

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**



## **o-Phthalodinitril**

**Nr. 28**

Ausgabe 06/95

### **1 Stoffname**

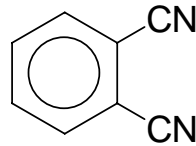
1.1	Gebrauchsname	o-Phthalodinitril
1.2	IUPAC-Name	1,2-Benzodicarbonitril
1.3	CAS-Nr.	91-15-6
1.4	EINECS-Nr.	202-044-8

### **2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen**

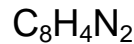
1,2-Benzenedicarbonitrile  
o-Benzenedicarbonitrile  
o-Benzenedinitrile  
1,2-Benzodinitrile  
1,2-Benzoldicarbonitril  
1,2-Bis(cyano)benzene  
o-Cyanobenzonitrile  
1,2-Dicyanobenzene  
o-Dicyanobenzene  
1,2-Dicyanobenzol  
o-PDN  
Phthalic acid dinitrile  
Phthalodinitrile

### 3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



### 4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	128,12
4.2	Schmelzpunkt, °C	141 - 142 (Zersetzung) 139,9
4.3	Siedepunkt, °C	-
4.4	Dampfdruck, hPa	0,04 (bei 20 °C) 0,5 (bei 100 °C)
4.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	1,24 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	wenig löslich ca. 0,51 g/l (bei 20 °C) 0,56 g/l (bei 25 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	wenig in Ligroin und Polyethylenglykol; gut in Alkohol, Ether, Chloroform; sehr gut in Benzotrinitril 27 g/100 g Aceton (bei 25 °C) 5 g/100 g Benzol (bei 25 °C) 12 g/100 g Nitrobenzol (bei 25 °C) 5 g/100 g Pyridin (bei 25 °C) 13 g/100 g Chinolin (bei 25 °C) 3 g/100 g Toluol (bei 25 °C) 2 g/100 g Xylol (bei 25 °C) 4,7 g/100 g 95-prozentiges Ethanol (bei 35 °C) in Ethanol 3 % (bei 25 °C)
4.8	Löslichkeit in Fett	5 g/100 g Neutralöl (bei 30 °C) 0,5 g/100 g Olivenöl (bei 35 °C)
4.9	pH-Wert	-

4.10 Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 5,23 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,19 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)
------------------------	--

## 5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

### 5.1 Herstellung

Die folgenden 4 Verfahren werden berichtet:

1. Aus Phthalsäureanhydrid und Ammoniak wird Phthalimid hergestellt. Bei der weiteren Zugabe von Ammoniak entsteht Phthalamid. Dieses wird in Pyridin oder Chlorbenzol als Lösungsmittel mit Dehydratationsmitteln, wie Phosphorpentachlorid, 3 bis 5 Stunden bei 70 bis 130 °C behandelt, wobei o-Phthalodinitril entsteht.
2. Unter Verwendung von Bauxit als Katalysator lässt man Phthalsäureanhydrid und Ammoniak in der Gasphase reagieren, wobei o-Phthalodinitril in einem Schritt entsteht.
3. Ein Gasgemisch aus o-Xylol, Ammoniak und Luft wird über einen Oxidationskatalysator geleitet, wobei o-Phthalodinitril in einem Schritt gebildet wird.
4. Durch Reaktion von Ammoniak mit einem Xylol-Gemisch werden o-Phthalodinitril, Isophthalodinitril und Terephthalodinitril erhalten.

Von 1935 bis 1966 wurde o-Phthalodinitril bei der BASF AG aus Phthalsäureanhydrid hergestellt, ab 1966 erfolgte die Herstellung über o-Xylol durch Ammonoxidation bei Temperaturen bis zu 500 °C.

### 5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

### 5.3 Verwendung

Zwischenprodukt für die Herstellung von Phthalocyanin-Pigmentfarbstoffen und Schädlingsbekämpfungsmitteln; als Stabilisierungszusatz für Flugzeugtreibstoffe und in der Gummiindustrie.

Ausgangsprodukt für die Herstellung von optischen Aufhellern und Sensibilisatoren für die Fotografie.

## **6 Zusammenfassung und Bewertung**

o-Phthalodinitril wirkt nach einmaliger oraler, intraperitonealer und subkutaner Verabreichung akut giftig ( $LD_{50}$  Ratte oral ca. 30 bis 150 mg/kg Körpergewicht, Maus oral 65,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht, Ratte intraperitoneal 50 bis 62 mg/kg Körpergewicht, Maus intraperitoneal ca. 5 bis 50 mg/kg Körpergewicht, Maus subkutan ca. 7,94 bis 55 mg/kg Körpergewicht), bei dermalen Verabreichung über 20 Stunden am Kaninchen gering toxisch ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg Körpergewicht). Unabhängig vom Zufuhrweg kann o-Phthalodinitril nach akuter Gabe bei allen Versuchstierarten Gleichgewichtsstörungen, gesteigerte Reflexe, Krämpfe und Lähmungen verursachen, außer nach einmaliger dermalen Verabreichung beim Kaninchen, wo keine resorptiven Vergiftungssymptome beobachtet werden. Bei Zufuhr über die Haut werden nach wiederholter Einwirkung ähnliche Zeichen einer resorptiven Vergiftung beobachtet. Bei wiederholter oraler Verabreichung akut ungiftiger Dosen werden keine Zeichen einer kumulativen Wirkung beobachtet. Die 14-tägige Verabreichung von 5, 15 oder 45 mg o-Phthalodinitril/kg Körpergewicht/Tag (Nominaldosen) mit dem Futter in einer Dosisfindungsstudie einschließlich neurotoxikologischer Untersuchungen hat in der mittleren Dosisgruppe bei den männlichen Sprague-Dawley-Ratten zu einer leichten und in der hohen Dosisgruppe zu einer signifikanten Verminderung des Körpergewichtes über die gesamte Versuchsperiode bei gleichzeitiger verminderter Futteraufnahme bei den männlichen und weiblichen Tieren geführt. Bei den histopathologischen, klinisch-chemischen und hämatologischen Untersuchungen sind keine Veränderungen gefunden worden.

An der Haut und am Auge des Kaninchens wirkt o-Phthalodinitril nicht reizend, an der Meerschweinchenhaut leicht reizend.

Im Ames-Test mit *Salmonella typhimurium* lässt sich bei keinem der geprüften Stämme mit und ohne Aktivierung eine mutagene Wirkung nachweisen. Auch in einem HPRT-Test an V79-Zellen sowie in einem Mikronukleustest an Mäusen finden sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von o-Phthalodinitril.

Die bei einer Langzeitstudie an Mäusen nach oraler, subkutaner bzw. kutaner Zufuhr bzw. an Ratten nach oraler und subkutaner Zufuhr des Produktes über 2 Jahre gehäuft auftretenden Leukämien sind nur bedingt zu werten. So fehlen Angaben über mitgeführte Kontrollgruppen sowie über die Todesursachen der zahlreichen nicht verwerteten Mäuse und Ratten, und die Dokumentation der Einzelbefunde ist unzureichend. Norpoth (1983) vermutet als Ursache für die erhöhte Anzahl an Leukosen, dass die anfängliche Verabreichung toxischer Dosen mit kumulativen Effekten möglicherweise zu einer Aktivierung latenter Leukämieviren in den Versuchstieren (Mäuse) geführt haben könnte.

Nach 1- oder bis zu 90-tägiger intraperitonealer Applikation von o-Phthalodinitril an Ratten sind bei der Sektion im zentralen und peripheren Nervensystem makroskopisch keinerlei pathologische Veränderungen festgestellt worden. Histopathologisch sind lediglich mit der Nauta-Gygax-Färbung (Silberimprägnation) in den hohen Dosisgruppen (einmal 50 oder 70 mg/kg Körpergewicht bzw. subchronisch 10 mg/kg Körpergewicht/Tag) degenerative Nervenfaserveränderungen im Gehirn, besonders im Hypothalamus und im darunter gelegenen Thalamuskern, gesehen worden. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist gering, da die Befunderhebung mit dieser Färbemethode nur an 1 bis 3 Ratten/Gruppe erfolgt ist und mit anderen Färbemethoden, auch in höheren Dosierungen, keine morphologischen Veränderungen festgestellt worden sind. In einer 90-Tage-Neurotoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten sind den 15 männlichen Tieren/Gruppe 3, 8 oder 25 mg o-Phthalodinitril/kg Körpergewicht/Tag und den 15 weiblichen Tieren/Gruppe 3, 10 oder 30 mg/kg Körpergewicht/Tag mit dem Futter verabreicht worden. Zur Überprüfung einer möglichen kumulativen bzw. verzögerten Wirkung sind 5 Tiere/Geschlecht/Gruppe einer Interimsektion nach 28 Tagen zugeführt worden. Eine eingehende neurotoxikologische Untersuchung (Functional Observational Battery) einschließlich der quantitativen Erfassung der motorischen Aktivität ist vor Beginn der Studie sowie in der 3., 7. und 12. Woche durchgeführt worden. 5 Tiere/Geschlecht/Gruppe sind mit Hilfe der Perfusionsmethode einer eingehenden spezifischen neuropathologischen Untersuchung unterzogen worden. o-Phthalodinitril hat in diesem subchronischen Versuch eine während der gesamten Studiendauer signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verminderte Körpergewichtsentwicklung, in der hohen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern, in der mittleren Dosisgruppe (nicht signifikant) nur bei den weiblichen Tieren, bewirkt,

korrelierend zu einer signifikant verminderten Nahrungsaufnahme. Mit Hilfe der qualitativen und quantitativen neurotoxikologischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass o-Phthalodinitril in signifikant dosis- und zeitabhängiger Weise eine signifikant erhöhte Aktivitätsrate verursacht, bei den weiblichen Tieren in der mittleren und hohen Dosisgruppe und bereits ab der dritten Woche, bei den männlichen Tieren nur in der hohen Dosisgruppe und erst in der 12. Versuchswoche. Ein makromorphologisches oder neurohistopathologisches Korrelat unter Anwendung spezifischer Färbemethoden ist in den verschiedenen Bereichen des zentralen und peripheren Nervensystems nicht gefunden worden. Bei den Augenuntersuchungen haben sich bei Versuchsende in der hohen Dosisgruppe bei männlichen und weiblichen Tieren, in der mittleren Dosisgruppe bei einigen weiblichen Linsentrübungen gezeigt, die nach 4 Wochen noch nicht sichtbar gewesen sind. Im Vordergrund der subchronischen Wirkung von o-Phthalodinitril nach oraler Applikation stehen also nach dieser Studie eine Körpergewichtsretardierung bei verminderter Nahrungsaufnahme, die Erhöhung des Aktivitätslevels und Linsentrübungen in der hohen Dosisgruppe bei weiblichen und männlichen Tieren, bei weiblichen Tieren zum Teil auch in der mittleren Dosisgruppe, sodass der no observed adverse effect level bei 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegt.

Bei der Herstellung von o-Phthalodinitril sind nach Aufnahme durch die Haut und nach Inhalation des Staubes akute Vergiftungen beschrieben worden; starkes Schwitzen und längerer Hautkontakt haben die perkutane Resorption begünstigt, die nach Exposition gegenüber relativ geringen Mengen und nach einer Latenz von Stunden zu schweren, über Minuten anhaltenden epileptiformen Krämpfen mit Bewusstseinsstörungen, Bradykardie und zum Teil mit retrograder Amnesie geführt hat. Die Krampfanfälle haben sich entweder ohne vorankündigende Symptome mitten aus einer momentanen Tätigkeit heraus ereignet oder nach Prodromalerscheinungen, wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Unmittelbar nach einer im Rahmen eines Krampfanfalles durch Schädelbruch tödlich geendeten Vergiftung durchgeführten histologischen Untersuchung des Gehirns haben sich keine pathologischen Veränderungen ergeben. Auch finden sich bei Personen, die eine o-Phthalodinitril-Intoxikation durchgemacht haben, weder klinische und klinisch-chemische Abweichungen von der Norm noch pathologische EEG-Veränderungen. Bei 21 Beschäftigten, die im Durchschnitt 1 ½ Jahre im Zeitraum von 1957 bis 1959 in einer Pro-

duktionsanlage von o-Phthalodinitril beschäftigt waren, hat sich mit zunehmender Beschäftigungsdauer eine Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahlen im Blut sowie eine Verminderung des durchschnittlichen Körpergewichtes im Vergleich zu Normalwerten gezeigt. Dies ist in einer anderen Studie mit 81 Arbeitern mit einer mittleren Expositionszeit von 8,5 Jahren, von denen 11 eine akute o-Phthalodinitril-Intoxikation erlitten hatten, nicht bestätigt worden. Bei den internistischen und neurologischen Untersuchungen sowie in den klinisch-chemischen und hämatologischen Laboruntersuchungen haben sich hier keine von der Norm abweichenden Befunde, auch nicht im EEG, finden lassen. Chromosomenuntersuchungen an gewerblich exponierten Personen erbringen keine signifikant abweichenden Befunde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In einer epidemiologischen Mortalitätsstudie an Arbeitern, die gegen o-Phthalodinitril exponiert waren, findet sich keine erhöhte Anzahl an Todesfällen bzw. bösartigen Erkrankungen.

## **7 Einstufungen und Grenzwerte**

Keine Information vorhanden.

## **8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Es sind keine speziellen arbeitsmedizinischen Maßnahmen erforderlich.



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](mailto:ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen](http://www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen)