

## 4,4'-Methylenbis-(2-ethylanilin)

(CAS-Nr.: 19900-65-3)

4,4'-Methylenbis (2-ethylanilin) (Diethyl-MDA) wird als Härter in Epoxydharzsystemen eingesetzt.

### Genotoxizität:

Es werden 3 positive Teste auf Genotoxizität: Ames-Test, Chromosomenaberrationen, UDS-Test und 2 negative: Genmutationstest und Zelltransformationstest mitgeteilt [1].

Diethyl-MDA zeigt im Ames-Test positive Reaktionen mit Salmonella typhimurium der Stämme TA 98 und TA 100.

Mutagenität von MDA-Derivaten (geprüft mit Salmonella typhimurium im linearen Dosis-Wirkungsbereich, nicht toxischer Bereich, 100-500 mg/Platte):

	Revertanten / mg Testsubstanz			
	TA 98		TA 100	
	PB S-9	Ar S-9	PB S-9	Ar S-9
MDA	267	115	800	442
Dimethyl-MDA	363	594	6.900	2.100
Diethyl-MDA	400	403	2.000	1.100
Diethyl-MDA*	1.050	327	2.600	650

\*) Probe mit höherer Reinheit

PB S-9 Phenobarbital-induzierte Rattenleber

Ar S-9 Aroclor-induzierte Rattenleber

Die mutagene Aktivität wird durch Alkylierung leicht erhöht [2].

Nach 17 Std. Exposition gegenüber Diethyl-MDA wurde in Abwesenheit von S 9 eine leichte aber statistisch gesicherte Zunahme des Anteils Zellen mit Aberrationen ab 75 mg / ml festgestellt. Die Ergebnisse waren aber nicht reproduzierbar. Eine merkliche Zunahme in Gegenwart von S 9 wurde im Konzentrationsbereich zwischen 75 und 100 mg/ml festgestellt.

An Rattenhepatozyten wurde eine dosisabhängige außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) beobachtet; Details sind nicht angegeben.

## Kanzerogenität:

Daten zur Kanzerogenität des Diethyl-MDA liegen nicht vor; jedoch für Dimethyl-MDA sind Daten verfügbar.

Eine epidemiologische Studie an 906 Arbeitern im Zeitraum von 1970 bis 1992 in einer Farbstofffabrik in Norditalien liegt vor, wovon 53 Arbeiter gegenüber Dimethyl-MDA, o-Nitrotoluol und o-Toluidin exponiert waren. 5 Personen aus dieser Gruppe starben an Blasenkrebs; der ermittelte Erwartungswert bei der Normalbevölkerung lag bei 0,08. Eine direkte Zuordnung der Blasenkrebsfälle zum Dimethyl-MDA ist wegen vorliegender Mischexposition nicht möglich [3].

Die Inzidenzen von primären Tumoren bei männlichen Ratten, die über 183 Tage, 5 d/w, 50 mg Dimethyl-MDA/kg (in Erdnussöl) durch intragastrale Intubation exponiert waren, sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt [4].

Tumorinzidenzen	Kontrollen	Dimethyl-MDA
Dosis	0	50 mg / kg KGW/ Tag
Anzahl Ratten je Gruppe	25	25
Tumortyp		
Lunge		
- Adenomatose	-	8*
- Adenokarzinom	-	4
Leber		
- hepatozelluläres Adenom	-	6*
- hepatozelluläres Karziom	-	9*
Brustdrüsen		
- fibrom	-	5*
- fibroadenom	-	1
Haut		
- fibrom/-fibrosarcom	-	8*
- lipom	-	3
Magen		
- papillom	-	1

\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle ( $p < 0,05$ )

6 weibliche Beagle-Hunde wurde zunächst für 6 Wochen dreimal wöchentlich eine Gelatine kapsel mit 100 mg Dimethyl-MDA (ca. 30 mg/kg/w), dann für 5 Wochen fünfmal wöchentlich (ca. 50 mg/kg/w) und dann bis zum Ende der Behandlungszeit nach 7 Jahren fünfmal wöchentlich 50 mg (ca. 25 mg/kg/w) gegeben. Bei den 3 Tieren, die mindestens 5,2 Jahre behandelt wurden, waren Lebertumore und bei 2 der Tiere zusätzlich auch Lungentumore festzustellen. Drei bereits nach 2,7 bis 4 Jahren verstorbene Tiere sowie die Kontrolltiere wiesen keine Tumore auf [5].

### **Reproduktionstoxizität:**

Es liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität von Diethyl-MDA vor.

### **Sensibilisierung:**

Zur sensibilisierenden Wirkung des Diethyl-MDA liegen keine Daten vor.

### **Fazit:**

#### **Genotoxizität:**

Die Daten sind unzureichend, eine Einstufung gemäß den EU-Einstufungskriterien ist nicht möglich (M: -).

#### **Kanzerogenität:**

Direkte Daten liegen nicht vor. Jedoch können Daten zur kanzerogenen Aktivität der strukturell ähnlichen aromatischen Amine, MDA und besonders Dimethyl-MDA herangezogen werden. Beide Amine: MDA (CAS-Nr. 101-77-9) und Dimethyl-MDA (CAS-Nr. 838-88-0) sind als krebserzeugend Kat. 2 eingestuft; für beide gilt derzeit eine TRK von  $0,1 \text{ mg/m}^3$ .

Nach Information der Hersteller kann das Endprodukt Diethyl-MDA bis zu 0,1 % MDA und 0,3 % o-Ethylanilin enthalten, was nach der Zubereitungsrichtlinie eine Einstufung nach Carc. 2 und R 45 rechtfertigen würde.

Der Abbaumechanismus des Dimethyl-MDA und des Diethyl-MDA ist sicher dem des MDA ähnlich: Acetylierung an den freien Aminogruppen und Hydroxylierung der Methylengruppe. Im Urin von Menschen [6] wurde N-Acetyl-4,4'-MDA nachgewiesen, im Rattenurin N,N'-Diacetyl-4,4'-MDA [7]. Die Seitenkette im Benzolkern dieser Moleküle spielt offenbar bei der Metabolisierung keine wesentliche Rolle.

Hinzuweisen wäre noch auf die aromatischen Amine, die Ausgangsprodukte für Dimethyl-MDA und Diethyl-MDA sind: o-Toluidin (CAS-Nr. 95-53-4) eingestuft nach Carc. 2 und o-Ethylanilin (CAS-Nr. 578-54-1), für das keine Einstufung vorliegt (unzureichende Datenlage).

Aufgrund fehlender Daten muss auf die Strukturanalogie zu den verwandten Verbindungen MDA und Dimethyl-MDA zurückgegriffen werden und es erfolgt gemäß den EU-Einstufungskriterien eine Einstufung als krebserzeugend Kategorie 3 (K: 3) [1].

Reproduktionstoxizität:

Aufgrund fehlender Daten ist gemäß EU-Einstufungskriterien keine Einstufung möglich (R<sub>F,E</sub>: -)

Sensibilisierung:

Aufgrund fehlender Daten ist gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung möglich.

**Literatur:**

- [1] EU-Einstufungsdossier zu 4,4'-Methylenbis (2-ethylanilin) (1995)
- [2] Rao, T.K. ; Dorsey, G.F. ; Allen, B.E. ; Epler, J.L. : Mutagenicity of 4,4'-methylenedianiline derivatives in Salmonella histidine reversion assay, Arch. Toxikol. 49, 185-190 (1982)
- [3] Rubino, G.F. ; Scansetti, G. ; Piolatto, G. ; Pira, E. : The carcinogenic effect of aromatic amines: An epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man, Environ. Res. 27, 241-254 (1982)
- [4] Stula, E.F. ; Sherman, H. ; Zapp, J.A. ; Wesley Clayton, J. : Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline), and 4,4'-methylenebis (2-methylaniline), Toxicol. Appl. Pharmacol. 31, 159-176 (1975)
- [5] Stula, E.F. ; Barnes, J.R. ; Sherman, H. ; Reinhardt, C.F. ; Zapp, J.A. : Liver and lung tumors in dogs from 4,4'-methylenebis (2-methylaniline), J. Environ. Pathol. Toxicol. 1, 339-356 (1978)
- [6] Cocker, J. ; Gristwood, W ; Wilson, H.K. : Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine, Br. J. Ind. Med. 43, 620-625 (1986)
- [7] Tanaka, K. ; Ino, T. ; Sawanata, T. ; Marui, S. ; Igaki, H. ; Yashima, H. : Mutagenicity of N-acetyl and N.N'-diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners, Mutat. Res. 143, 11-15 (1985).

Stand: Mai 1997