

## **1,2-Dichlorpropan**

**(CAS-Nr.: 78-87-5)**

### **Verwendung**

Der überwiegende Teil der Produktion von 1,2-Dichlorpropan (1,2-DCP) wird als Intermediat in der Tetrachlorethylen-Produktion eingesetzt. Weiterhin kommt 1,2-DCP als Treibstoffzusatz, als Lösungsmittel und im Substanzgemisch mit 1,3-Dichlorpropanen als Insektizid zur Bodenbegasung zum Einsatz. Es gibt 4 strukturisomere Dichlorpropane, von Bedeutung ist wesentlich das 1,2-DCP. Die anderen Strukturisomere sind von untergeordneter Bedeutung, da sie außerhalb des Labormaßstabes nicht hergestellt werden. Sie sind jedoch als Verunreinigung in technischem 1,2-DCP enthalten.

### **Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Elimination**

Nach einer Ableitung "in Analogie zu anderen Chlorkohlenwasserstoffen" wird 1,2-DCP inhalativ aufgenommen und zu ca. 50% resorbiert. Eine dermale Aufnahme ist anzunehmen, eine Quantifizierung ist jedoch nicht möglich, sie erfolgt aufgrund hoher Lipophilie vermutlich sehr effizient (Reed et al., 1988).

Aufgrund des chemischen Charakters ist eine Verteilung über das Blut in alle perfundierten Organe, vor allem solche mit hohem Fettgehalt, anzunehmen. In fetthaltigen Organen und Geweben erscheint eine Akkumulation möglich. Die Blut-/Hirnschranke wird überschritten, zur Plazenta-Schranke liegen keine Angaben vor, in Analogie zu anderen Chlorkohlenwasserstoffen ist eine Überschreitung anzunehmen (Reed et al., 1988).

Der Metabolismus von 1,2-DCP findet überwiegend in der Leber statt.

Als Hauptmetabolite wurden im Urin N-acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-cystein (ca. 25 - 35% einer applizierten Dosis), weiterhin N-acetyl-S-(2-oxopropyl)-cystein und N-acetyl-S-(1-carboxyethyl)-cystein identifiziert (WHO, 1993).

Zu einer Halbwertszeit für die Muttersubstanz liegen keine Angaben vor. Für alle auftretenden Komponenten wird von einer Halbwertszeit von < 24 h ausgegangen (Reed et al., 1988; WHO, 1993).

Etwa 25 - 35% der applizierten Dosis wird als N-acetyl-S-(2-hydroxypropyl)-cystein mit dem Urin ausgeschieden, 19,3% wird als CO<sub>2</sub> abgeatmet, zusätzlich ca. 23% als Muttersubstanz. Hauptausscheidungswege sind überwiegend Urin und Lunge, in Faeces finden sich bis zu 10% (Reed et al., 1988, Timchalk et al., 1991).

**Genotoxizität:****In vitro**

Tests mit den Stämmen TA 100 und 1535 von *Salmonella typhimurium* zeigten überwiegend positive Effekte, die Aktivität war jedoch nur bei hohen Konzentrationen zu beobachten, zur metabolischen Aktivierung gibt es keine Angaben. Mit den Stämmen TA 98, 1537 und 1538 ergaben sich mit und ohne metabolische Aktivierung keine Effekte (WHO, 1993; Greim, 1993).

Mit *Saccharomyces cerevisiae* JD1 mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben sich keine bzw. fraglich positive Effekte, mit *Streptomyces coelicolor* A3 keine Effekte (keine Angaben zur metabolischen Aktivierung; WHO, 1993)

In *Aspergillus nidulans* zeigten sich in mehreren Studien mutagene Effekte (Reed et al., 1988). In L5178Y-Mauslymphomzellen zeigte 1,2-DCP mit metabolischer Aktivierung mutagene Aktivität (TK-Lokus). In einem DNA-Reparaturtest an *Salmonella typhimurium* TA 1535 (umu-Test, 467 µg/l) zeigte 1,2-DCP mit oder ohne metabolische Aktivierung keine Effekte (Greim, 1993).

In humanen Lymphozyten zeigten  $10^{-4}$  -  $10^{-2}$  mol/l 1,2-DCP mit und ohne metabolische Aktivierung keine veränderte DNA-Syntheserate (Reed et al., 1988).

1,2-DCP zeigte bei 3,3 mmol/l mit und ohne metabolische Aktivierung eine erhöhte Rate an Schwesterchromatidaustausch in V79- und CHO-Hamsterzellen. Mit über 660 mg/l, mit und ohne metabolische Aktivierung, zeigte sich eine erhöhte Rate an Chromosomenaberrationen in CHO-Hamsterzellen (Reed et al., 1988).

Ähnliche Effekte, jedoch bei bereits zytotoxischen Konzentrationen, wurden auch in Rattenleberzellen beobachtet (WHO, 1993).

**In vivo**

Sowohl nach inhalativer (7stündige Exposition, Inhalationskammer, Konzentration nicht angegeben) als auch oraler Exposition (einmalig, 6 Stunden, 0,94, 7 oder 255 mg/kg, per Schlundsonde) wurde eine schwache DNA-Adduktbildung in der Leber einer F344-Ratte gefunden. Der Kovalente-Bindungsindex nach der inhalativen Exposition war 0,8, nach der oralen Verabreichung jeweils 0,3, 1,7 bzw. 2,2 mmol Addukt pro mol Nucleotid / mmol Testsubstanz pro kg Körpergewicht (Baertsch, 1988).

Die Untersuchung von 1,2-DCP in *Drosophila melanogaster* bei inhalativer Exposition mit ca. 7000 ppm und oraler Exposition mit 4,2 mg/ml zeigte keine erhöhte Rate rezessiver Letalmutationen. Die Dosierungen verursachten ca. 30% Mortalität (Greim, 1993; HSDB, 1991).

Die orale Gabe von 0,024, 0,1 und 0,24% 1,2-DCP in Trinkwasser (entsprechend 25, 100 und 190 mg/kg•d, Greim 1993) an Sprague-Dawley Ratten 14 Wochen vor der Verpaarung führten in keiner Dosisgruppe zu Anzeichen von dominanten Letaleffekten (Hanley et al., 1989a; Hanley et al., 1992).

**Kanzerogenität:**

In einer Inhalationsstudie mit der C3H-Maus wurden insgesamt 80 Tiere 37 Expositionen über 4-8 h/d und 5 d/w mit jeweils 400 ppm 1,2-DCP ausgesetzt. Nur drei Tiere überlebten die Behandlungs- und die folgenden sieben Monate Nachbeobachtungszeit. In diesen drei Tieren fanden sich multiple Hepatome (Heppel et al., 1948).

Die orale Applikation per Schlundsonde von 125 und 250 mg 1,2-DCP/kg•d an je Dosisgruppe 50 männliche und 50 weibliche B6C3F1-Mäuse über 5d/w und 103 Wochen verursachte folgende Adenome und Karzinome in der Leber (Kontrolle ebenfalls 50 m, 50 w Tiere):

Adenome:				Karzinome:			
Dosis:	0	125	250 mg/kg	Dosis:	0	125	250 mg/kg
m:	7/50	10/50	17/50 <sup>1)</sup>	m:	11/50	17/50	16/50
w:	1/50	5/50	5/50	w:	1/50	3/50	4/50

<sup>1)</sup> p < 0,05

Für die Summe der Adenome und Karzinome waren die Inzidenzen bei den weiblichen Tieren beider Dosierungen signifikant erhöht (p < 0,05), bei den männlichen Tieren die der Hochdosisgruppe (p < 0,01).

In einer Parallelstudie an F344/N Ratten zeigten sich keine eindeutig erhöhten Krebsraten dieser Lokalisation. Es zeigte sich ein dosisabhängig erhöhtes Auftreten von Mamma-Adenokarzinome in weiblichen Ratten (Kontrolle: 1/50, Niedrigdosisgruppe: 2/50, Hochdosisgruppe: 5/50), wobei die Mehrzahl dieser Tumore zum Ende der Studie gefunden wurden (1/37, 3%; 2/43, 5%; 4/16, 25%, letzteres nach WHO, 1993 signifikant erhöht). Die Inzidenzen waren auch im Vergleich mit der historischen Laborkontrolle (3/150, 2%) und gegenüber den über alle Laboratorien kombinierten Kontrollen (11/895, 1,2%) erhöht. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe war das Körpergewicht in der Hochdosisgruppe der weiblichen Ratten um 24% vermindert (Niedrigdosisgruppe 5%), die Überlebensrate war auf 32% reduziert (NTP, 1986).

**Reproduktionstoxizität:****Fertilität**

Nach der oralen Gabe von 100, 250, 500 und 750 mg 1,2-DCP/kg•d an 15 - 16 männliche Sprague-Dawley Ratten an 5 d/w über 13 Wochen zeigten sich ab 500 mg/kg•d testikuläre Degenerationen, reduzierte Spermienproduktionen und eine Akkumulation von Spermatozoen-Riesenzellen. Bei dieser Dosis wurde bereits erhöhte Mortalität beobachtet (Bruckner et al., 1989).

In einer 2-Generationenstudie ebenfalls an Sprague-Dawley Ratten zeigten sich bei Trinkwasserkonzentrationen bis 0,24% (maximal 270 mg/kg•d, Greim, 1993) keine Effekte auf die Reproduktion bzw. histologische Veränderungen an Reproduktionsorganen (Kirk et al., 1990; Hanley et al., 1992).

## Entwicklungstoxizität

Die Nachkommen der Hochdosisgruppe von 1,2-DCP behandelten Sprague-Dawley Ratten (je Dosisgruppe 30 weibliche Tiere, Schlundsonden-Applikation von 10, 30 oder 125 mg/kg•d vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag) zeigten eine verzögerte Ossifikation der Schädelknochen, Fehlbildungen wurden keine festgestellt. Maternal zeigten sich in dieser Hochdosisgruppe bereits ein reduzierter Futterverbrauch, verringerte Körpergewichte, neurotoxische Effekte sowie klinische Anzeichen von Toxizität (Kirk et al., 1989; Kirk et al., 1995).

Eine weitere Kurzzeitstudie derselben Autoren an Kaninchen kam zu vergleichbaren Ergebnissen (Hanley et al., 1989b).

In einer 2-Generationenstudie an Sprague-Dawley Ratten zeigten sich bei 1,2-DCP - Konzentrationen im Trinkwasser der F<sub>0</sub>-Generation von 0,1% und 0,24% (durchschnittlich 100 bzw. 190 mg/kg•d, WHO, 1993) bei den Tieren der F<sub>1</sub>-Generation verringerte Wasseraufnahme und verringerte Körpergewichtszunahme. Weiterhin beobachtet wurden in der Hochdosisgruppe verringerte neonatale Gewichte und eine leicht erhöhte Mortalität der Nachkommen. Die Effekte auf die Nachkommen zeigten sich erst bei maternal bereits toxisch wirkenden Dosen (Kirk et al., 1990; Hanley et al., 1992).

## Bewertung:

### Mutagenität:

In vitro wirkte 1,2-DCP in einigen Stämmen von Salmonella (TA 100, TA 1535) überwiegend mutagen, in anderen Stämmen sowie in Pilzen (mit Ausnahme von Aspergillus nidulans) waren die Befunde negativ. In Säugerzellen in vitro verursachte 1,2-DCP Chromosomenmutationen (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch).

Zur in vivo-Verabreichung liegen zwei Studien vor, die bei Drosophila und Ratten keine erhöhte Rate an rezessiven Letalmutationen beobachten konnten. Eine schwache kovalente DNA-Bindung ist in der Rattenleber nach inhalativer und oraler Exposition dokumentiert.

Als einstufigsrelevantes Ergebnis ist die in vivo festgestellte schwach ausgeprägte Fähigkeit von 1,2-DCP an DNA zu binden anzusehen. Gleichzeitig liegenden negative in vivo-Ergebnisse mit Drosophila und vor allem mit dem Dominant-Letal-Test vor. Es erfolgt daher gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung (M: -).

### Kanzerogenität:

Die Studie von Heppel et al. (1948) ist aufgrund der Konzeption nicht zur Ermittlung kanzerogener Endpunkte geeignet, die Befunde können lediglich als Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung bei inhalativer Exposition gewertet werden.

In B6C3F1-Mäusen erzeugte 1,2-DCP Leberadenome und -karzinome nach oraler Verabreichung (NTP, 1986). Für halogenierte Kohlenwasserstoffe wird eine spezielle durch epigenetische Faktoren verstärkte Sensitivität des hier verwendeten B6C3F1-Stammes für hepatokanzerogene Effekte diskutiert (Bolt, 1987). Auch wird die Möglichkeit einer speziellen Sensitivität der Mäuseleber aufgrund einer erhöhten Spontanumorrates sowie einer gesteigerten Regenerationstendenz bei chronischer Exposition postuliert (Mirsalis und Steinmetz, 1990; Mirsalis et al., 1989). Möglicherweise handelt es sich bei den B6C3F1-Mäusen durch das Vorliegen einer genetisch bedingten Onkogenaktivierung (H-ras) um ein besonders sensibles Modell zur Erkennung von kanzerogenen Xenobiotika (Fox und Goldsworthy, 1993). Aus diesem Grund ist die Bedeutung der durch 1,2-DCP induzierten Lebertumore bei B6C3F1-Mäusen unklar.

Die WHO hat die Signifikanz dieser Befunde in der Mausleber relativiert, da die Rate der Lebertumore innerhalb der für Kontrolltiere üblichen Rate gelegen habe (WHO, 1993; historische Kontrollwerte für Adenome + Karzinome durchschnittlich 30 - 36%, maximal 46%). Im Hinblick auf die von NTP (1986) berichteten Tumorzinidenzen bei männlichen Mäusen dieses Stammes scheint diese Wertung fraglich, zumal eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt ist (Adenome + Karzinome bei männlichen Tieren: Kontrolle 18/50, 36%; Niedrigdosisgruppe 27/50, 54%; Hochdosisgruppe 33/50, 66%; bei weiblichen Tieren: 2/50, 4%; 8/50, 16%; 9/50, 18%).

Dieser Befund erscheint auch vor dem Hintergrund einer möglichen besonderen Empfindlichkeit dieses Stammes für diesen Endpunkt als wichtiger qualitativer Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung durch 1,2-DCP.

Die dosisabhängige Zunahme an Mamma-Adenokarzinomen in den weiblichen Ratten ist schwer zu beurteilen. Vor dem Hintergrund der Körpergewichtsentwicklung und der Überlebensrate in dieser Gruppe kann eine Überschreitung der MTD in der Hochdosisgruppe nicht ausgeschlossen werden. Auch die lediglich nach oraler Gabe und nur geringfügig über der Spontanrate liegende DNA-Adduktbildung in vivo kann nicht als zusätzlicher Anhaltspunkt gewertet werden, der notwendig wäre, um 1,2-DCP aufgrund der vorliegenden Lebertumore in dem dafür besonders empfindlichen B6C3F1-Mäusestamm einzustufen.

Nach den EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (C: -).

#### Reproduktionstoxizität/Fertilität:

Die positiven Befunde zur Fertilität wurden bei Dosierungen erhalten, die gleichzeitig andere massive toxische Effekten verursachten (Bruckner et al., 1989).

Es erfolgt daher gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung (R<sub>F</sub>: -).

#### Reproduktionstoxizität/Entwicklung:

Die Effekte auf die Nachkommen wurden nur bei Dosierungen beobachtet, die bereits maternal toxisch wirkten. Es erfolgt daher gemäß den EU-Einstufungskriterien keine Einstufung (R<sub>E</sub>: -).

**Literatur:**

- [1] Baertsch, A., 1988; Covalent binding of 1,2-dichloroalkanes to rat liver DNA; Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Nr. 8752, zitiert nach Greim (1993)
- [2] Bolt, H. M., 1987; Pharmacokinetic factors and their implication in the induction of mouse liver tumors by halogenated hydrocarbons; Archives of Toxicology, Vol. 10, 1987, Iss. Mouse Liver Tumors, S. 190-203
- [3] Bruckner, J. V., MacKenzie, W. F., Ramanathan, R., Muralidhara, S., Kim, H. J., Dallas, C. E., 1989; Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: Acute, short-term, and long-term studies in rats; Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 12, Iss. 4, 1989, S. 713-730
- [4] EPA, Environmental Protection Agency, 1996; IRIS, Integrated Risk Information Service; CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 1996
- [5] Fox, T. R., Goldsworthy, T. L., 1993; Molecular analysis of the H-ras gene: An understanding of mouse liver tumor development; CIIT Activities, Vol. 13, 1993, S. 1-6
- [6] Greim, H., 1993; Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch- arbeits- medizinische Begründung von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 19. Lieferung; DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH, Weinheim, 1993
- [7] Hanley, jr., T. R., Kirk, H. D., Bond, D. M., Firchau, H. M., Johnson, K. A., 1989a; Propylene dichloride: Dominant lethal study in Sprague-Dawley rats; Mammalian Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical Company, Midland, MI, 1989; unveröffentlicht, zitiert nach Sullivan et al., 1993 und WHO, 1993
- [8] Hanley, jr., T. R., Berdasco, N. M., Battjes, J. E., Johnson, K. A., 1989b; Oral teratology study in New Zealand White rabbits; Mammalian Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical Company, Midland, MI, 1989; unveröffentlicht, zitiert nach EPA, 1996; Greim, 1993; Sullivan 1993; und WHO, 1993
- [9] Hanley, jr., T. R., Kirk, H. D., Johnson, K. A., Bond, D. M., Stebbins, K. E., Breslin, W. J., 1992; Propylene dichloride (PCD): a two-generation reproductive toxicity and dominant lethal mutagenicity study in rats; The Toxicologist, Vol. 12, 1992, S. 200
- [10] Heppel, L. A., Highman, B., Peake, E. G., 1948; Toxicology of 1,2-Dichloropropane (Propylene Dichloride). IV. Effects of repeated exposure to a low concentration of the vapor; J. Ind. Hyg. Toxicol., Vol. 30, 1948, S. 189-191, zitiert nach EPA, 1996
- [11] HSDB, U. S. National Library of Medicine, 1991; Hazardous Substance Database, Online-Datenbank, Stand: März 1991
- [12] Kirk, H. D., Berdasco, N. M., Breslin, W. J., Hanley, T. R., 1995; Developmental toxicity of 1,2-dichloropropane (PDC) in rats and rabbits following oral gavage; Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 28, 1995, S. 18-26

- [13] Kirk, H. D., Hanley, jr., T. R., Bond, D. M., et al., 1990; Propylene dichloride: two generation reproduction study in Sprague-Dawley rats; Mammalian Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical Company, Midland, MI, 1990; unveröffentlicht, zitiert nach EPA, 1996; Greim, 1993; Sullivan et al., 1993 und WHO, 1993
- [14] Kirk, H. D., Hanley, T. R., Johnson, K. A., Dietz, F. K., 1989; Oral teratology study in Sprague-Dawley rats; Mammalian Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, Dow Chemical Company, Midland, MI, 1989; unveröffentlicht, zitiert nach EPA, 1996; Greim, 1993; Sullivan, 1993 und WHO, 1993
- [15] NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health US 1991; NIOSHTIC Occupational Safety and Health Database; National Institute for Occupational Safety and Health, USA, Stand: März 1991
- [16] NLM, U.S. National Library of Medicine, 1995; TOXLINE; U.S. NLM, CD-ROM Datenbank, Silver Platter, USA, 1995
- [17] NTP, National Toxicology Program, eds., 1986; Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane in F344/N rats and B6C3F1 mice; Research Triangle Park, NC., PB87-114443, 1986
- [18] Reed, N. R., Reed, W., Beltran, L., Babapour, R., Hsieh, D. P. H., 1988; Health Risk Assessment of 1,2-Dichloropropane (1,2-DCP) in California Drinking Water; California Dept. of Health Services, Berkeley, 1988
- [19] Sullivan, F. M., Watkins, W. J., van der Venne, M. T., 1993; Reproductive Toxicity. The Toxicology of Chemicals - Series Two. Vol. 1; Commission of the European Communities, 1993
- [20] Timchalk, C., Dryzga, M. D., Smith, F. A., Bartels, M. J., 1991; Disposition and metabolism of [14C]1,2-dichloropropane following oral and inhalation exposure in Fischer 344 rats; Toxicology, Vol. 68, 1991, Iss. 3, S. 291-306, zitiert nach NLM, 1995
- [21] WHO, World Health Organization, 1993; Environmental Health Criteria 146, 1,3-Dichloropropene, 1,2- Dichloropropane and Mixtures; IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1993.

(Stand: Mai 1999)