: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

3-Chlorpropionsäurechlorid

3-Chloropropanoic acid chloride

Außer zu 3-Chlorpropionsäurechlorid (Nr. 162) existieren TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu den strukturhomologen Verbindungen 4-Chlorbuttersäurechlorid (Nr. 163) und Chloracetylchlorid (Nr. 209), die zum Vergleich herangezogen werden können.

3-Chlorpropionsäurechlorid hydrolysiert in wäßrigem Milieu innerhalb von 5 Minuten vollständig zu 3-Chlorpropionsäure und Salzsäure. Zumindest ein Teil der toxikologischen Wirkung von 3-Chlorpropionsäurechlorid dürfte daher auf die Hydrolyseprodukte zurückzuführen sein.

1 Zusammenfassung und Bewertung

3-Chlorpropionsäurechlorid ist nach den vorliegenden Untersuchungen bei oraler Gabe akut gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte oral ca. 1200 mg/kg Körpergewicht). Im Inhalations-Risiko-Test sind nach nur 3minütiger Exposition alle 6 eingesetzten Ratten verendet. Im Alarie-Test (sensorische Reizwirkung) beträgt die RD_{50} (Konzentration, die die Atemfrequenz um 50 % herabsetzt) 73 mg/m³.

3-Chlorpropionsäurechlorid besitzt bereits nach kurzen Einwirkungszeiten eine starke Ätzwirkung an der Haut, am Auge und an den Atemwegen.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test wirkt 3-Chlorpropionsäurechlorid ohne und mit metabolischer Aktivierung mutagen. Ohne nähere Angaben ist berichtet worden, daß im SOS-Chromo-Test an Escherichia coli 3-Chlorpropionsäurechlorid bei Abwesenheit eines externen Metabolisierungssystems positiv gewirkt hat. Der Stoff verursacht in Humanleukozyten ohne und mit metabolischer Aktivierung keine Chromosomenaberrationen. Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse ist das genotoxische Potential der Substanz nicht abschließend beurteilbar.

In addition to 3-chloropropanoic acid chloride, Toxicological Evaluations are available on its structural homologues, 4-chlorobutanoic acid chloride (No. 163) and chloroacetyl chloride (No. 209), and these evaluations may be consulted for comparison.

In the presence of water, 3-chloropropanoic acid chloride is completely hydrolysed to 3-chloropropanoic acid and hydrochloric acid within 5 minutes. At least part of the compound's toxicological effect is likely to be attributable to these products of hydrolysis.

Summary and Assessment

According to the studies available, 3-chloropropanoic acid chloride is acutely harmful on oral administration (LD_{50} rat oral approx. 1200 mg/kg body weight). In the inhalation hazard test, all 6 rats died after only 3 minutes of exposure. In the Alarie (sensory irritation) test, the RD_{50} (i. e. the concentration at which the rate of respiration is reduced by 50%) was 73 mg/m³.

3-Chloropropanoic acid chloride is severely corrosive to the skin, the eye and the respiratory tract even after very short exposure.

In the Salmonella/microsome assay, 3-chloropropanoic acid chloride is found to be mutagenic both with and without metabolic activation. Without giving any further details, it has been reported that 3-chloropropanoic acid chloride has tested positive in the SOS chromotest in Escherichia coli in the absence of an exogenous metabolic activation system. In human leukocytes, the substance causes no chromosome aberrations in the presence and absence of metabolic activation. No conclusive assessment of the substance's genotoxic potential is possible on the basis of these results.

2 Stoffname

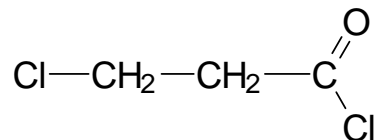
2.1	Gebrauchsname	3-Chlorpropionsäurechlorid
2.2	IUPAC-Name	3-Chlorpropionsäurechlorid
2.3	CAS-Nr.	625-36-5
2.4	EINECS-Nr.	210-890-4

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

3-Chloropropanoic acid chloride
3-Chloropropanoyl chloride
3-Chloropropionyl chloride
β-Chloropropionyl chloride
3-Chloropropanoylchlorid
β-Chlorpropionsäurechlorid
3-Chlorpropionylchlorid
β-Chlorpropionylchlorid

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse	126,97	
5.2	Schmelzpunkt, °C	ca. - 32	(BASF, 1995)
5.3	Siedepunkt, °C	143 - 145 144	(Riedel-de Haën, 1995) (Samel et al., 1993; Lide und Frederikse, 1996)
		45 - 55 (bei 27 hPa)	(BASF, 1987)
5.4	Dampfdruck, hPa	10 (bei 20 C°)	(BASF, 1995)

