

Dioxin

Die Entdeckungsgeschichte des 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxins (TCDD, Dioxin, Sevesogift)

Wilhelm Sandermann, Lahr/Schwarzwald

Bei Arbeiten mit Pentachlorphenol erhielten wir 1956 das Octachlordibenzo-p-dioxin (OCDD), und beim Versuch zu dessen Synthese entdeckten wir das 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) (W. Sandermann, H. Stockmann und R. Casten [1, 2]). Da TCDD ungemein giftig ist, verbot uns damals unsere vorgesetzte Dienststelle (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) jegliche weitere Arbeit mit halogenierten Dioxinen sowie Publikationen über die ungewöhnliche Giftwirkung mit der Begründung, daß das billig herzustellende TCDD von militärischer Seite als Kampfstoff eingesetzt werden könne. So blieb es bei einer Publikation über Pentachlorphenol, in die die Formel des TCDD „versteckt“ ohne Hervorhebung seiner ungewöhnlichen Giftwirkung eingefügt wurde. Schon einige Zeit davor hatten chemische Werke, in denen Vergiftungen vorgekommen waren, ohne Erfolg nach dem gefährlichen Wirkstoff gesucht. Nachdem wir der Universitäts-Hautklinik Eppendorf in Hamburg mit einem Erkrankten auch das Dioxin und dazu die Formel des TCDD liefern konnten, wurde dort eindeutig das TCDD als jenes „Supergift“ erkannt, das wiederholt beim Umgang mit Trichlorphenol und daraus hergestellten Derivaten als Verunreinigung Betriebsunfälle verursacht hatte [3, 4, 5, 6]. Ab 1957 lag unsere etwas versteckte Publikation über die Konstitution und die Synthese des TCDD und die ausführliche Beschreibung der ungewöhnlichen Giftwirkung der Verbindung durch K.-H. Schulz vor. Diese Arbeiten wurden ab 1958 auch in deutschen und amerikanischen Referatenblättern zitiert, zum Beispiel im Chemischen Zentralblatt und den amerikanischen Chemical Abstracts. Mit Recht wundert sich daher B. Holmstedt [7], warum angesichts der Katastrophen in vielen Ländern, besonders jener von Vietnam und Seveso, diese Publikationen nahezu unbekannt blieben. Mehrfach wurde der Vorwurf erhoben, eine ausführliche Publikation sei unterlassen worden. Die folgenden Ausführungen sollen zeigen, daß das keineswegs der Fall war. Vor allem gilt das nicht zur Zeit des Seveso-Unglücks (1976), da bereits 1974 eine sehr ausführliche Publikation über chlorierte aromatische Umweltgifte, besonders über TCDD vorlag [2].

Es begann mit Pentachlorphenol

Nach dem Zweiten Weltkrieg bestand im Anstrichwesen ein Bedürfnis nach einem fungiziden Grundierungsmittel für Holz. Der Autor schlug hierfür Pentachlorphenol (PCP) statt organischer Quecksilberverbindungen und anderer giftiger Stoffe vor. Nicht

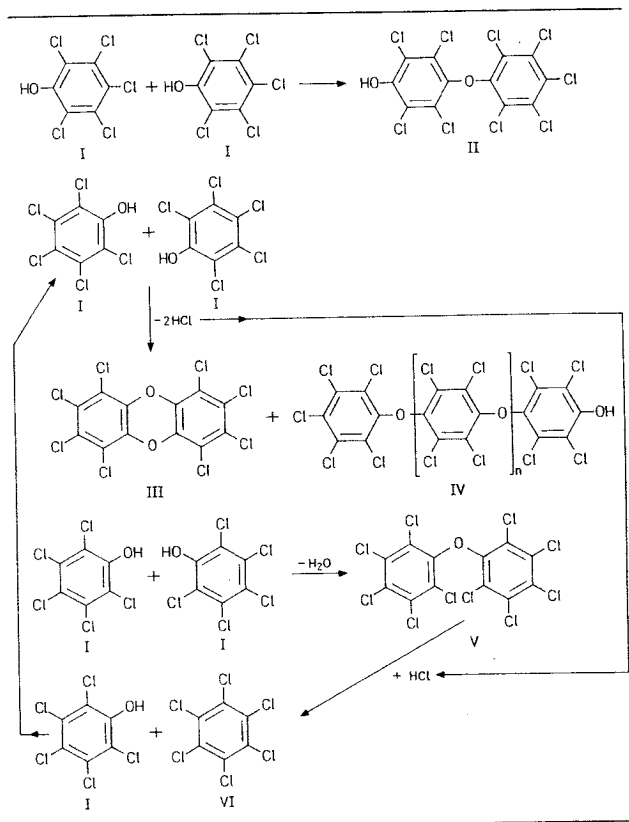


Abb. 1. Umsetzung von Pentachlorphenol (I) zu Octachlordibenzo-p-dioxin (OCDD) (III) und Hexachlorbenzol (HCB) (VI).

lange danach kam es unter den Werkträgern zu Gesundheitsschäden, meist Hauterkrankungen. Solche waren besonders stark, wenn Pentachlorphenol in der Spanplattenfertigung als Schutzmittel eingesetzt wurde. Wir glaubten damals, daß die Gesundheitsschäden auf das aus der Heißpresse entweichende Pentachlorphenol zurückzuführen seien. Daher verfolgten wir den Plan, das leichtflüchtige Pentachlorphenol durch ein schwerer flüchtiges Derivat des PCP zu ersetzen. So erschien es uns denkbar, aus zwei Molekülen PCP zum halogenierten Diphenyläther mit einer Phenolgruppe in p-Stellung (Abb. 1, II) zu gelangen, der nach seiner Struktur durchaus biozide Wirkung haben konnte.

Nach 24stündigem Erhitzen von Pentachlorphenol auf 300° C wurde unter Abspaltung von Wasser und Chlorwasserstoff neben viel Hexachlorbenzol („Per-

Prof. Dr. Wilhelm Sandermann (geb. 6. Dezember 1909) ehem. Direktor des Instituts für Holztechnologie der Universität Hamburg und Direktor an der Bundesforschungsanstalt für Forst- und Landwirtschaft, Hamburg.

Messmersgrund 28, 7630 Lahr.

chlorbenzol“) (Abb. 1, VI) wenig einer kristallisierten Verbindung der Summenformel $C_{12}O_2Cl_8$ (Schmp. 328 bis 331° C) und ein sprödes Rückstandspech gewonnen. Letzterem könnte auf Grund der Analysenwerte die Formel IV zukommen [1].

Von besonderem Interesse war die Verbindung $C_{12}O_2Cl_8$. Schon 1872 hatten V. Merz und W. Weith beim Erhitzen von Pentachlorphenol eine wenig reaktionsfähige Verbindung vom Schmelzpunkt 320° C erhalten, der sie die Summenformel $(C_6OCl_4)_x$ und die Bezeichnung „Perchlorphenylenoxyd“ zuschrieben [8]. Zweifellos war diese Substanz mit der von uns gefundenen identisch. Wir schlugen für die Verbindung die Struktur eines Dioxins (III) vor und nannten sie in Übereinstimmung mit der damaligen Nomenklatur Octachlor-diphenylendioxyd. Die heutige Bezeichnung lautet Octachlordibenzo-p-dioxin (OCDD). Für die Konstitution III spricht auch, daß sich deren Stammverbindung, das Dibenzo-p-dioxin (frühere Bezeichnung: Diphenylendioxyd) nach dem gleichen Chemismus bildet, nämlich aus zwei Molekülen o-Chlorphenol unter Abspaltung von zwei Molekülen HCl beziehungsweise NaCl, wenn das Na-phenolat erhitzt wird [9]. Die Vorgänge bei der Pyrolyse des Pentachlorphenols werden überzeugend durch die Abbildung 1 wiedergegeben. Ungewöhnlich erscheint zunächst die Bildung des Hexachlorbenzols (VI), also der Ersatz der Phenolgruppe des Pentachlorphenols durch Chlor. Doch deutet die beobachtete Wasserabspaltung auf die Entstehung einer Zwischenverbindung V, die mit HCl in Hexachlorbenzol (VI) und Pentachlorphenol (I) gespalten wird. Letzteres kehrt im Kreislauf in den Prozeß zurück. Der für die Spaltung benötigte Chlorwasserstoff stammt aus der Bildung des OCDD (III). Wurde statt des Pentachlorphenols dessen Na-Salz erhitzt, so entstand vorwiegend das Octachlordibenzo-p-dioxin (III).

