

1,2,4-Triethylbenzene¹⁾

[1,2,4-Triethylbenzol]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb87744d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 1,2,4-triethylbenzene [877-44-1], considering all toxicological endpoints. Available publications are described in detail. In subchronic oral studies 1,2,4-triethylbenzene causes axonopathy of peripheral nerves in rats and mice. A NOAEL was not obtained. The structurally related 1,2-diethylbenzene leads to the same neurotoxic effects which are determined by oxidation of the 1,2-diethyl groups to a gamma-diketone. The formation of a gamma-diketone is possible and indirectly shown with 1,2,4-triethylbenzene and the mechanism of neurotoxicity is assumed to be the same for both compounds. Due to the limited data with 1,2,4-triethylbenzene, the better investigated 1,2-diethylbenzene, which is about 5 times as toxic, is used as a read-across. As a maximum concentration at the work place (MAK value) of 1 ml/m³ has been set for 1,2-diethylbenzene, a MAK value of 5 ml/m³ for 1,2,4-triethylbenzene is established.

Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is designated. Peripheral neurotoxicity is a cumulative effect and an excursion factor of 8 would be adequate. However, the NOEAC for airway and eye irritation is not known and therefore an excursion factor of 2 is set. Thus, the allowable peak exposures are lower than those of other alkyl benzenes.

There are no developmental toxicity studies. Therefore, 1,2,4-triethylbenzene is assigned to Pregnancy Risk Group D. There are no data on genotoxicity, carcinogenicity and sensitization. According to skin absorption models, percutaneous absorption can contribute significantly to systemic toxicity and 1,2,4-triethylbenzene is designated with an "H" notation.

Keywords

1,2,4-Triethylbenzol; peripheral neurotoxicity; axonopathy; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

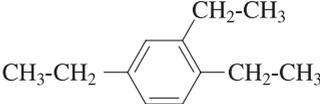
¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

1,2,4-Triethylbenzol¹⁾

MAK-Wert (2017)	5 ml/m³ (ppm) \triangleq 34 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2017)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2017)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2017)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	–
Chemische Bezeichnung	1,2,4-Triethylbenzol
CAS-Nr.	877-44-1
Formel	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C(C)C)C1CC</chem>
	C ₁₂ H ₁₈
Molmasse	162,28 g/mol
Schmelzpunkt	–78 °C (Reagent World 2016)
Siedepunkt bei 1004 hPa	217,5 °C (NLM 2016)
Dichte bei 20 °C	0,872 g/cm ³ (Reagent World 2016)
Dampfdruck bei 25 °C	0,193 hPa (ber.; SRC 2016)
log K _{OW}	5,11 (ber.; SRC 2016)
Löslichkeit bei 25 °C	2,9 mg/l Wasser (ber.; SRC 2016)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 6,734 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,149 ml/m³ (ppm)

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Triethylbenzole (alle Isomere) (CAS-Nr. 25340-18-5) werden als Laborchemikalien verwendet (NLM 2016). 1,2,4-Triethylbenzol wird in der vorliegenden Begründung wegen seines Vorkommens in Kerosin bzw. in aromatenhaltigen Lösemitteln bewertet. Im Militär-Treibstoff Jet Fuel JP5 ist 1,2,4-Triethylbenzol zu 0,72 Gewichts-% enthalten und in Jet Fuel JP8 zu 0,99 Gewichts-%. Bei einer Dichte von etwa 0,8 kg/l für die beiden Treibstoffe (ATSDR 2016) entspricht dies 5,8 bzw. 7,9 g 1,2,4-Triethylbenzol/l Treibstoff.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,2,4-Triethylbenzol verursacht eine Axonopathie der peripheren Nerven von Ratten und Mäusen nach subchronischer oraler Applikation ab 200 bzw. 300 mg/kg KG und Tag. Weitere Wirkungen sind nicht untersucht.

2 Wirkungsmechanismus

Die neurotoxische Wirkung von 1,2,4-Triethylbenzol beruht vermutlich auf der Reaktion des gamma-Diketonmetaboliten 1,2-Diacetyl-4-ethylbenzol mit epsilon-Amino- oder Sulfhydrylgruppen von Neuroproteinen des Zytoskeletts in Axonen. Dies führt zur Segregation von Zytoskelettelementen mit einer Clusterung von Mikrotubuli und Organellen sowie zu einer Anreicherung von fehlorientierten Neurofilamenten im proximalen Teil des Axons durch Quervernetzung. Dadurch schwelen die Axone an, und es kommt zu einer verringerten Nervenleitgeschwindigkeit und verminderten Amplituden des sensorischen Aktionspotentials. Dieser Mechanismus entspricht dem der gamma-Diketone von Hexan und 1,2-Diethylbenzol, und auch das histologische Bild nach Gabe von 1,2,4-Triethylbenzol ist dem von 1,2-Diethylbenzol ähnlich (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018). Die Ursache der elektrophysiologischen Befunde ist noch nicht aufgeklärt. Das Isomer 1,3,5-Triethylbenzol ist nicht neurotoxisch, da aus ihm kein gamma-Diketon gebildet werden kann (Tshala-Katumbay et al. 2006).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine Daten mit 1,2,4-Triethylbenzol vor.

Eine orale Resorption von 90 % wird analog zu Diethylbenzol (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018) angenommen. Da es auch für Diethylbenzol keine Angaben zur inhalativen Resorption gibt, wird diese für 1,2,4-Triethylbenzol zu 60 % wie bei Ethylbenzol (Nachtrag „Ethylbenzol“ 2012) unterstellt.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von

284; 2,3 bzw. 0,36 µg/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 568; 4,6 bzw. 0,72 mg entsprechen.

3.2 Metabolismus

Der Metabolismus ist nicht untersucht. 1,2,4-Triethylbenzol könnte an allen drei Ethylgruppen metabolisiert werden. Es erfolgt sehr wahrscheinlich eine Oxidation der beiden ortho-ständigen Ethylgruppen in omega-1-Position zu einem gamma-Diketon wie 1,2-Diacetyl-4-ethylbenzol. Dieser Metabolit wurde zwar nicht bestimmt, es ist aber von 1,2-Diethylbenzol bekannt, dass es zum gamma-Diketon 1,2-Diacetylbenzol metabolisiert wird. Dieses reagiert mit Lysin in Proteinen und bildet blaue Pigmente, was zu einer Blaufärbung der Haut und der Organe von Tieren führt (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018), die auch mit 1,2,4-Triethylbenzol an Ratten und Mäusen beobachtet wurde. Daher ist eine Metabolisierung von 1,2,4-Triethylbenzol zum gamma-Diketon indirekt nachgewiesen. Aus 1,3,5-Triethylbenzol kann kein gamma-Diketon gebildet werden, und es verursacht deshalb auch keine Blaufärbung der Haut und ist nicht neurotoxisch (Gagnaire et al. 1993; Tshala-Katumbay et al. 2006).

4 Erfahrungen beim Menschen

In einem Fallbericht wird beschrieben, dass ein 35-jähriger Mann, der beruflich gegen Bleicarboxylat, Triethylbenzol (k. w. A. zum Isomer), Xylol und Dichlormethan exponiert war (k. w. A.), eine subakute sensorische Neuropathie entwickelte. Die Biopsie der peripheren Nerven ergab eine axonale Degeneration und ungewöhnliche Läsionen des Myelins, jedoch ohne axonale Schwellung wie für gamma-Diketone typisch. Die Autoren vermuteten, dass jedes der verwendeten Lösemittel die Befunde verursacht haben könnte (Vital et al. 2006). Die ursächliche Beteiligung von Triethylbenzol an den Befunden ist somit unklar.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Zu den Endpunkten Sensibilisierung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Gruppen von 10 bis 12 Sprague-Dawley-Ratten (Geschlecht nicht angegeben) erhielten im Alter von 11 Wochen 0, 200 oder 400 mg 1,2,4-Triethylbenzol/kg KG und Tag an 4 Tagen pro Woche, 8 Wochen lang per Schlundsonde und wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen nachbeobachtet. Nach zwei Tagen verfärbten sich die Haut blau und der Urin graugrün. Die Körpergewichtszunahme war dosisabhängig vermindert. Nach 6 Wochen entwickelten sich Gangstörungen. Die motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeiten des Schwanznervs und die Amplituden des sensorischen Aktionspotentials und des Muskelaktionspotentials waren im Vergleich zu den Kontrolltieren verringert. Diese Wirkungen waren nach der 8-wöchigen Erholungsphase nicht vollständig reversibel. Ein NOAEL wurde nicht erhalten, der LOAEL war 200 mg/kg KG und Tag. Das unter den gleichen Bedingungen untersuchte 1,3,5-Triethylbenzol verursachte keine derartigen Verfärbungen und keine neurotoxischen Wirkungen und auch die Körpergewichtsentwicklung war normal. Der NOAEL für 1,3,5-Triethylbenzol war 400 mg/kg KG und Tag (Gagnaire et al. 1993).

Das strukturähnliche 1,2-Diethylbenzol ist stärker neurotoxisch, da bereits die Dosis von 100 mg/kg KG und Tag, 4 Tage pro Woche, 8 Wochen lang oral verabreicht, am selben Rattenstamm zu einer Schwäche der Hinterbeine und bei einzelnen Tieren zu kompletter Paralyse und Letalität führte (Gagnaire et al. 1990, 1993).

Drei C57Bl/6-Mäuse pro Gruppe erhielten per Schlundsonde 0, 300, 600 oder 900 mg 1,2,4-Triethylbenzol/kg KG und Tag an 3 Tagen pro Woche, 12 Wochen lang. Das zentrale und das periphere Nervensystem wurden histopathologisch untersucht. Der Urin, das Gehirn, das Rückenmark und die peripheren Nerven waren blaugrün verfärbt. Bei 600 mg/kg KG und Tag nahmen die Tiere fast nicht an Gewicht zu, bei 900 mg/kg KG und Tag verloren sie im Lauf der Studie an Körpergewicht. Bei allen behandelten Tieren traten dosisabhängig Muskelspasmen, Gliederschwäche und Gangstörungen auf. Bei 300 mg/kg KG waren die ersten Anzeichen nach 8 Wochen zu beobachten, bei den höheren Dosierungen früher. Ab 300 mg/kg KG und Tag zeigten die distalen Ischiasnerven eine Desorganisation des axonalen Zytoskeletts mit Clustering von Mikrotubuli und Organellen. Zeit- und dosisabhängig entwickelten sich Riesenschwellungen der Axone der ventralen Lumbalwurzeln, der dorsalen Wurzelganglien und bei 900 mg/kg KG auch des Vorderhorns. Die intraspinalen geschwollenen Axone waren dicht gepackt mit fehlorientierten 10-nm-Neurofilamenten. Axonschwellungen traten auch im zervikalen Vorderhorn und der unteren Medulla oblongata proximal zum hypoglossalen Nucleus auf. Im Zerebellum, dem Hippocampus, den Basalganglien und im Frontalcortex waren keine Veränderungen zu sehen. Ein NOAEL wurde nicht erhalten, der LOAEL war 300 mg/kg KG und Tag. Das unter den gleichen Bedingungen untersuchte 1,3,5-Triethylbenzol führte zu keinen Verfärbungen und zu keinen der oben genannten Befunde, der NOAEL war 900 mg/kg KG und Tag (Tshala-Katumbay et al. 2006).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die strukturähnlichen Diethylbenzole sind stark hautreizend (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018), so dass eine ähnliche Wirkung auch für 1,2,4-Triethylbenzol angenommen wird.

5.3.2 Auge

Die strukturähnlichen Diethylbenzole sind nicht augenreizend (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018), so dass dies auch für 1,2,4-Triethylbenzol angenommen wird.

6 Bewertung

Systemisch-toxische Endpunkte, außer peripherer Neurotoxizität, wurden nicht untersucht. Wie für 1,2-Diethylbenzol nachgewiesen, ist auch für 1,2,4-Triethylbenzol anzunehmen, dass die periphere Neurotoxizität der kritische Effekt ist, der sehr wahrscheinlich durch ein im Metabolismus gebildetes gamma-Diketon wie 1,2-Diacetyl-4-ethylbenzol verursacht wird.

MAK-Wert. Der LOAEL für neurotoxische Wirkungen (klinisch und elektrophysiologisch) bei Ratten betrug nach achtwöchiger Gabe per Schlundsonde 200 mg 1,2,4-Triethylbenzol/kg KG und Tag. Ein NOAEL wurde nicht erhalten. Im Vergleich zu 1,2-Diethylbenzol wirkt 1,2,4-Triethylbenzol an Ratten weniger stark neurotoxisch, da 100 mg 1,2-Diethylbenzol/kg KG und Tag zu Hinterbeinschwäche bis hin zu kompletter Lähmung führte, während mit 400 mg 1,2,4-Triethylbenzol/kg KG und Tag nur Gangstörungen beobachtet wurden (Gagnaire et al. 1990, 1993). Daraus kann geschlossen werden, dass 1,2-Diethylbenzol bei oraler Gabe mindestens 5-mal so stark wirkt wie 1,2,4-Triethylbenzol. Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch das Vorhandensein der dritten Ethylgruppe bei 1,2,4-Triethylbenzol eine zusätzliche Möglichkeit der Metabolisierung und damit Entgiftung besteht.

Da 1,2-Diethylbenzol mit einem aufgrund der Neurotoxizität festgelegten MAK-Wert von 1 ml/m³ (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018) 5-mal so stark wirkt wie 1,2,4-Triethylbenzol, wird ein MAK-Wert von 5 ml 1,2,4-Triethylbenzol/m³ aufgestellt. Da zu erwarten ist, dass wie bei 1,2-Diethylbenzol die Neurotoxizität der empfindlichste Effekt ist, schützt der MAK-Wert auch vor anderen systemischen Wirkungen.

Spitzenbegrenzung. Wegen der systemischen Wirkung wird 1,2,4-Triethylbenzol der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. Der kritische Effekt ist zwar eine kumulative Langzeitwirkung, so dass wie für 1,2-Diethylbenzol eigentlich ein Überschreitungsfaktor von 8 festgesetzt werden könnte. Da aber unklar ist, ob es bei der entsprechenden Konzentration von 40 ml/m^3 zu Reizwirkungen kommt, wird der Basisüberschreitungsfaktor von 2 zugeordnet. Die dadurch erlaubte Spitzenkonzentration von 10 ml/m^3 liegt unter den zulässigen Kurzzeit-Konzentrationen anderer Alkylaromaten wie Ethylbenzol, Styrol und Trimethylbenzol.

Fruchtschädigende Wirkung. Zu 1,2,4-Triethylbenzol liegen keine Entwicklungstoxizitätsstudien vor.

Für eine mögliche Analogie zu den Diethylbenzolisomeren kommen folgende Überlegungen zum Tragen: Der Metabolismus von 1,2,4-Triethylbenzol ist nicht experimentell untersucht. Es gibt indirekte Hinweise auf das gamma-Diketon 1,2-Diacetyl-4-ethylbenzol als möglichen Metaboliten (Abschnitt 3.2). Zudem haben die Diethylbenzolisomere unterschiedliche Zielorgane. Bei 1,2-Diethylbenzol steht die periphere Neurotoxizität im Vordergrund, bei 1,3-Diethylbenzol die Erhöhung von Leber- und Schilddrüsengewicht sowie von TSH-Werten und bei 1,4-Diethylbenzol die Zunahme von Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werten, der Alanin-Aminotransferase-Aktivität und des Nierengewichts (Begründung „Diethylbenzol (alle Isomere)“ 2018). Aufgrund der Unkenntnis des Metabolismus von 1,2,4-Triethylbenzol und der unterschiedlichen toxikologischen Endpunkte der drei Diethylbenzolisomere ist kein Analogieschluss zu den Diethylbenzolisomeren möglich, und 1,2,4-Triethylbenzol wird der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Keimzellmutagene und krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Daten vor, daher erfolgt keine entsprechende Einstufung.

Hautresorption. Da keine In-vitro- und In-vivo-Daten vorliegen, wird die Bewertung der Hautresorption anhand der mathematischen Modelle vorgenommen. Das Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergibt für andere untersuchte Alkylaromaten eine bessere Übereinstimmung mit deren In-vivo-Daten, so dass es für diese Stoffgruppe zugrunde gelegt wird. Für den Menschen lässt sich mit diesem Modell (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von maximal 568 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche abschätzen.

Damit ist die mit dem Fiserova-Bergerova-Modell berechnete Aufnahme über die Haut höher als die bei Exposition in Höhe des MAK-Werts inhalativ bei 10 m^3 Atemvolumen und 60 % inhalativer Resorption aufgenommene Menge von 204 mg, und 1,2,4-Triethylbenzol wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine Daten vor. 1,2,4-Triethylbenzol wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2016) Draft toxicological profile for JP-5, JP-8, and Jet A fuels. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp121.pdf>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Gagnaire F, Marignac B, de Ceaurriz J (1990) Diethylbenzene-induced sensorimotor neuropathy in rats. *J Appl Toxicol* 10: 105–112
- Gagnaire F, Marignac B, de Ceaurriz J (1993) Triethylbenzene-induced sensorimotor neuropathy in rats. *J Appl Toxicol* 13: 123–128
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- NLM (National Library of Medicine) (2016) Triethylbenzene. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- Reagent World (2016) 1,2,4-Triethylbenzene, https://www.reagentworld.com/products/pro_detail1.asp?proid_1=28928&prototype=0
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2016) 1,2,4-Triethylbenzene, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Tshala-Katumbay DD, Palmer VS, Lasarev MR, Kayton RJ, Sabri MI, Spencer PS (2006) Monocyclic and dicyclic hydrocarbons: structural requirements for proximal giant axonopathy. *Acta Neuropathol* 112: 317–324
- Vital A, Vital C, Arnaud A, Moesch C, Lagueny A (2006) Axonal degeneration with unusual lesions of the myelin in an occupational neuropathy. *Ultrastruct Pathol* 30: 261–266
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 22.03.2017