

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Terephthalsäuredimethylester

Nr. 50

Ausgabe 02/05 (ersetzt Ausgabe 02/89 in Band 1)

1 Stoffname

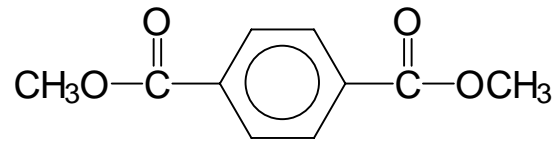
1.1	Gebrauchsname	Terephthalsäuredimethylester
1.2	IUPAC-Name	1,4-Benzoldicarbonsäuredimethylester
1.3	CAS-Nr.	120-61-6
1.4	EINECS-Nr.	204-411-8

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

1,4-Benzenedicarboxylic acid dimethyl-
ester
Benzol-1,4-dicarbonsäuredimethylester
1,4-Benzoldicarbonsäuredimethylester
Dimethyl-1,4-benzenedicarboxylate
p-Dimethylphthalate
Dimethyl-p-phthalat
Dimethyl p-phthalate
Dimethylterephthalat
Dimethyl terephthalate
DMT
Methyl-4-carbomethoxybenzoate
Methyl-p-(methoxycarbonyl)benzoate
Terephthalic acid dimethyl ester
Terephthalic acid methyl ester

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel $C_{10}H_{10}O_4$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	194,18
4.2	Schmelzpunkt, °C	140,63 140 - 141,8 141
4.3	Siedepunkt, °C	282 (bei 1013 hPa) 282 - 285 (bei 1013 hPa) 284 288 > 400 Zersetzung
4.4	Dampfdruck, hPa	< 0,02 (bei 20 °C) < 1 (bei 20 °C) < 0,13 (bei 30 °C) 1,53 (bei 93 °C) 21 (bei 100 °C) 15,8 (bei 140 °C) ca. 18 (bei 150 °C) 26,2 (bei 160 °C) 108,8 (bei 200 °C) 100 (bei 208 °C) 363,8 (bei 240 °C) 426,0 (bei 250 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,1 1,35 (bei 20 °C) 1,075 (bei 141 °C) 1,084 (bei 150 °C) 1,04 (bei 160 °C)

4.6	Löslichkeit in Wasser	in heißem Wasser etwas löslich 0,029 g/l (bei 20 °C) 0,036 g/l (bei 20 °C) 0,5 g/l (bei 20 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	in heißen Alkoholen etwas, in Chloroform leicht löslich Benzol (2,0 bzw. 14,0 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C) Chloroform (10,0 bzw. 23,0 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C) Dioxan (7,5 bzw. 26,5 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C) Essigsäureethylester (3,5 bzw. 16,0 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C) Methanol (1,0 bzw. 5,7 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C) Toluol (4,3 bzw. 10,4 g/100 g bei 25 bzw. 60 °C)
4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (berechnet): 1,66 Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (gemessen bei 20 °C): 2,35 Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (berechnet): 2,36 Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$ (gemessen): 2,4
4.9	pH-Wert	5,9 bei 28,7 mg/l (Wasserlöslichkeit bei 20 °C)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 8,057 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,124 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Oxidation eines Gemisches von p-Xylol und p-Toluylsäuremethylester mit Luft in flüssiger Phase und anschließende Veresterung mit Methanol oder

schrittweise Oxidation von p-Xylol zu p-Toluylsäure, anschließende Veresterung mit Methanol zu p-Toluylsäuremethylester, Oxidation zu Terephthalsäuremonomethylester und Veresterung mit Methanol zu Terephthalsäuredimethylester.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000000 t/Jahr (EU), > 1000 t/Jahr (BRD).

5.3 Verwendung

Terephthalsäuredimethylester wird hauptsächlich als Ausgangsprodukt für die Herstellung von Polyesterfasern verwendet. Ferner wird es zur Herstellung von Polyesterharzen für Folien, Lacke und Kleber, von Polyethylenterephthalat für Getränkeflaschen und von 1,4-Dimethylolcyclohexan eingesetzt.

6 Zusammenfassung und Bewertung

^{14}C -Terephthalsäuredimethylester ist in Versuchen an männlichen Charles-River-Ratten nach oraler Verabreichung rasch und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert worden. Nach einmaliger bzw. wiederholter semiokklusiver Applikation von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester auf die enthaarte Rückenhaul von Ratten sind 10,8 bzw. 12,4 % des ^{14}C in Urin und Fäzes erschienen. Auch nach intratrachealer Verabreichung an Ratten bzw. der Applikation in den Konjunktivalsack des Kaninchenauges ist eine Resorption nachgewiesen worden. Nach einmaliger bzw. wiederholter oraler Applikation von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester an männliche Charles-River-Ratten sind bis 48 Stunden nach der einmaligen bzw. nach der letzten Applikation dosisunabhängig von der verabreichten Radioaktivität bereits ca. 75 bis 86 % bzw. ca. 77 bis 82 % mit dem Urin und ca. 4 bis 9 % bzw. ca. 13 bis 16 % mit den Fäzes wieder ausgeschieden worden. Auch nach der intratrachealen, dermalen und okularen Applikation ist die Ausscheidung des ^{14}C vorwiegend über die Nieren erfolgt. Eine Analyse der Atemluft hinsichtlich ^{14}C ist nicht vorgenommen worden. Als Metabolit von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester ist im Urin oral behandelter Ratten ausschließlich ^{14}C -Terephthalsäure erschienen; im Urin entsprechend be-

handelter Mäuse ist dagegen im Wesentlichen Terephthalsäuremonomethylester gefunden worden. Unmetabolisierter ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester ist im Urin nicht nachweisbar gewesen. In den Fäzes von Ratten sind nach oraler Aufnahme von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester Spuren der unmetabolisierten Verbindung, von ^{14}C -Terephthalsäuremonomethylester und von ^{14}C -Terephthalsäure analysiert worden. Eine Anreicherung von ^{14}C -Terephthalsäuredimethylester oder seinen Metaboliten in den verschiedenen Geweben des Körpers erfolgt nicht.

Terephthalsäuredimethylester wirkt bei einmaliger oraler, inhalativer, dermaler und selbst bei intraperitonealer Applikation akut nur gering toxisch. Als orale LD_{50} für Ratte und Maus sowie als dermale LD_{50} für das Meerschweinchen sind Werte deutlich größer 2000 mg/kg Körpergewicht bestimmt worden. Die Exposition gegenüber 6000 mg/m³ oder die 8-stündige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre hat bei der Ratte nicht letal gewirkt. Bei intraperitonealer Applikation liegt die LD_{50} für Ratte und Maus im Bereich von 1600 bis 3650 mg/kg Körpergewicht. Die einmalige Behandlung mit Terephthalsäuredimethylester hat, wenn überhaupt Befunde auftraten, akut nur uncharakteristische klinische Symptome (Schwäche, Ataxie, Tremor, Reizeffekte) induziert. Die Sektionen der verendeten Tiere bzw. bei Versuchsende sind in der Mehrzahl ohne Befund geblieben.

Terephthalsäuredimethylester wirkt an der Haut und am Auge nicht reizend.

Orientierende Studien zur hautsensibilisierenden Wirkung sind ohne Befund geblieben.

Die Toxizität von Terephthalsäuredimethylester bei wiederholter Aufnahme ist ebenfalls gering. Als einzige substanzbedingte, organspezifische Wirkung von Terephthalsäuredimethylester kommt es in der Harnblase bei Überschreitung des Sättigungspotenzials des Urins für Terephthalsäure und Kalzium nach Applikation sehr hoher Terephthalsäuredimethylester-Mengen zur Bildung von Harnblasensteinen und konsekutiv zu einer Hyperplasie des Harnblasenepithels. Die dosisabhängige und bei männlichen Tieren stärker ausgeprägte Bildung der Harnblasensteine, deren Hauptkomponenten Terephthalsäure, Kalzium und Proteine sind, ist bei männlichen Fischer-344-Ratten nach Applikation von Futter mit $\geq 1,5$ % Terephthalsäuredimethylester über 2 Wochen und bei männlichen Wistar-Ratten nach Applika-

tion von Futter mit $\geq 0,5$ % Terephthalsäuredimethylester über 13 Wochen festgestellt worden. Weibliche Fischer-344-Ratten haben bei 2-wöchiger Applikation ab 2 % Terephthalsäuredimethylester im Futter und weibliche Wistar-Ratten bei 13-wöchiger Applikation ab 1,6 % Terephthalsäuredimethylester im Futter Harnblasensteine aufgewiesen. Dosierungen von $\geq 1,5$ % Terephthalsäuredimethylester im Futter haben bei der Fischer-344-Ratte außerdem die Körpergewichtsentwicklung dosisabhängig retardiert, den pH-Wert und die Phosphat-Konzentration des Urins herabgesetzt und die Kalzium-Konzentration des Urins erhöht. Die Autoren haben abgeschätzt, dass beim Menschen die Sättigungskonzentration von Terephthalsäure im Urin erst bei einer täglichen Aufnahme von 2,4 g Terephthalsäuredimethylester erreicht wird. Die Verabreichung von Futter mit 1 % Terephthalsäuredimethylester über 96 Tage an männliche Long-Evans-Ratten hat lediglich am Tag 91 zu einer leichten, aber statistisch signifikanten Körpergewichtsretardierung geführt. Bei der Sektion am 96. Versuchstag hat keine Abweichung mehr zum mittleren Körpergewicht der Kontrollen bestanden. Die klinische Symptomatik, die hämatologischen und die klinisch-chemischen Untersuchungen, die Gewichtsbestimmung von Nieren und Leber und die histopathologische Befundung der Organe sind unauffällig gewesen. Auch in einer subchronischen Dosisfindungsstudie für eine Kanzerogenesestudie im Rahmen des NTP an der Fischer-344-Ratte und der B6C3F1-Maus mit Applikation von bis zu 20000 ppm (2 %) im Futter ist bei den Ratten lediglich ab 10000 ppm die Körpergewichtsentwicklung retardiert gewesen. Bei den Mäusen sind 2/10 der mit 20000 ppm behandelten Weibchen und jeweils 1/10 der mit 2500, 5000 bzw. 20000 ppm behandelten Männchen verendet. In der Kanzerogenesestudie selbst ist die Verabreichung von Futter mit bis zu 5000 ppm Terephthalsäuredimethylester über 2 Jahre bei der B6C3F1-Maus und der Fischer-344-Ratte ohne Befund geblieben. Auch die 58-malige Ganzkörperexposition gegenüber 16,5 bzw. 86,4 mg Terephthalsäuredimethylester-Staub/m³ (4 Stunden täglich, 5-mal wöchentlich, 36 % der Partikel lungengängig) hat bei männlichen Long-Evans-Ratten nicht systemisch toxisch gewirkt. Die Tiere der oberen Konzentrationsgruppe, die nach Abschätzung der Autoren ca. 4 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht/Tag über die Atemwege aufgenommen haben, haben während der Expositionen lediglich vermehrt Nasereiben, Putzen und Blinzeln gezeigt. Die klinisch-chemischen, hämatologischen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen haben keine von der Kontrollgruppe abweichenden Befunde ergeben. Ohne weitere Angaben ist

berichtet worden, dass die Exposition gegenüber 15 mg Terephthalsäuredimethylester-Staub (davon 5 mg lungengängig)/m³, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 6 Monate bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten und männlichen Hartley-Meerschweinchen ohne Befund geblieben ist. In einem Abstract ist berichtet worden, dass die 5-monatige inhalative Exposition gegenüber bis zu 70 mg Terephthalsäuredimethylester/m³ bei Ratten systemisch und lokal toxisch gewirkt hat; eine Bewertung dieser Studie ist wegen fehlender Versuchsdaten in dem vorliegenden Abstract nicht möglich.

Terephthalsäuredimethylester besitzt weder in vitro noch in vivo ein gentoxisches Potenzial. Die gentoxische Wirkung von Terephthalsäuredimethylester ist in vitro in Salmonella/Mikrosomen-Testen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 und TA 1538, an Escherichia coli WP2uvrA, im L5178Y/TK-Test an Maus-Lymphomazellen L5178Y, in Mikronukleustesten an Humanlymphozyten, in Chromosomenaberrationstesten an Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) und an Humanlymphozyten, im SCE-Test an CHO-Zellen, in UDS-Testen an HeLa-Zellen sowie in Testen hinsichtlich der Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen an HeLa-Zellen und an SV40-transformierten Embryonalzellen chinesischer Hamster (CO60-Zellen) untersucht worden. Die Mehrzahl der Untersuchungen, die sämtlich negative Befunde ergeben haben, ist sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung, zumeist S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern, durchgeführt worden. In vivo hat Terephthalsäuredimethylester in einem lege artis an der B6C3F1-Maus 1993 im Rahmen des NTP durchgeführten Mikronukleustest mit dreimaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 1750 mg/kg Körpergewicht nicht klastogen gewirkt. Damit konnte ein 1988 von den Autoren als positiv bewerteter Mikronukleustest, der an der (C57Bl/6JxCBA)F1-Maus mit einmaliger intraperitonealer Applikation von bis zu 194 mg Terephthalsäuredimethylester/kg Körpergewicht unter Verwendung von DMSO als Formulierungsmittel, das in diesem Versuch toxisch gewirkt hat, durchgeführt worden ist, nicht bestätigt werden. Auch im Chromosomenaberrationstest nach der OECD-Richtlinie Nr. 475 an chinesischen Hamstern mit einmaliger oraler Applikation von bis zu 5000 mg/kg Körpergewicht hat sich kein Hinweis auf eine klastogene Wirkung von Terephthalsäuredimethylester ergeben. Bei Drosophila melanogaster hat Terephthalsäuredimethylester in einer Studie aus dem Jahr 1994 weder nach Verfütterung noch nach Injektion geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen induziert. Auch dieser

Befund steht im Widerspruch zu einer Studie aus dem Jahr 1984, nach der Terephthalsäuredimethylester bei *Drosophila melanogaster* zu Dominant-Letal-Mutationen geführt haben soll. Allerdings sind in dieser Studie die Absterberaten weder konzentrationsabhängig noch sehr deutlich (nur zwei- bis dreifach) erhöht gewesen und die genaue Durchführung der Studie ist aufgrund einer unpräzisen Dokumentation unklar.

In einer 2-Jahres-Kanzerogenesestudie, die im Rahmen des NTP an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen durchgeführt worden ist und in der die Tiere mit bis zu 5000 ppm im Futter behandelt worden sind, ist Terephthalsäuredimethylester als nicht kanzerogen unter den Versuchsbedingungen beurteilt worden.

Terephthalsäuredimethylester hat in einer 1-Generationenstudie mit oraler Verabreichung von bis zu 1 % im Futter bei Long-Evans-Ratten weder Fertilitätsstörungen induziert noch den Trächtigkeitsverlauf, die Wurfgrößen oder die postnatale Mortalität beeinflusst. Lediglich die Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere bis 21 Tage post partum ist bei Applikation von 0,5 bzw. 1 % retardiert gewesen; 0,25 % im Futter sind gänzlich ohne Befund geblieben. Die männlichen Elterntiere sind bis zum Ende der Verpaarung insgesamt 122 Tage mit Terephthalsäuredimethylester behandelt worden und die weiblichen Elterntiere ab 6 Tage vor der Verpaarung bis zum 21. Tag post partum. Auch eine orale Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 414 an der Wistar-Ratte, die als Limit-Test mit Schlundsondenapplikation von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Trächtigkeitstagen 7 bis 16 durchgeführt worden ist, hat keinen Hinweis auf ein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial von Terephthalsäuredimethylester ergeben. In einer orientierenden Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie, in der Albino-Ratten kontinuierlich während der gesamten Trächtigkeit gegenüber 1 mg Terephthalsäuredimethylester/m³ exponiert worden sind, sind weder embryotoxische noch teratogene Effekte gefunden worden.

Weder die einmalige noch die wiederholte Applikation einer 80-prozentigen öligen Formulierung von Terephthalsäuredimethylester hat an der Haut von Probanden zu Reizungen geführt. Eine epidemiologische Mortalitätsstudie an Arbeitern einer französischen Fabrik, in der u. a. seit 1956 Polyethylen-terephthalat-Fasern hergestellt worden sind, hat keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial von Terephthalsäuredimethylester ergeben.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Terephthalsäuredimethylester in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGI A4, bisherige VBG 100).

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
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen