

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

Dichloressig- Nr. 188 a säurechlorid

CAS-Nr. 79-36-7



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

Dichloressigsäurechlorid

Dichloroacetyl chloride

Dichloressigsäurechlorid hydrolysiert in wässrigem Milieu zu Dichloressigsäure und Salzsäure. Zumindest ein Teil der toxikologischen Wirkung von Dichloressigsäurechlorid dürfte daher auf die Hydrolyseprodukte zurückzuführen sein. Zu Dichloressigsäure bzw. Natriumdichloracetat (Nr. 188 b) wurde ebenfalls eine TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG publiziert.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Dichloressigsäurechlorid ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier nach oraler Gabe wenig giftig und nach dermalen Verabreichung gesundheitsschädlich (LD₅₀ Ratte oral zwischen 2450 und 4450 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Kaninchen dermal 650 mg/kg Körpergewicht). In älteren Untersuchungen sind nach einmal 4-stündiger Inhalation von nominal 2000 ppm (entsprechend 12 mg/l) Dichloressigsäurechlorid 2 von 6 Ratten verendet. Eine 4-wöchige orale Verabreichung von 222,5 mg/kg Körpergewicht/Tag an männliche Ratten bzw. 127 mg/kg Körpergewicht/Tag an weibliche Ratten hat zu keinen substanzbedingten Veränderungen in Leber und Niere geführt.

Beim Kaninchen führt Dichloressigsäurechlorid bereits nach einer Einwirkungszeit von 3 Minuten zu einer Zerstörung der Haut in ihrer gesamten Dicke und ist somit als stark ätzend zu betrachten.

Dichloressigsäurechlorid hat im Salmonella/Mikrosomen-Test an *Salmonella typhimurium* und an *Escherichia coli* WP2uvrA, durchgeführt als Standard-Platteninkorporationstest, ohne und mit metabolischer Aktivierung nicht mutagen gewirkt, hat aber in einem Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation am Stamm TA 100 ohne metabolische Aktivierung eine starke Erhöhung der Revertanzahlen hervorgerufen.

Die in der Literatur vorliegenden Versuchsergebnisse zur kanzerogenen Wirkung von Dichloressigsäurechlorid nach dermalen, subkutanen bzw. inhalativen Verabreichung entsprechen nicht den heutigen Anforderungen, eine kanzerogene Wirkung kann jedoch aufgrund der Befunde nicht ausgeschlossen werden.

Beim Menschen bewirken ca. 10 ppm Dichloressigsäurechlorid in der Luft Reizungen des Respirationstraktes.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Dichloressigsäurechlorid in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Überprüfung auf Krebs erzeugende Wirkung aufgeführt.

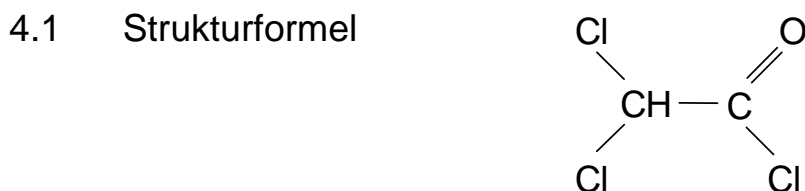
2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Dichloressigsäurechlorid
2.2	IUPAC-Name	Dichloressigsäurechlorid
2.3	CAS-Nr.	79-36-7
2.4	EINECS-Nr.	201-199-9

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Dichloracetylchlorid
 α,α -Dichloracetylchlorid
2,2-Dichloracetylchlorid
Dichlorethanoylchlorid
2,2-Dichlorethansäurechlorid
Dichloroacetic acid chloride
Dichloroacetyl chloride
2,2-Dichloroethanoic acid chloride

4 Struktur- und Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	147,39
5.2	Schmelzpunkt, °C	keine Information vorhanden
5.3	Siedepunkt, °C	106 - 108 (Hoechst, 1990) 107 (bei 1013 hPa) (Koenig et al., 1986) 108 (Lide und Frederikse, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	30,6 (bei 20 °C) (Koenig et al., 1986; Hoechst, 1990)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,531 (bei 20 °C) (Hoechst, 1990) 1,5315 (bei 16 °C) (Koenig et al., 1986; Lide und Frederikse, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	Hydrolyse (Windholz et al., 1983; Lide und Frederikse, 1996)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit Diethylether, zersetzt sich in Ethanol (Windholz et al., 1983; Lide und Frederikse, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	-
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,02 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,17 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Durch Oxidation von Trichlorethylen; aus Chloroform und Kohlendioxid in Gegenwart von Aluminiumchlorid (Koenig et al., 1986).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

> 1000 t/Jahr in der Europäischen Union (EG-Altstoff-Verordnung, 1993).

6.3 Verwendung

Industrielles Zwischenprodukt für die Herstellung von Dichloressigsäure, Dichloressigsäureanhydrid und ihren Estern; zur Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln (Koenig et al., 1986).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Die orale LD₅₀ von Dichloressigsäurechlorid wurde an männlichen Wistar-Ratten (90 bis 120 g) bei 14-tägiger Nachbeobachtungszeit mit 2460 (1830 bis 3230) mg/kg Körpergewicht ermittelt (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1951).

Gruppen von je 10 weiblichen SPF-Wistar-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 109 g) erhielten Dichloressigsäurechlorid in Dosen von 500 bis 2000 mg/kg Körpergewicht als 10-prozentige Lösung in Sesamöl einmal oral per Schlundsonde. Die Nachbeobachtungszeit betrug 2 Tage. 500 und 800 mg/kg Körpergewicht wurden von allen Tieren überlebt, nach 1250 mg/kg Körpergewicht verendeten 3/10 und nach 2000 mg/kg Körpergewicht 10/10 Ratten (keine Angabe von Symptomen). Die Sektion der verendeten Tiere ergab starke Verätzungen des Magen-Darm-Traktes mit Perforationsstellen (Hoechst, 1967 a).

In einer Publikation wurde für männliche Ratten eine orale LD₅₀ von 4450 mg/kg Körpergewicht und für weibliche Ratten eine solche von 2540 mg/kg Körpergewicht angegeben (englisches Abstract; Rosca et al., 1982).

Bei dermalen okklusiver Applikation ergab sich für Kaninchen nach 14-tägiger Nachbeobachtungszeit eine LD₅₀ von 650 (530 bis 810) mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1951).

Dichloressigsäurechlorid wurde im Inhalations-Risiko-Test an Ratten bei 14-tägiger Nachbeobachtungszeit geprüft. Dabei wurde die einmal 8 Minuten lange Inhalation der bei Raumtemperatur flüchtigen Anteile von allen 6

eingesetzten Ratten überlebt. Nach einmal 4-stündiger Inhalation von nominal 2000 ppm Dichloressigsäurechlorid (entsprechend 12040 mg/m³) verendeten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen 2/6 Ratten (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1951).

Je 3 männliche und 3 weibliche Albino-Mäuse wurden in einer 28 l fassenden Glasglocke einmal gegenüber den Dämpfen von Dichloressigsäurechlorid bis zu maximal einer Stunde exponiert. In der Glocke wurden jeweils 1, 0,5 oder 0,1 ml des Stoffes zum Verdampfen gebracht. Eine Analyse der Dampfkonzentrationen wurde nicht durchgeführt. Bei der höchsten Konzentration zeigten die Mäuse bereits nach einer Minute Augenwischen und Lidschluss. Nach 3 bis 15 Minuten verendeten sie unter Schnappatmung und Krämpfen. Die Sektion ergab Blutstauung in der Lunge. Die mittlere Konzentration bewirkte die gleichen Symptome und nach 8 bis 15 Minuten verendeten 3/6 Tieren unter Schnappatmung und Krämpfen. Die Sektion ergab wiederum Blutstauung in der Lunge. Das Verhalten der 3 überlebenden Mäuse war während der 7-tägigen Nachbeobachtungszeit normal. Bei der niedrigen Konzentration zeigten die Tiere nach ca. 2 Minuten starke Erregung und Augenwischen. Nach einer Stunde wurde die Exposition beendet und das Verhalten der 6 Mäuse war während der 7-tägigen Nachbeobachtungszeit normal (Hoechst, 1967 b).

Je 5 männliche Wistar-Ratten erhielten 44,5 bzw. 222,5 mg Dichloressigsäurechlorid/kg Körpergewicht/Tag und je 5 weibliche Tiere 25,4 bzw. 127 mg/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend 1/100 bzw. 1/20 der oralen LD₅₀) als ölige Lösung über 28 Tage oral verabreicht. Je 5 männliche und 5 weibliche Tiere dienten als Kontrollen. Weder in den Nieren sowie in der Leber waren substanzbedingte histopathologische Veränderungen zu erkennen (keine weiteren Angaben; Rosca et al., 1982; Szövérfi et al., 1983).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Hautreizwirkung von Dichloressigsäurechlorid (Reinheitsgrad 97 %) wurde gemäß der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 404 an 2 Albino-Neuseeland-Kaninchen (2,2 bzw. 2,8 kg) geprüft. Den Tieren wurden einmal 0,5 ml des unverdünnten Produktes auf die zuvor mechanisch enthaarte Haut im dorsalen Bereich des Rumpfes appliziert. Die Einwirkungszeiten betragen bei einem Tier 4 Stunden und beim zweiten Tier 3 Minuten. In beiden Fällen

kam es zu einer völligen Zerstörung der behandelten Haut. Dichloressigsäurechlorid wurde nach diesen Befunden als stark ätzend beurteilt (Hoechst, 1988 a).

Die Applikation von nur 10 mg Dichloressigsäurechlorid auf die enthaarte Bauchhaut von Kaninchen führte bei einer Expositionsdauer von 24 Stunden zu einer mittelschweren Reizung (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1951).

Die Applikation von 50 µg Dichloressigsäurechlorid in den Konjunktivalsack verursachte beim Kaninchen eine sehr schwere Augenreizung (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1951).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Dichloressigsäurechlorid (Reinheitsgrad ca. 97 %) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowie an Escherichia coli WP2uvrA ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) auf seine mutagene Wirkung geprüft. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 4, 20, 100, 500, 2500 und 10000 µg/Platte (gelöst in DMSO) in zwei voneinander unabhängigen Versuchen an je 3 Platten/Konzentration. Konzentrationen ab 500 µg/Platte waren bakteriotoxisch. Dichloressigsäurechlorid bewirkte weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine Erhöhung der Revertanzahl und erwies sich in diesem Versuch somit als nicht mutagen (Hoechst, 1988 b).

Dichloressigsäurechlorid (97-prozentig) wurde weiterhin im Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation an den Salmonella typhimurium-

Stämmen TA 98 und TA 100 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Ratten- bzw. Hamsterleber) auf mutagene Wirkung geprüft. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 3 bis 6666 µg/Platte. Beim Stamm TA 98 wurde bis zur höchsten Konzentration weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine Erhöhung der Revertanzahl beobachtet, während es beim Stamm TA 100 ohne metabolische Aktivierung ab 1000 µg/Platte zu einer konzentrationsabhängigen Erhöhung der Revertanzahlen kam, die die der entsprechenden positiven Kontrollen (Natriumazid) übertraf. Die höchste Konzentration war bakterio-toxisch (Zeiger et al., 1992).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

6 bis 8 Wochen alte weibliche Mäuse (ICR-Ha Swiss) erhielten 3-mal pro Woche Dichloressigsäurechlorid (Reinheitsgrad > 99 %), gelöst in Aceton, in einem Applikationsvolumen von 0,1 ml 82 bis 94 Wochen lang auf die geschorene Rückenhaut (keine Angaben zur Applikationsfläche). Positivkontrollen wurde Dimethylcarbamylochlord appliziert. Das Versuchsschema ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Prüfung der kanzerogenen Wirkung von Dichloressigsäurechlorid bei dermalen Applikation an der Maus			
Dosen	Anzahl der Tiere	Versuchsdauer (Tage)	Mittlere Lebensdauer (Tage)
Kontrollgruppen			
Dimethylcarbamylochlord			
2,0 mg/Tier/Applikation	50	615	475
Aceton			
0,1 ml/Tier/Applikation	30	575	> 575
0,1 ml/Tier/Applikation	30	610	> 610
0,1 ml/Tier/Applikation	50	665	515
Dichloressigsäurechlorid			
0,25 mg/Tier/Applikation	30	576	> 576
1,5 mg/Tier/Applikation	30	660	485
3,0 mg/Tier/Applikation	50	660	520

Die hohe Dosierung entsprach der maximalen verträglichen, die in einem 6- bis 8-wöchigen Vorversuch mit je 5 Tieren/Dosierung an der Applikationsstelle nicht bzw. nur zu leichten Hautreizungen (keine weiteren Angaben) und weder zu klinischen Symptomen noch zur Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung führte. Zur weiteren Absicherung der Dosisfindung wurden die Applikationsstelle und ein Leberschnitt pro Dosisgruppe histopathologisch untersucht. Im Hauptversuch wurden die Tiere zu Anfang des Versuches sowie danach je nach Bedarf geschoren. Sie wurden täglich auf Tumoren untersucht und im 30- bis 60-Tage-Rhythmus gewogen. Von allen vorzeitig gestorbenen bzw. bei Versuchsende getöteten Tieren wurden Lungen, Leber, Nieren, Milz, Darm, Harnblase, Gewebe von der Applikationsstelle sowie alle weiteren Organe, die makroskopisch verändert waren, histopathologisch untersucht. Die mittlere Lebensdauer ist in Tabelle 1 dargestellt. Weder in den Lösungsmittelkontroll- noch in den Substanzgruppen traten an der Applikationsstelle oder in den untersuchten Organen Tumoren auf. Angaben zur Körpergewichtsentwicklung bzw. zu klinischen Symptomen der Tiere des Hauptversuches wurden nicht gemacht (Van Duuren et al., 1983, 1987).

Dieselben Autoren applizierten auch 6 bis 8 Wochen alten weiblichen ICR-Ha-Swiss-Mäusen (30 bzw. 50 Tiere/Gruppe) einmal wöchentlich Dichloressigsäurechlorid (> 99 % rein), gelöst in Tricaprylin bzw. Trioctanoin, in Dosen von 0,05 bzw. 2,0 mg/Tier/Applikation subkutan in die linke Flanke (Applikationsvolumen 0,05 ml). Die Applikationsdauer betrug 80 bis 94 Wochen. Positivkontrollen wurde Dimethylcarbamylnchlorid injiziert. Die hohe Dosierung entsprach der maximalen verträglichen, die in einem 6- bis 8-wöchigen Vorversuch mit je 5 Tieren/Dosierung an der Applikationsstelle nicht oder nur zu einer leichten Hautreizung (keine weiteren Angaben) und weder zu klinischen Symptomen noch zur Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung führte. Zur weiteren Absicherung der Dosisfindung wurden die Applikationsstelle und ein Leberschnitt pro Dosisgruppe histopathologisch untersucht. Im Hauptversuch wurden die Tiere täglich auf Tumoren untersucht und im 30- bis 60-Tage-Rhythmus gewogen. Von allen vorzeitig gestorbenen bzw. bei Versuchsende getöteten Tieren wurden Lungen, Leber, Nieren, Milz, Darm, Harnblase, Gewebe von der Applikationsstelle sowie alle weiteren Organe, die makroskopisch verändert waren, histopathologisch untersucht. Die mittlere Lebensdauer, die Applikationsdauer sowie Anzahl und Art der Tumoren im Applikationsbereich sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Mittlere Lebensdauer, Applikationsdauer und lokale Tumorinzidenzen nach chronischer subkutaner Injektion von Dichloressigsäurechlorid bei Mäusen				
Dosen	Anzahl der Tiere	Mittlere Lebensdauer/Versuchsdauer (Tage)	Anzahl der Tiere mit Tumoren im Applikationsbereich	Art der Tumoren im Applikationsbereich
Kontrollgruppen				
0,43 mg/Tier/Applikation Dimethylcarbamylochlord	30	> 585/585	9	3 Sarkome 6 Hämangiome
4,3 mg/Tier/Applikation Dimethylcarbamylochlord	30	405/585	22	19 Sarkome 2 Plattenepithelkarzinome 1 Papillom
4,3 mg/Tier/Applikation Dimethylcarbamylochlord	50	305/365	42	37 Sarkome 3 Plattenepithelkarzinome 1 Papillom
0,05 ml/Tier/Applikation Tricaprylin	30	> 524/561	0	-
0,05 ml/Tier/Applikation Trioctanoin	30	> 595/595	0	-
0,05 ml/Tier/Applikation Trioctanoin	50	> 525/560	0	-
0,05 ml/Tier/Applikation Trioctanoin	50	490/660	2	2 Hämangiome
Dichloressigsäurechlorid				
2,0 mg/Tier/Applikation in Trioctanoin	50	510/660	4*	1 Sarkom 1 Plattenepithelkarzinom 1 Papillom 1 Hämangiom
0,05 mg/Tier/Applikation in Tricaprylin	30	> 560/560	1	1 Fibrosarkom
* signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen				

Bei einer Dosis von 0,05 mg/Tier trat bei 1 von 30 Mäusen ein Fibrosarkom im Applikationsbereich auf (Kontrollen 0 von 130) und bei einer Dosis von 2,0 mg/Tier bei je 1 von 50 Mäusen ein Sarkom bzw. ein Plattenepithelkarzinom (Kontrollen 0 von 30). Die Häufigkeit aller übrigen Tumoren lag im Bereich der Kontrollgruppe (keine weiteren Angaben). Angaben zur Körpergewichtsentwicklung bzw. zum Verhalten der Tiere wurden nicht gemacht. Die Autoren sahen in dieser erhöhten Inzidenz von Tumoren an der Applikationsstelle einen Hinweis auf ein mögliches tumorigenes Potenzial der Substanz (Van Duuren et al., 1983, 1987).

Weiterhin wurde die kanzerogene Wirkung von Dichloressigsäurechlorid in einer Inhalationsstudie an männlichen, 9 bis 10 Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten (Körpergewicht $325 \pm 16,8$ g) zusammen mit 4 anderen alkylierenden Verbindungen (β -Propiolacton, Methylmethansulfonat, Ethylchlorformat und Propylenoxid) untersucht. Diese Studie wurde durchge-

führt, da frühere Inhalationsversuche an Ratten (6 Stunden/Tag, 5-mal wöchentlich) mit wasserreaktiven Verbindungen (Bis(chlormethyl)ether, Epichlorhydrin und Dimethylcarbamyldichlorid) gehäuft zu Nasentumoren geführt hatten und hierbei die karzinogene Potenz der Substanzen umgekehrt proportional zu ihrer chemischen Reaktivität stand. Als Maß der chemischen Reaktivität diente die Hydrolysegeschwindigkeit. Die Tiere wurden 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche insgesamt 30-mal in dynamischen Expositionskammern (1,0 bzw. 1,3 m³) ganzkörperexponiert. Die eingesetzten Konzentrationen waren umgekehrt proportional zu den Hydrolysegeschwindigkeiten der Verbindungen. Die Kammerkonzentrationen wurden in halbstündigen Intervallen mittels IR-Spektroskopie gemessen. Alle Tiere wurden täglich kontrolliert und monatlich einmal bis zu ihrem Spontanod gewogen. Einige Ratten mussten in moribundem Zustand getötet werden. Alle Tiere wurden sezziert. Danach wurde der Nasenbereich mit Formalin durchspült und der ganze Kopf und andere Organe in Formalin fixiert. Anschließend wurde der Schädel entkalkt und von der vorderen Schädelpartie dorsoventrale Stufenschnitte angefertigt. Neben diesen Arealen wurden lichtmikroskopische Untersuchungen von Larynx, Trachea, allen Lungenlappen, Leber, Nieren, Hoden und allen makroskopisch veränderten Organen durchgeführt. [Tabelle 3](#) zeigt die nicht tumorösen und tumorösen Veränderungen in der Nase sowie numerisch die Tumoren in anderen Organen, die mit Dichloressigsäurechlorid, das die höchste Hydrolysegeschwindigkeit ($T_{1/2}$ 0,004 Minuten, gemessen bei - 20 °C) aufweist, gefunden wurden und vergleicht diese mit den Befunden für β -Propiolacton (5 und 10 ppm), das eine mittlere Hydrolysegeschwindigkeit ($T_{1/2}$ 60 Minuten) besitzt, und Methylmethansulfonat, das relativ langsam hydrolysiert wird ($T_{1/2}$ 580 Minuten). In [Tabelle 4](#) sind die malignen und in [Tabelle 5](#) die benignen Tumoren, die in anderen Organen als der Nase diagnostiziert wurden, geordnet nach Tumorarten aufgelistet. Vornehmlich erzeugten die alkylierenden Verbindungen Veränderungen im oberen Respirationstrakt, und zwar besonders im vorderen Teil der Nase an den nasomaxillaren Nasenmuscheln, den Nasenseitenwänden, dem Nasenseptum und dem Riechepithel am dorsalen Meatus. Die Veränderungen (Nekrosen, Ulzerationen und akute Entzündungen) waren am respiratorischen Epithel stärker als am Platten- und Riechepithel. Bei verschiedenen Tieren entwickelten sich Plattenepithelmetaplasien und dysplastische Läsionen, die zur Tumorbildung führten. Zahlreiche Nasentumoren traten bei den Ratten der 5 und 10 ppm β -Propiolacton-Gruppe und denen der 50 ppm Methylmethansulfonat-

Gruppe auf. Dagegen wurden nur in der höchsten Dichloressigsäurechlorid-Gruppe (2 ppm) einzelne Nasentumoren gefunden. Bei den Ratten, die niedrigeren Dichloressigsäurechlorid-Konzentrationen (0,5 bzw. 1,0 ppm) exponiert worden waren, entwickelten sich bei ca. 20 % der Tiere in der Nase Plattenepithelmetaplasien, jedoch weder benigne noch maligne Tumoren. Keine der alkylierenden Verbindungen erzeugte Geschwülste in Larynx oder Trachea. Auch in der Schleimhaut der hinteren Nasenhöhle mit dem Riechepithel in der Ethmoidregion entwickelten sich nur Rhinitiden, aber keine Tumoren. In den Lungen der alten Ratten fanden sich Bronchiektasien und akute pneumonische Herde und fast alle Tiere, die verendeteten, hatten schwere, seröseitige Rhinitis. Dichloressigsäurechlorid, das sehr schnell hydrolysiert wird, erzeugte nur wenige Nasentumoren. Dies ist nach den Autoren darauf zurückzuführen, dass unverändertes Dichloressigsäurechlorid nur in Spuren durch das wässrige Medium der Nasenschleimhautoberfläche in die Schleimhaut selbst gelangt und dort mit der Ziel-DNA zu reagieren vermag. Deshalb dürften elektrophile Verbindungen, die äußerst rasch hydrolysieren, ein geringeres kanzerogenes Potenzial besitzen als zunächst vermutet wurde, da solche Stoffe im wässrigen Milieu Konkurrenzreaktionen zur DNA mit anderen Nukleophilen im wässrigen Milieu eingehen (Sellakumar et al., 1987). Aus den tabellarischen Auflistungen (Tabellen 4 und 5) der malignen und benignen Tumoren, die in anderen Organen als der Nase festgestellt wurden, ist auch ohne statistische Auswertung ersichtlich, dass weder Dichloressigsäurechlorid noch die zwei zum Vergleich herangezogenen, parallel geprüften alkylierenden Verbindungen β -Propiolacton und Methylmethansulfonat in diesen Organen im Vergleich zur mitgeführten Luftkontrolle vermehrt Tumoren erzeugt haben. Die in den Versuchsgruppen beobachteten Geschwülste entsprachen nach Lokalisation und Tumorart weitgehend den in der mitgeführten Kontrollgruppe diagnostizierten Spontanumoren. Das Fehlen von Geschwülsten in anderen Tumoren als der Nase in der 10 ppm- β -Propiolacton-Gruppe ist auf die erheblich verkürzte Überlebenszeit dieser Ratten (mittlere Überlebenszeit 362 Tage) im Vergleich zu der der Luftkontrolle und denen der anderen Versuchsgruppen, die im Mittel 495 bis 652 Tage lebten, zurückzuführen. Die geprüften alkylierenden Verbindungen wirkten somit in diesen Inhalationsversuchen für Ratten als lokale Kanzerogene für die Nase. Dichloressigsäurechlorid erwies sich unter diesen Versuchsbedingungen, wie die Autoren bereits ausführten, als das schwächste lokale Kanzerogen.

Dichloressigsäurechlorid (Reinheitsgrad > 99 %) wurde weiterhin in einem Initiations-/Promotionsexperiment zur Kanzerogenität mit Phorbolmyristat-acetat (PMA) als Promotor an 6 bis 8 Wochen alten weiblichen ICR/Ha-Swiss-Mäusen geprüft. 50 Tiere erhielten als Initiator je 3 mg Dichloressigsäurechlorid/Tier, gelöst in 0,1 ml Aceton, einmalig auf die geschorene Rücken-haut. Nach einer Pause von 2 Wochen folgte die Applikation des Pro-motors Phorbolmyristatacetat, gelöst in 0,1 ml Aceton, 3-mal wöchentlich über 640 Tage auf die nach Bedarf geschorene Haut. Als Kontrollen dien-ten 2 Gruppen mit 50 bzw. 30 Tieren, die ausschließlich 0,0025 bzw. 0,005 mg Phorbolmyristatacetat, gelöst in 0,1 ml Aceton, in gleicher Weise erhiel-ten. Positivkontrollen (50 Tiere) wurde Dimethylcarbamyldchlorid appliziert. Histopathologisch wurde von allen vorzeitig gestorbenen bzw. bei Ver-suchsende getöteten Tieren Lungen, Leber, Nieren, Milz, Darm, Harnblase, das Gewebe der Applikationsstelle sowie andere auffallende Organe oder Gewebe untersucht. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Überlebenszeit, Tumorin-zidenzen und Art der Tumoren im Applikationsbereich sind in Ta-belle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Initiations-/Promotionsversuch mit Dichloressigsäurechlorid an Mäusen				
Dosierung*	Anzahl der Tiere	Durchschnittliche Lebensdauer/Ver-suchsdauer (Tage)	Anzahl der Tiere mit Tumoren im Applikationsbereich	Auftreten des ersten Tumors (Versuchstag)
Kontrollgruppen				
Phorbolmyristatacetat				
0,0025 mg/Tier	50	455/635	0	-
0,005 mg/Tier	30	> 490/490	3**	420
Dichloressigsäurechlorid*				
3,0 mg/Tier	50	465/640	5***	365
* Angaben zur Dosierung für die sich anschließende Behandlung mit dem Promotor Phorbolmyristatacetat finden sich in der Veröffentlichung nicht				
** 2 Papillome, 1 Sarkom				
*** 3 Papillome, 2 Plattenepithelzellkarzinome (p = 0,07 ohne Angaben zum statistischen Verfahren)				

Nach den Autoren zeigten sich in dieser Studie marginal, jedoch signifikant erhöhte Inzidenzen an Plattenepithelzellkarzinomen und Papillomen im Vergleich zur Phorbolmyristatacetat-Kontrolle. Angaben zu Tumorin-zidenzen wurden nicht gemacht (Van Duuren et al., 1987).

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zur Kanzerogenität von Di-chloressigsäurechlorid lassen eine abschließende Bewertung des kanzere- genen Potenzials u. a. aufgrund folgender Kritikpunkte nicht zu:

- Exakte Angaben zur Dosiswahl bzw. Angaben, ob die hohe Dosierung bzw. Konzentration im Bereich der maximalen verträglichen Dosis lagen, ließen sich aus den Veröffentlichungen nicht entnehmen.
- Genaue Angaben zur Tumorinzidenz bei den historischen Kontrollen des gewählten Tierstammes fehlten.

Daher kann nicht beurteilt werden, ob die marginal, aber nicht signifikant erhöhten Tumorraten zufalls- oder substanzbedingt waren.

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

Beim Lichtbogenschweißen kann neben Phosgen u. a. auch Dichloressigsäurechlorid entstehen, wenn sich Reste von Trichlorethylen bzw. 1,1,1-Trichlorethan, die zum Reinigen von Stahl verwendet werden, in der Atmosphäre befinden (Dahlberg und Myrin, 1971; Ross, 1985). Es wurde daher vermutet, dass unter diesen Bedingungen das entstehende Dichloressigsäurechlorid für die bei 11 Arbeitern aufgetretenen Symptome, wie Reizhusten, zum Teil mit Auswurf, Kurzatmigkeit, Katarrh und Reizung des Rachens, Augenreizung, unangenehmer Geschmack im Mund, Beklemmungen sowie pfeifende Atem- oder Rasselgeräusche in der Brust, verant-

wortlich sein könnten. Dem Autor stand allerdings keine geeignete Nachweismethode für Dichloressigsäurechlorid in der Luft zur Verfügung. Die Trichlorethylen- bzw. 1,1,1-Trichlorethan-Konzentrationen lagen unterhalb der in den USA gültigen TLV-Werte. Phosgen ließ sich nicht nachweisen (Ross, 1985).

Eine Dichloressigsäurechlorid-Konzentration von ca. 10 ppm (entsprechend ca. 60 mg/m³) in der Luft beim Lichtbogenschweißen führte zu Reizungen des Respirationstraktes (Dahlberg und Myrin, 1971).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Dichloressigsäurechlorid in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Überprüfung auf Krebs erzeugende Wirkung aufgeführt (DFG, 2004).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4) unter Beachtung der ätzenden Wirkung und der Hydrolyse in wässrigem Milieu zu Dichloressigsäure und Salzsäure. Zu Dichloressigsäure siehe auch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 188 b Dichloressigsäure, Natriumdichloracetat.

Tabelle 3. Kanzerogenitätsstudie mittels inhalativer Zufuhr an männlichen Sprague-Dawley-Ratten, 30-tägige Inhalation (6 Stunden/Tag, 5-mal wöchentlich) in dynamischen Expositionskammern, Nachbeobachtung bis zum Tod, die analytischen Kontrollen erfolgten in halbstündlichen Intervallen mittels IR-Spektroskopie (Sellakumar et al., 1987)

Exposition in ppm		Anzahl der Tiere	Veränderungen in der Nase der Tiere							Tumoren in anderen Organen			Überlebenszeit in Tagen
aktuell	analytisch		Anzahl der Tiere mit			Tumorhäufigkeit in der Nase				benigne	maligne	Gesamtzahl	
			Tumoren in der Nase	Rhinitis	Plattenepithel-metaplasie	Polypen/Papillome	Plattenepithelkarzinome	andere maligne Tumoren	Gesamtzahl				
Kontrollen (Luft)													
0	0	98	0	80	9	0	0	0	0	13	11	24	613
β-Propiolacton - Hydrolysegeschwindigkeit (T_{1/2}): 60 Minuten, Reinheit > 95 %													
5	5	50	33	24	24	11	21	4	36	7	4	11	652
10	10	50	24	26	21	5	20	0	25	0	0	0	352
Dichloressigsäurechlorid - Hydrolysegeschwindigkeit (T_{1/2}): 0,004 Minuten bei - 20 °C, Reinheit > 95 %													
0,5	0,53	50	0	44	8	0	0	0	0	10	2	12	528
1,0	1,03	50	0	44	10	0	0	0	0	6	8	14	524
2,0	2,00	50	2	45	8	1	1	1	3	14	5	19	595
Methylmethansulfonat - Hydrolysegeschwindigkeit (T_{1/2}): 580 Minuten, Reinheit > 95 %													
50	50,3	80	47	49	5	11	33	4	48	25	3	28	495

Tabelle 4. Kanzerogenitätsstudie mittels inhalativer Zufuhr an männlichen Sprague-Dawley-Ratten, 30-tägige Inhalation (6 Stunden/Tag, 5-mal wöchentlich) in dynamischen Expositionskammern, Nachbeobachtung bis zum Spontanod (Sellakumar et al., 1987)

Exposition in ppm	Anzahl der Tiere	Anzahl von malignen Tumoren in verschiedenen Organen (außer Nase)											Gesamtzahl
		Leukose lymphoid	Fibrosarkome subkutan	Hämangioendothelial-sarkome	Lymphosarkome	malignes Lymphom	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	azinöses Karzinom	hepatozelluläres Karzinom	Schilddrüsenkarzinom solid	Phäochromozytom	
Kontrolle (Luft)													
0	98		2		2	4	1 Zymbaldrüse					2 Nebenniere	11
β-Propiolacton													
5	50	1	1							1 Leber	1		4
10	50												0
Dichloressigsäurechlorid													
0,5	50					2							2
1,0	50		2			2	2 Zymbaldrüse 1 Haut	1 Speicheldrüse					8
2,0	50			1 Leber			1 Zymbaldrüse 1 Haut		1 Talgdrüse			1 Nebenniere	5
Methylmethansulfonat													
50	80					1		1 Nebenniere 1 Speicheldrüse					3

Tabelle 5. Kanzerogenitätsstudie mittels inhalativer Zufuhr an männlichen Sprague-Dawley-Ratten, 30-tägige Inhalation (6 Stunden/Tag, 5-mal wöchentlich) in dynamischen Expositionskammern, Nachbeobachtung bis zum Spontantod (Sellakumar et al., 1987)

Exposition in ppm	Anzahl der Tiere	Anzahl von benignen Tumoren in verschiedenen Organen (außer Nase)								
		Fibrom subkutan	Lipom subkutan	Adenom	Fibroadenom Mamma	Leydigzell-tumor Hoden	Hämangiom Milz	Polyp	Papillom	Gesamtzahl
Kontrolle (Luft)										
0	98	5		3 Nebenniere 2 Schilddrüse		3				13
β-Propiolacton										
5	50	3		1 Lunge 1 Inselzellen (Pankreas)			1	1 Larynx		7
10	50									0
Dichloressigsäurechlorid										
0,5	50	2	4	2 Schilddrüse	2					10
1,0	50	4							2 Haut	6
2,0	50	4	3	1 Niere	2				2 Haut 2 Vormagen	14
Methylmethansulfonat										
50	80	9	2	1 Nebenniere 1 Nebenschilddrüse 2 Schilddrüse 1 Inselzellen (Pankreas) 1 Speicheldrüse	3			2 Larynx 2 Trachea	1 Haut	25

Literatur

Dahlberg, J.A., Myrin, L.M.

The formation of dichloroacetyl chloride and phosgene from trichloroethylene in the atmosphere of welding shops

Ann. Occup. Hyg., 14, 269 - 274 (1971)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)

MAK- und BAT-Werte Liste 2004

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

Duuren, Van, B.L., Kline, S.A., Melchionne, S., Seidman, I.

Chemical structure and carcinogenicity relationships of some chloroalkene oxides and their parent olefins

Cancer Res., 43, 159 - 162 (1983)

Duuren, Van, B.L., Melchionne, S., Seidman, I.

Carcinogenicity of acylating agents: chronic bioassays in mice and structure-activity relationships (SARC)

J. Am. Coll. Toxicol., 6, 479 - 487 (1987)

EG-Altstoff-Verordnung, Anhang 1

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Nr. L84 vom 05.04.1993

Hoechst AG, Pharma-Forschung/Laboratorium für Gewerbe- und Arzneimitteltoxikologie
Dichloracetylchlorid - Akute orale Toxizität an weiblichen SPF-Wistar-Ratten

unveröffentlichter Bericht Nr. 106/67 (1967 a)

Hoechst AG, Pharma-Forschung/Laboratorium für Gewerbe- und Arzneimitteltoxikologie
Dichloracetylchlorid

unveröffentlichter Bericht Nr. 107/67 (1967 b)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie

Dichloracetylchlorid - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen

unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1920 (1988 a)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology and Pathology

Dichloressigsäurechlorid - Study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium (Ames test) and Escherichia coli

unveröffentlichter Bericht Nr. 88.0505 (1988 b)

Hoechst AG

DIN-Sicherheitsdatenblatt Dichloressigsäurechlorid (1990)

Koenig, G., Lohmar, E., Rupprich, N.

Chloroacetic acids

in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry

5th ed., vol. A6, 537 - 552

VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1986)

- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-10
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Rosca, S., Szövérfy, A., Gábos, A.R., Rosca, G., Tiganescu, D.
Microscopic study of the rat liver after dichloroacetylchloride administration (englisches Abstract einer ungarischen Publikation)
Rev. Med. (Tirgu-Mures), 28, 151 - 154 (1982)
- Ross, D.S.
Case history, dichloroacetyl chloride exposure?
Occup. Health, 37, 116 - 118 (1985)
- Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Albert, R.E.
Inhalation carcinogenesis of various alkylating agents
J. Natl. Cancer Inst., 79, 285 - 289 (1987)
- Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S.
Range-finding toxicity data: list IV
Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 4, 119 - 122 (1951)
- Szövérfi, A.B., Rosca, S., Rosca, G., Hodor, I., Varga, Z., Abrahám, A.
Histological and histochemical aspects produced by dichloroacetyl chloride in the kidneys (englisches Abstract einer ungarischen Publikation)
Rev. Med. (Tirgu-Mures), 29, 77 - 81 (1983)
- VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)
- Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F., Otterbein, E.S. (eds.)
The Merck index
10th ed., p. 443
Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey (1983)
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K.
Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals
Environ. Mol. Mutagen., 19, Suppl. 21, 2 - 141 (1992)