5.5	Dichte, g/cm ³	1,3307 (bei 13 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 1,33 (bei 13 °C) (BASF, 1995) 1,33 (bei 20 °C) (Riedel-de Haën, 1995)
5.6	Löslichkeit in Wasser	hydrolysiert innerhalb von 5 Minuten vollständig zu 3-Chlorpropionsäure und Salzsäure (BASF, 1997) wenig löslich (Lide und Frederikse, 1996)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	gut löslich in Ethanol, Diethylether, Chlo- roform (Lide und Frederikse, 1996) mischbar mit fast allen gebräuchlichen aprotischen organischen Lösemitteln (BASF, 1981)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	infolge Hydrolyse < 7 (BASF, 1987) sauer (BASF, 1995)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,18 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,19 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Durch Reaktion von Acrylsäure mit Chlorwasserstoff und Phosgen in Gegenwart eines Katalysators oder durch Reaktion von Propiolacton mit Thionylchlorid (Samel et al., 1993).

6.2 Verwendung

Zwischenprodukt für die chemische Industrie zur Herstellung von Farbstoffvorprodukten, Textilhilfsmitteln, Pharmazeutika, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln (BASF, 1981, 1995).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Die Bestimmung der akuten oralen Toxizität von 3-Chlorpropionsäurechlorid, formuliert in einer wässrigen Suspension mit Traganth bzw. als Lösung in Olivenöl, erfolgte an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten. Die Nachbeobachtungszeiten betragen 7 bzw. 14 Tage. Die Ergebnisse sind mit LD₅₀-Werten von ca. 1200 mg/kg Körpergewicht für die wässrige Suspension bzw. von > 1000 < 1500 mg/kg Körpergewicht für die Lösung in Olivenöl fast identisch. Der Tod der Tiere trat innerhalb von 24 Stunden ein. Die Vergiftungssymptome waren durch die Ätzwirkung des Produktes bestimmt, desgleichen die wesentlichen Sektionsbefunde (BASF, 1968, 1980).

Im Inhalations-Risiko-Test mit einer bei 20 °C angereicherten Atmosphäre bewirkte 3-Chlorpropionsäurechlorid bereits nach einer Expositionszeit von 3 Minuten den Tod aller 6 eingesetzten Ratten. Zu Beginn der Exposition waren Fluchtversuche zu beobachten, dann Dyspnoe bis hin zur Schnappatmung sowie starke Schleimhautreizungen. Nach der Exposition bestanden bis zum Tod der Tiere weiterhin Dyspnoe mit pfeifenden Atemgeräuschen. Die Sektion ergab ein massives Lungenödem (BASF, 1968; EPA, 1992).

In einem weiteren Versuch wurde nach den Bestimmungen des US-Department of Transportation (DOT) geprüft. 12 Ratten wurden eine Stunde lang gegenüber einer Nominalkonzentration von 200 ppm exponiert. Es verendeten 9 der 12 Tiere (BASF, 1968).

An Gruppen zu je 4 Swiss-CD1-Mäusen wurde die sensorische Reizwirkung von 3-Chlorpropionsäurechlorid (> 96prozentig) in Anlehnung an die OECD-Prüfrichtlinie Nr. 403 untersucht. Die Tiere wurden einmal 30 Minuten lang gegenüber analytisch gemessenen Konzentrationen von im Mittel 49, 70, 136 bzw. 160 mg/m³ exponiert. 10 Minuten vor, während und mindestens 10 Minuten nach der Exposition erfolgte die Aufzeichnung der

Atemfrequenz plethysmographisch. In allen Gruppen wurde am Tag nach der Exposition eine leichte Körpergewichtsabnahme beobachtet. Während der Exposition war eine Abnahme der Atemfrequenz in Abhängigkeit von der Zeit zu verzeichnen und bei den Mäusen der beiden oberen Konzentrationsgruppen eine postinspiratorische Apnoe, die gelegentlich auch bei den Tieren der beiden unteren Konzentrationsgruppen auftrat. 7 Tage nach der Exposition ergab die makroskopische Untersuchung bei je einer Maus der oberen drei Konzentrationsgruppen grau verfärbte Lungen. Die Konzentration, die die Atemfrequenz um 50 % herabsetzt (RD_{50}), wurde nach zwei verschiedenen Methoden mit 73 bzw. 72 mg/m³ berechnet (TNO, 1997).

Mit 3-Chlorpropionsäurechlorid wurde bei einmaliger intraperitonealer Injektion bei Mäusen nach 7tägiger Nachbeobachtungszeit eine LD_{50} von ca. 40 mg/kg Körpergewicht ermittelt (keine weiteren Angaben; BASF, 1968).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

3-Chlorpropionsäurechlorid wurde 1, 5 oder 15 Minuten bzw. 20 Stunden zur Prüfung der Hautreizwirkung auf die geschorene Rückenhaut weißer Kaninchen unverdünnt appliziert. Bei einer Einwirkungszeit von einer Minute zeigte sich nach 24 Stunden eine starke Rötung und nach 8 Tagen eine leichte Schuppung. Nach einer Einwirkungszeit von 5 Minuten waren nach 24 Stunden leichte Nekrosen mit Rötung und Ödem festzustellen. Nach 8 Tagen waren sehr starke Nekrosen zu beobachten. Die 15 Minuten lange Applikation führte zu starken Nekrosen mit Rötung der Randbezirke und Ödem (Befund nach 24 Stunden und 8 Tagen). Bei 20stündiger Einwirkungszeit entwickelten sich sehr starke Nekrosen mit Rötung der Umgebung und starkem Ödem. 8 Tage später waren außerdem eitrige Entzündungen vorhanden. Eine 20stündige Applikation auf das Kaninchenohr führte zu sehr starken Nekrosen nach 24 Stunden mit Verlust des Ohres (BASF, 1968).

Am Kaninchenauge bewirkte ein Tropfen des unverdünnten 3-Chlorpropionsäurechlorids Verätzungen der Schleimhäute und der Hornhaut. Nach 8 Tagen war es außerdem zu eitriger Entzündung gekommen (BASF, 1968).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

3-Chlorpropionsäurechlorid (96,9- bzw. 99,7prozentig) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest) ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 und TA 100 auf mutagene Wirkung geprüft (gemäß OECD-Richtlinie Nr. 471). Die Konzentrationen betragen in den Versuchen mit metabolischer Aktivierung 10, 100, 333,3, 1000 und 5000 µg/Platte und in den Versuchen ohne metabolische Aktivierung 10, 100, 333,3, 666,6, 1000, 2500 und 5000 µg/Platte. Die höchste Konzentration erwies sich als bakteriotoxisch. Bei den Stämmen TA 1535, TA 1537 und TA 100 ergab sich mit und ohne metabolische Aktivierung ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Revertanten, der bei TA 1535 bereits in der niedrigsten Konzentration (10 µg/Platte) zu verzeichnen war. Bei den beiden anderen Stämmen betrug die niedrigste wirksame Dosis 100 µg/Platte. 3-Chlorpropionsäurechlorid erwies sich somit als genmutagen in diesem Testsystem (CCR, 1991).

Auch 3-Chlorpropionsäure, das Hydrolyseprodukt von 3-Chlorpropionsäurechlorid, erwies sich im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 100 und TA 1535 ohne metabolische Aktivierung bei eingesetzten Konzentrationen von 50 bis 1000 µg/Platte als genmutagen (keine weiteren Angaben; Simmon, 1978; Szegedi, 1989).

3-Chlorpropionsäurechlorid sowie dessen Hydrolyseprodukt 3-Chlorpropionsäure wurden im SOS-Chromo-Test an Escherichia coli ohne metaboli-

sche Aktivierung auf gentoxische Wirkung untersucht und erwiesen sich in diesem Testsystem als positiv (keine weiteren Angaben; Szegedi, 1989).

Die chromosomenschädigende Wirkung von 3-Chlorpropionsäurechlorid (Reinheit gemäß Analysenzertifikat 100,08 %) wurde in vitro an Humanlymphozyten ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 473 geprüft. In einem Vorversuch zur Zytotoxizität wurden 3-Chlorpropionsäurechlorid-Konzentrationen von 40 bis 1000 µg/ml untersucht. Die Konzentrationen für die Hauptstudie wurden hinsichtlich der Qualität der Metaphasen und nicht hinsichtlich des mitotischen Index, wie in der Richtlinie gefordert, gewählt, da die geforderte Reduzierung des mitotischen Index (um ca. 50 %) bei Konzentrationen auftrat, die die Chromosomen so beeinflusste („fuzzy chromosomes“), daß eine Auswertung nicht mehr möglich war (keine weiteren Angaben). So wurden ohne metabolische Aktivierung Konzentrationen von 5, 10 bzw. 20 µg/ml und mit metabolischer Aktivierung von 60, 125 bzw. 250 µg/ml eingesetzt. Positivkontrollen wurden mit Mitomycin C (0,1 µg/ml) bzw. mit Cyclophosphamid (5 µg/ml) behandelt. Die Inkubationszeit betrug 24 Stunden (ohne S9-Mix) bzw. 3 Stunden und anschließend nochmals 21 Stunden ohne Testsubstanz (mit S9-Mix). Nach Zugabe von Colcemid wurden jeweils 100 Metaphasen auf chromosomale Veränderungen ausgewertet. 3-Chlorpropionsäurechlorid hatte ohne und mit metabolischer Aktivierung keinen Einfluß auf die Anzahl der aberranten Metaphasen einschließlich und ausschließlich Gaps und besaß damit keine chromosomenschädigende Wirkung (BASF, 1992).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