Synthese des TCDD

Die Verbindung III war auf Grund der Analyse und des Prinzips der Dioxin-Bildung durch o-Chlorphenol-Verknüpfung als Octachlordibenzo-p-dioxin erkannt worden. Ein weiterer Beweis sollte durch die Synthese erbracht werden. Zu dem Zweck wurde das schon 1906 durch F. Ullmann und A. Stein [10] beschriebene Dibenzo-p-dioxin (VIII) nach einem Patent der Fa. Bayer & Co. [9] aus o-Chlorphenol hergestellt und in Gegenwart von Iod und Eisenchlorid chloriert. So wurden aus 26 g VIII 20 g Chlorierungsprodukt vom Schmelzpunkt 320 bis 325° C erhalten. Da der Schmelzpunkt des Octachlordibenzo-p-dioxins

ähnlich lag, wurde zunächst unterstellt, daß es sich bei dem Chlorierungsprodukt um OCDD handle.

Zu diesem Zeitpunkt wurden die Arbeiten wegen dringender anderer Aufgaben unterbrochen. Der Autor stellte daher die offene Kristallschale mit dem Chlorierungsprodukt (dem vermeintlichen OCDD) zunächst auf seinen Schreibtisch. Nach einiger Zeit stellten sich bei ihm unter starkem Kribbeln und Hautrötung am Kinn und an den Backen Komedonen und Pusteln ein, also die typischen Erscheinungen einer Chlorakne, wie sie später K.-H. Schulz als Folge einer TCDD-Erkrankung beschrieb. Bemerkenswert waren einige Folgeerscheinungen, wie Mattigkeit, Schlaflosigkeit und deutlicher Gedächtnisschwund. So mußte der Autor mehrfach Vorlesungen abbrechen, weil ihn das Gedächtnis im Stich ließ. Ein Zusammenhang mit dem auf dem Schreibtisch offen stehenden Chlorierungsprodukt wurde anfangs allerdings noch nicht erkannt. Kurz danach wurden drei weitere Mitarbeiter von leichter bis mittelschwerer Chlorakne befallen sowie eine Frau, die mit der Reinigung von Glasgefäßen beschäftigt wurde.

Nach dem Abschluß anderer Arbeiten nahmen wir die mit dem Chlorierungsprodukt wieder auf. Überraschend gaben Testversuche mit authentischem OCDD und dem synthetisierten Chlorierungsprodukt, daß nur letzteres stark gegen Termiten und Bläuepilze wirkte, nicht hingegen OCDD. Dieser Befund deutete darauf hin, daß es sich bei dem Chlorierungsprodukt nicht um OCDD handeln konnte. Durch eine Analyse sollte die Natur der Verbindung geklärt werden. Vorbereitend wurden die Kristalle umkristallisiert und im Heizschrank getrocknet. Dabei kam der Mitarbeiter mit heißen Dämpfen der Verbindung in Berührung und zog sich dabei eine schwere Chlorakne zu. Er wurde in der Hautklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg durch K.-H. Schulz betreut. Dieser Forscher hatte sich schon längere Zeit mit ähnlich Erkrankten der Firma C. H. Boehringer befaßt, die sich diese Erkrankungen in einem Betrieb für Trichlorphenol und Trichlorphenoxyessigsäure-Herbiziden zugezogen hatten. Zusammen mit Dr. G. Sorge, dem Betriebsleiter dieser Firma, versuchte K.-H. Schulz, den Wirkstoff dieser Erkrankungen zu finden. Für die Hautteste synthetisierte Sorge eine Reihe von Verbindungen, darunter solche, die unter Berücksichtigung der Arbeiten von A. Lüttringhaus und D. Ambros über Nebenprodukte der alkalischen Chlorbenzol-Hydrolyse zu erwarten waren [11]. Doch die Testsubstanzen erwiesen sich als nur schwach wirksam (chlorierte Diphenyläther) oder als zwar wirksam, doch nicht von so hoher Toxizität wie das noch unbekanntes Agens.

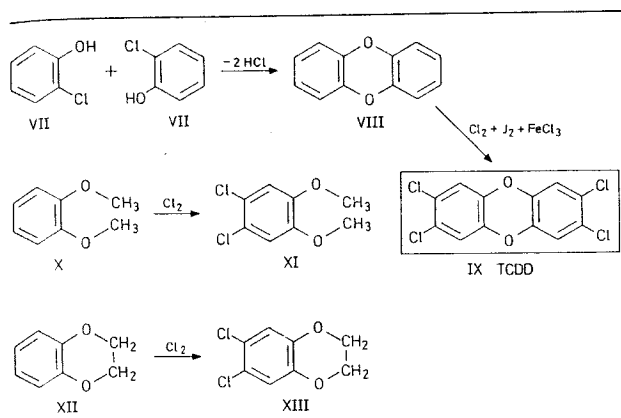


Abb. 2. Synthese von TCDD.

Inzwischen hatte die weitere Untersuchung des vermeintlichen Octachlordibenzo-p-dioxins ergeben, daß es sich in Wirklichkeit um ein Tetrachlordibenzo-p-dioxin handelte. Von dieser Verbindung gibt es 22 Isomere (Abb. 3). Bei der Auswahl der richtigen Formel half uns das Ergebnis der Chlorierung von analog gebauten Dioxiden weiter. So führte die Chlorierung des Brenzmethylenäthers X zur Dichlor-Verbindung XI [12] und jene des Ethylen-phenylendioxids XII zur Dichlor-Verbindung XIII [13]. Wie bei den Halogenierungen von X und XII kann man auch für das analog gebaute Dibenzo-p-dioxin (VIII) annehmen, daß die beiden Chloratome jeweils in p-Stellung zur Oxidgruppe in den Benzolring eintreten. Demnach hat das TCDD die Struktur IX. Sie wurde später durch andersartige Synthesen bestätigt [14, 15].

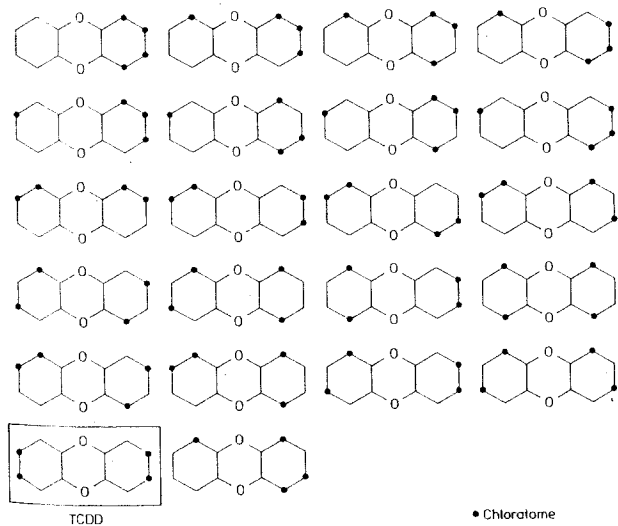


Abb. 3. Formeln der 22 theoretisch möglichen Tetrachlordibenzo-p-dioxine.

Mit der als TCDD gekennzeichneten Substanz führte K.-H. Schulz die von ihm publizierten Versuche durch und konnte so eindeutig belegen, daß die in der Industrie aufgetretenen Fälle von schwerer Chlorakne durch eine Verunreinigung der Produkte mit TCDD verursacht waren. Die durch einen Zufall eingeleitete Zusammenarbeit zwischen unserem Institut (Lieferung des TCDD und dessen Formel sowie des Erkrankten) und der Hautklinik (medizinische Tests) hatte zu vollem Erfolg geführt. Auch B. Holmstedt ist dieser Ansicht, wenn er schreibt: „This unlikely coincidence gave the clue to the possible impurity in the chemical product produced by Boehringer“ [7]. Später fand dann Dr. G. Sorge das TCDD als Verunreinigung in den entsprechenden Produkten der Firma Boehringer.

Geheimhaltung und ungenügende Informationen

Unsere Forschungsgruppe hatte die Arbeiten im Institut für Holzchemie der Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft in Reinbek bei Hamburg durchgeführt. Wie schon erwähnt, wurde uns weiteres Arbeiten über TCDD und ähnliche chlorierte Verbindungen von unserer vorgesetzten Dienststelle, dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, verboten. Auch unserer Anregung, die Arbeiten mit einigen Synthesen im Milligramm-Bereich abzuschließen, wurde nicht entsprochen. Es handelte sich um die Synthese von TCDD aus 2,4,5-Trichlorphenol durch o-Chlorphenol-Verknüpfung (XIV → IX), die von Tetrachlordibenz(1,4)-oxanthiin (XV), des Tetrachlor-thianthrens (XVI) und die des Benzo(1,4)-dioxins (XVII) (Abb. 4). Mit gewissen Bedenken wurde die Publikation der Formel des TCDD mit der Maßnahme zugelassen, daß sie „versteckt“ im Rahmen einer Arbeit über Pentachlorphenol erscheine, ohne daß die ungeheure Giftwirkung erwähnt werde. Das Verbot war aus der Sorge erlassen worden,

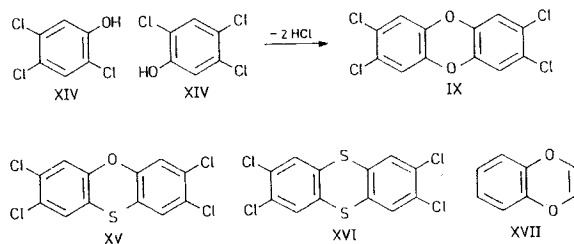


Abb. 4. Synthese von TCDD aus 2,4,5-Trichlorphenol und Formeln des Tetrachlor-dibenz(1,4)-oxanthiins (XV), des Tetrachlor-thianthrens (XVI) und des Benzo(1,4)dioxins (XVII).

das Gift könne bei Bekanntwerden als Kampfmittel mißbraucht werden. Auch spielte bei den Überlegungen die mögliche Verseuchung des Instituts und die Gefährdung von Mitarbeitern eine Rolle.

Wenn sich B. Holmstedt darüber wundert, daß unsere Formel des TCDD ungewöhnlich lange Zeit unbeachtet blieb [7], so mag das teilweise an der „versteckten“ Erwähnung in der Publikation über PCP liegen. Daneben sind aber auch andere Gründe maßgebend. So waren zwar bis 1970 eine große Zahl von Zwischenfällen mit TCDD bekannt, darunter der von Vietnam (Abb. 5), doch entsprechend einschlägige Publikationen darüber gab es kaum, zumindest bis 1969 (Abb. 6). Erst als 1970 in den USA die Publikation einer lange geheim gehaltenen Studie über massenhafte Erkrankungen in Vietnam durch das im Entlaubungsmittel „Agent Orange“ versteckte Nebenprodukt TCDD bekannt wurde, stieg die Zahl der Publikationen stürmisch an (Abb. 6) [18]. Bis dahin fanden unsere Publikationen und die von Schulz kaum Beachtung. E. J. Burger jr. äußert sich über die damalige Situation wie folgt: „As late as 1970 or 1971 there existed only the crudent hint of a ranking of biological activity of members of the family of chlorinated dioxins“ [19]. Die oft angeführte amerikanische Scheu vor dem Lesen und Zitieren deutscher Fachliteratur mag dabei auch von Bedeutung gewesen sein.

1949	Monsanto Chemical Co., USA Eine Firma in Nordrhein-Westfalen
1952	Boehringer, Ingelheim
1953	BASF, Ludwigshafen Rhône Poulenc, Grenoble, Frankreich
1954	Eine chemische Fabrik in L. Boehringer, Ingelheim
1956	Rhône-Poulenc S.A., Claix, Frankreich Hooker Chemical Corporation, USA Boehringer Ingelheim GmbH Diamond Alkali Co., USA Institut für Holzchemie, Hamburg-Reinbek
1959	Industrie Chimiche, Melegnano, Italien
1960	Diamond, Shamrock, USA
1962	Saronio TCP, Melegnano, Italien Philips-Duphar, Amsterdam, Holland
1964	Spolana, Neuratovice, ČSSR Dow Chemical Co., Midland, USA Diamond Alkali Co., USA Eine Fabrik in der UdSSR
1966	Rhône-Poulenc S.A., Claix, Frankreich
1968	Coalite and Chemicals Products Ltd., Bolsover, England
1970	Bayer A.G., Leverkusen Eine Fabrik in Japan
1972	Stickstoffwerke Linz, Österreich Ein Werk in der UdSSR
1974	Bayer A.G., Leverkusen
1975	Thompson-Hayward, Kansas City, USA
1976	Icmesa, Seveso, Italien

Abb. 5. Durch TCDD verursachte Unfälle (bis Seveso 1976).

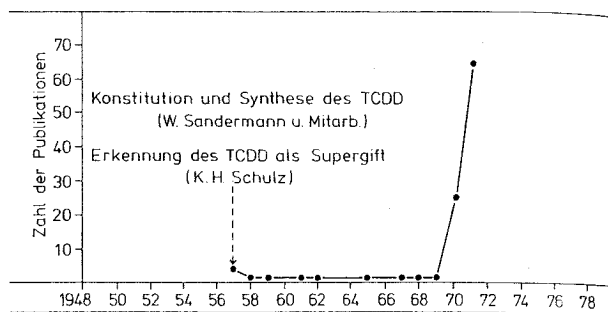


Abb. 6. Zahl der Publikationen über TCDD je Jahr bis 1971.

Immerhin wurden aber die deutschen Arbeiten ausführlich in den amerikanischen Chemical Abstracts des Jahres 1958 bereits referiert [1, 4]. Man hat den Eindruck, daß in den USA schon früh Kenntnis über TCDD als Wirkstoff des Entlaubungsmittels in Vietnam bestand, daß man aber „keine schlafenden Hunde“ wecken wollte. Das Supergift „Dioxin“ war eben noch kein nationales Thema, zu dem es erst ab 1970 wurde.

In der Bundesrepublik Deutschland wahrten die von Unfällen mit TCDD betroffenen Firmen möglichst ihr Geheimnis. Auch Dr. G. Sorge von der Firma C. H. Boehringer erhielt keine Publikationserlaubnis. Eine solche Einschränkung müssen Industriechemiker jedoch allgemein hinnehmen. Doch unterrichtete die Firma C. H. Boehringer nach ihrem Unfall von 1954 alle Firmen mit gleichem Fabrikationsprogramm über die Risiken beim Umgang mit Trichlorphenol und empfahl für die Herstellung ihr Niederdruckverfahren, bei dem sich nahezu kein TCDD bilden sollte [26].

Auch in den USA bemühte sich die Industrie um strenge Geheimhaltung von Unfällen und Risiken bei der Verwendung von Produkten, die mit TCDD verseucht waren. Als dann das Fiasko von Vietnam bekannt wurde, erklärte die Armee, daß sie erst 1970 von der Wirkung des TCDD im Entlaubungsmittel gehört habe [20]. Nachdem 20 000 Vietnam-Veteranen mit ihren Angehörigen wegen erlittener Schäden gegen die Dow Chemical Co. und andere Hersteller von Entlaubungsmitteln klagten, ergab sich vor Gericht, daß die Firma, entgegen früherer Aussage, bereits 1964/1965 sehr wohl wußte, daß die Vergiftung durch TCDD ausgelöst wurde [20]. So schrieb 1965 ein Direktor der Dow Chemical an einen Mitarbeiter, das Dioxin “is exceptionally toxic: it has tremendous potential for producing chloracne . . . I trust that you will be very judicious in your information. It could be quite embarrassing if it were misinterpreted or misused. . . . Under no circumstances may this letter be reproduced, shown or sent to anyone outside of Dow“ [20].

Heute liegen umfangreiche Monographien, Tagungsberichte und auch populär geschriebene Bücher [21, 22] über TCDD vor. Beim Durchkämmen der Literatur fand sich schon ein sehr früher Bericht (aus dem Jahre 1912) über einen Unfall bei der Chlorierung von Diphenylendioxyd [23, 24]. Möglicherweise handelte es sich bei dem Gift bereits um TCDD oder ein anderes chloriertes Derivat des Dibenzo-p-dioxins. Hätten die Chemiker nach dem Unfall die Versuche nicht abgebrochen, wäre vielleicht schon damals die Formel des TCDD gefunden worden.

Noch 1973 hieß es in einer Monographie: "The literature on formation of halodibenzo-p-dioxins is vague and sometimes confusing" [25]. Ein Beispiel dafür ist ein Artikel, in dem es heißt, daß das „Dioxin“ erstmals 1954 in der Hamburger Firma C. H. Boehringer Sohn „entdeckt“ worden sei [26]. Zweifellos handelt es sich um eine verwirrende Fehlinformation; denn noch 1956 versicherte der zuständige Sachbearbeiter der Firma (Dr. G. Sorge) anlässlich eines Besuchs in unserem Institut, alle Versuche seiner Firma, den gefährlichen Wirkstoff zu finden, hätten noch nicht zum Ziel geführt [27]. Das Studium der Literatur hätte W. Krum davon abhalten müssen, eine solche Legende zu bilden [1, 7, 28].

Es gibt keine Chemie ohne Risiko

Das TCDD wird oft als die giftigste synthetische organische Verbindung bezeichnet. Für das Meerschweinchen mag das zutreffen ($LD_{50} = 0,6$ bis $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht), jedoch wohl kaum für den Menschen. Für ihn gibt es überhaupt noch keine exakten Werte. Vielleicht wird die Ende 1984 vorliegende groß angelegte Todesstudie an 60 000 Vietnam-Veteranen und eine Studie an 600 eineiigen Zwillingen Ergebnisse bringen [29]. Bei der Zwillingsstudie, die Anfang 1986 herauskommen soll, wird vorausgesetzt, daß jeweils einer der Zwillinge in Vietnam diente.

Die weltweite Aufmerksamkeit, die die Zwischenfälle mit TCDD erregte, mag wohl die Achtsamkeit der chemischen Industrie steigern, doch wird man weiter mit unvorhersehbaren Unfällen rechnen müssen. Laufend finden sich entsprechende Meldungen in der chemischen Fachpresse. Wer denkt schon beim Zusammentreffen von Nickelstaub und Kohlenoxid an die Entstehung des äußerst giftigen Nickelcarbonyls? Schon Scheele, der Entdecker der Blausäure, übersah die giftigen Eigenschaften derselben, als er Cyanquecksilber mit Schwefelsäure und Eisenfeile schüttelte, bis die Flüssigkeit nicht mehr metallisch schmeckte [30]. Die Entdeckung der cancerogenen

Wirkung von Vinylchlorid und Naphthylamin wurde recht spät erst dann gemacht, als schon viele Opfer zu beklagen waren. Unvorhersehbar war auch die Entdeckung Sprengels (1871), daß die Pikrinsäure, die man jahrelang zum Färben von Seide und Wolle benutzt hatte, ein gefährlicher Sprengstoff ist. Zwei Jahre zuvor war in Paris ein ganzer Häuserblock durch eine unerklärliche Explosion zum Einsturz gebracht worden. Erst später wußte man, daß eine mit Pikrinsäure arbeitende Seidenfärberei die Ursache gewesen war. Ein typisches Beispiel einer nicht vorhersehbaren Katastrophe war 1921 das Unglück von Oppau. Dort hatte man schon längere Zeit aus einem Berg von 4500 t festgebackenem Gemisch von Ammonsulfat und Ammonnitrat mit Dynamit Teile abgesprengt. Doch dann ereignete sich plötzlich die Katastrophe: Eine ungeheure Explosion riß den Kunstdünger-Berg auseinander und hinterließ 500 Tote. Wer konnte schon ahnen, daß in Anwesenheit von organischer Materie, zum Beispiel von Papier, das bisher harmlose Ammonnitrat zur Explosion neigte? Ähnliche Explosionen ereigneten sich oft unvorhergesehen bei Substanzen, die man zuvor für harmlos gehalten hatte.

TCDD ist für den Menschen gewiß nicht die giftigste synthetische Substanz. So dürfte es von bromiertem Bicyclopentadien übertroffen werden; denn von drei Chemikern, die mit der Bromierung befaßt waren, starben zwei danach an einer Erkrankung der Atemorgane, während der dritte mit einer allergischen Hauterkrankung davonkam [31]. Die Aufzählung derartiger unerwarteter Vorfälle könnte man beliebig fortsetzen. Auch in Zukunft wird es keine Chemie ohne Risiken geben. Doch sollten bisherige Vorfälle zu erhöhter Vorsicht mahnen.

LITERATUR

- [1] W. Sander mann, H. Stockmann, R. Casten, *Chem. Ber.* **90**, 690 (1957); *Ref., Chem. Zbl.* **1958**, I, 1295 (1958); *Chem. Abstr.* **1958**, 9134 (1958). — [2] W. Sander mann, *Naturwissenschaften* **61**, 207 (1974). — [3] J. Kimmig, K.-H. Schulz, *Naturwissenschaften* **44**, 337 (1957). — [4] J. Kimmig, K.-H. Schulz, *Dermatologica* **115**, 540 (1957); *Ref., Chem. Zbl.* **1958**, II, 7542 (1958); *Chem. Abstr.* **1958**, 4026 (1958). — [5] K.-H. Schulz, *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* **206**, 589 (1957). — [6] H. Bauer, K.-H. Schulz, U. Spiegelberg, *Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.* **18**, 538 (1961). — [7] B. Holmstedt, *Arch. Toxicol.* **44**, 211 (1980). — [8] V. Merz, W. Weith, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **5**, 460 (1872). — [9] Bayer & Co, *Dtsch. Reichs-Pat.* 223 367; *Ref. Chem. Zbl.* **1910**, II, 349 (1910). — [10] F. Ullmann, A. Stein, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **39**, 624 (1906). — [11] A. Lüttringhaus, D. Ambros, *Chem. Ber.* **89**, 463 (1956). — [12] A. M. B. Orr, R. Robinson, M. M. Williams, *J. chem. Soc. (London)* **111**, 948 (1917). — [13] B. N. Ghosh, J.

- chem. Soc. (London) **107**, 1592 (1915). — [14] G. Sorge, nach Zit. [6]. — [15] M. Tomita u. Mitarb., J. pharm. Soc. Japan **79**, 186, 191 (1959). — [16] C. Ramel (Ed.): Chlorinated Phenoxy Acids and their Dioxins. Stockholm, 7.—9. Februar 1977, Beitrag F. Pocchiari S. 68. — [17] W. Sandermann, R. Casten, Holz, Roh- u. Werkstoff **14**, 11 (1957). — [18] Environmental Health Perspectives, Nr. 5, Sept. 1973, Beitrag von J. E. Huff, J. S. Wassom S. 283—312. — [19] E. J. Burger, jr., in: Environmental Health Perspectives, Nr. 5, Sept. 1973, S. 279. — [20] Anonymus, Time, July 18, p. 25 (1983). — [21] E. R. Koch, F. Vahrenholt: Seveso ist überall. Fischer Taschenbuch. Frankfurt 1980. — [22] H.-J. Dohmeyer, E. Janson: Zum Töten von Fliegen und Menschen — das Gift von Seveso und Vietnam. rororo. Hamburg 1983. — [23] L. Teleky (Hrsg.): Wiener Arbeiten aus dem Gebiet der Sozialen Medizin, H. 11, 55, Wien 1912. — [24] P. Wahle: Über 2 Fälle von Chlorakne. Dissertation. Leipzig 1914. — [25] E. H. Blair (Hrsg.): Chlordioxins — Origin and Fate. Washington 1973, S. 26. — [26] W. Krum, Rhein. Merkur/Christ u. Welt, Nr. 43, 28. Okt. 1983. — [27] G. Sorge, Besuch im Institut für Holzchemie, am 15. 10. 1956. — [28] Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, III u. IV. Ergänzt. Bd. **19**, 338 (1977). — [29] A. L. Young, H. K. Kank, B. M. Shepard, Environm. Sc. Technol. **17**, Nr. 11, 530 (1983). — [30] A. Kekulé: Lehrbuch der Organischen Chemie. Erlangen 1867, S. 311. — [31] Anonymus, Nachr. Chemie u. Technik **1961**, 89 (1961).