Lediglich das Hydrolyseprodukt von 3-Chlorpropionsäurechlorid, 3-Chlorpropionsäure, wurde in einem Screening-Versuch an Strain A-Mäusen zur Induktion von Lungenadenomen untersucht. Gruppen von je 20 Mäusen (10 männliche und 10 weibliche Tiere, 6 bis 8 Wochen alt) erhielten

3-Chlorpropionsäure in physiologischer Kochsalzlösung in Dosen von 0 (Kontrollen), 0,14 und 0,28 mmol/kg Körpergewicht (entsprechend 0, 17,8 und 35,6 mg/kg Körpergewicht) dreimal pro Woche über 8 Wochen intraperitoneal bzw. in einer Dosis von 0,56 mmol/kg Körpergewicht (entsprechend 71,1 mg/kg Körpergewicht; die in einem Vorversuch ermittelte maximale tolerierte Dosis) 12mal innerhalb von 8 Wochen (keine weiteren Angaben) intraperitoneal verabreicht. Die Nachbeobachtungszeit betrug 16 Wochen. Ein Tier der untersten Dosisgruppe sowie 10 weitere der höchsten Dosisgruppe starben während des Versuches. Am Ende der Nachbeobachtungszeit war die Inzidenz an Lungenadenomen in der 0,56 mmol/kg-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe, die physiologische Kochsalzlösung erhielt, signifikant erhöht (0,90 Tumoren/Maus, Kontrolle 0,10 Tumoren/Maus; Theiss et al., 1979). Der Aussagewert dieser Methode ist eingeschränkt, da die Versuchsdauer zu kurz und die eingesetzte Tierzahl/Dosis zu gering ist sowie Lungentumoren bei Strain A-Mäusen mit spontan hoher Inzidenz vorkommen.

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

Keine Information vorhanden.

9 Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der ätzenden Wirkung (Hydrolyse in wässrigem Milieu zu Chlorpropionsäure und Salzsäure).

Literatur

BASF AG, Gewerbehygienisch-pharmakologisches Institut
Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung von β -Chlorpropionylchlorid
unveröffentlichter Bericht (1968)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Prüfung der akuten oralen Toxizität von 3-Chlorpropionsäurechlorid an der Ratte
unveröffentlichter Bericht (1980)

BASF AG
Datenblatt 3-Chlorpropionsäurechlorid (1981)

BASF AG
DIN-Sicherheitsdatenblatt 3-Chlorpropionsäurechlorid (1987)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
In vitro cytogenetic investigations of 3-Chlorpropionsäurechlorid in human lymphocytes
unveröffentlichter Bericht, Project No. 30M0440/914205 (1992)

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 3-Chlorpropionsäurechlorid (1995)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
07.04.1997

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)
Salmonella typhimurium reverse mutation assay with 3-chloropropionyl chloride (BG-Nr. 162)
unveröffentlichter Bericht, CCR Project 206403 (1991)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

EPA (US Environmental Protection Agency)
Initial submission: technical bulletin concerning an acute inhalation toxicity study with
3-chloropropanoylchloride in rats with cover letter dated 052692 (1992)
NTIS/OTS 0539640

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-287
CRC Press, Inc., Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Riedel-de Haën AG, T VI-Produktservice
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 3-Chlorpropionsäurechlorid (1995)

Samel, U.R., Kohler, W., Gamer, A.O., Keuser, U.
Propionic acid and derivatives
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A22, p. 223 - 238
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1993)

Simmon, V.F.

Structural correlations of carcinogenic and mutagenic alkyl halides
FDA Publ. (US) (FDA-78-1046), 163 - 171 (1978)

Szegedi, M.

Genotoxic activities of 3-chloropropionic acid and related compounds
Environ. Mol. Mutagen., 14, Suppl. 15, 196, Ref. 569 (1989)

Theiss, J.C., Shimkin, M.B., Poirier, L.A.

Induction of pulmonary adenomas in strain A mice by substituted organohalides
Cancer Res., 39, 391 - 395 (1979)

TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands

A sensory irritation study with No. 162 3-chloropropanoyl chloride (CAS reg
No. 625-36-5) in male mice
unveröffentlichter Bericht Nr. V96.416 (1997)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie