

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



2,4-Xylenol

Nr. 137

Ausgabe 02/05 (ersetzt Ausgabe 12/95 in Band 5)

Neben dieser TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNG existieren auch zu den isomeren Stoffen 2,6-Xylenol (Nr. 138) und 3,5-Xylenol (Nr. 139) TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN, die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	2,4-Xylenol
1.2	IUPAC-Name	2,4-Dimethylphenol
1.3	CAS-Nr.	105-67-9
1.4	EINECS-Nr.	203-321-6

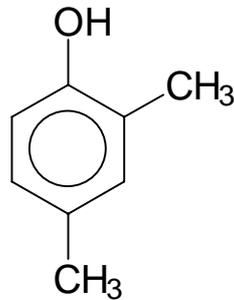
2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Benzene, 2,4-dimethyl-1-hydroxy-
2,4-Dimethyl-1-hydroxybenzene
2,4-Dimethylphenol
4,6-Dimethylphenol
2,4-DMP
1-Hydroxy-2,4-dimethylbenzene
1-Hydroxy-2,4-dimethylbenzol
4-Hydroxy-1,3-dimethylbenzol
4-Hydroxy-m-xylene
2,4-Hydroxyxylool
4-Hydroxy-m-xylool
Phenol, 2,4-dimethyl-

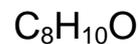
asym.-m-Xylenol
m-Xylenol
1,3,4-Xylenol

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	122,17
4.2	Schmelzpunkt, °C	24,5 24,54 26
4.3	Siedepunkt, °C	137,12 (bei 100 hPa) 210,9 210,93 (bei 1013 hPa) 211
4.4	Dampfdruck, hPa	< 0,1 (bei 20 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	0,9650 (bei 20 °C) 1,0160 (bei 25 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	0,61 % (bei 25 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol, Aceton und anderen Lösemitteln löslich in Alkohol
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	keine Information vorhanden

4.10 Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 4,99 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,20 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)
------------------------	--

5 Herstellung und Verwendung

5.1 Herstellung

2,4-Xylenol ist ein Inhaltsstoff des Steinkohlenteers. Es kann durch Methylierung von Phenol hergestellt werden.

Aus thermischen Crack-Prozessen; Gasphasenmethylierung von p-Kresol mit Methanol.

5.2 Verwendung

Als Lösemittel für Elektrodrahtlacke und als Desinfektionsmittel; zur Herstellung von Trixylenylphosphaten für hitzebeständige Hydraulikflüssigkeiten, von Xylenol-Formaldehydharzen und von Textilhilfsmitteln; Zwischenprodukt für Antioxidantien und chemische Synthesen.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Nach den Ergebnissen von Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wird 2,4-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren vom Körper aufgenommen. An der Bauchhaut von Mäusen erfolgt der in einer 2-Kammer-Diffusionszelle in vitro gemessene Durchtritt von 2,4-Xylenol relativ rasch nach 10 Minuten und mit einer Permeabilitätskonstanten von 110×10^3 cm/Stunde. Einmal in den Körper gelangt, wird 2,4-Xylenol sehr schnell in den Geweben und Organen verteilt und danach schnell und fast vollständig zu Konjugaten der Glukuronsäure und der Schwefelsäure metabolisiert. Bei Ratten wird 2,4-Xylenol unmittelbar nach intravenöser Applikation in Leber, Fettgewebe und Gehirn in höheren Konzentrationen nachgewiesen als im Blut. Die höchste Konzentration zeigt sich im Gehirn. Nach 30 Minuten sind nur noch geringe 2,4-Xylenol-Konzentrationen vorhanden und nach einer Stunde ist der Stoff im Blutplasma, Leber- und Fettgewebe nicht mehr nachweisbar. Im Gehirn befin-

den sich noch 10 % der 5 Minuten nach Applikation gemessenen 2,4-Xylenol-Konzentration. Bereits 30 Minuten nach Applikation ist 2,4-Xylenol fast vollständig in wasserlösliche und nierengängige Konjugate (Glukuronid und Sulfat) metabolisch umgewandelt und wird als solche sehr schnell ausgeschieden. Mit einer Anreicherung von 2,4-Xylenol im Organismus ist nicht zu rechnen. Dass 2,4-Xylenol im Wesentlichen als Konjugate der Glukuronsäure und der Schwefelsäure mit dem Urin ausgeschieden wird, zeigt auch eine Untersuchung an Kaninchen. Nach oraler Verabreichung wird nur 1 % der Dosis als unverändertes 2,4-Xylenol ausgeschieden, dagegen 64 % als Glukuronsäurekonjugat und 13 % als Schwefelsäurekonjugat. Die weitere Aufarbeitung des Urins ergibt Hinweise auf kleinere Mengen an phenolischen und anderen Metaboliten, deren Konstitution nicht aufgeklärt ist.

Die nur schlecht dokumentierten und lückenhaften Befunde zur akuten Toxizität von 2,4-Xylenol zeigen, dass der Stoff als gesundheitsschädlich anzusehen ist. Für die Ratte wird eine orale LD₅₀ von 3200 mg/kg Körpergewicht angegeben und für die Maus von 809 mg/kg Körpergewicht. Die dermale LD₅₀ für Ratten soll bei 1040 mg/kg Körpergewicht liegen, die intraperitoneale LD₅₀ für Mäuse zwischen 100 und 182 mg/kg Körpergewicht. Eine LC₅₀ nach inhalativer Behandlung ist nicht bekannt. Klinische Intoxikations-symptome sind zunächst Beeinträchtigungen des ZNS und massive Reizerscheinungen. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. Nach intravenöser Injektion einer Lösung in wässrigem Cremophor wirkt 2,4-Xylenol bei Mäusen anästhetisch. Die LD₅₀ hat 100 bis 120 mg/kg Körpergewicht betragen. Auch nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten erweist sich 2,4-Xylenol als nur gering toxisch. Eine Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht führt zu leichter bis mäßiger Salivation, struppigem Fell und Lethargie ab dem 4. Behandlungstag. 10 Tage mit Dosierungen von 60, 120, 600 oder 1200 mg/kg Körpergewicht behandelte Ratten zeigen dosisabhängig Schädigungen der Magenschleimhaut in allen Dosisgruppen. Die Tiere der höchsten Dosisgruppe verenden. Weitere relevante Effekte der 2,4-Xylenol-Behandlung werden nicht beobachtet. In einer subakuten Studie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 407 kommt es nach 4-wöchiger oraler Gabe von 2,4-Xylenol an Ratten in täglichen Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg Körpergewicht bei männlichen Ratten in der höchsten Dosisgruppe zu signifikant erhöhten Kreatinin-Spiegeln und zu einer Erhöhung der absoluten und relativen Gewichte von Hoden und Nebenhoden ohne histopathologisches Korrelat. Bei den weiblichen Tieren wird in der höchsten Dosis eine Erhö-

hung der absoluten Lebergewichte mit Kongestion und Dilatation der Sinus und ab 100 mg/kg Körpergewicht eine Erhöhung der absoluten Nierengewichte ohne histopathologisches Korrelat festgestellt. Der no effect level beträgt 30 mg/kg Körpergewicht.

Aus den sehr lückenhaften Befunden zur hautreizenden Wirkung von 2,4-Xylenol geht hervor, dass der Stoff an der Haut von Ratte und Maus ätzend wirkt. An der Meerschweinchenhaut ist eine maximal nicht reizende Konzentration in Lutrol E 400 von 5 % festgestellt worden.

Eine eindeutige hautsensibilisierende Wirkung von 2,4-Xylenol ist in einem Maximierungstest nach Magnusson und Kligman gemäß OECD-Richtlinie Nr. 406 am Meerschweinchen festgestellt worden. Nach einer intradermalen Induktion mit einer 0,5-prozentigen 2,4-Xylenol-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung und perkutaner Induktion mit einer 25-prozentigen Lösung von 2,4-Xylenol in Lutrol 400 hat die erste Auslösung mit einer 5-prozentigen 2,4-Xylenol-Lösung in Lutrol 400 bei 11/20 Versuchstieren zu einer allergischen Reaktion geführt. Nach einer zweiten Auslösung mit der gleichen 2,4-Xylenol-Lösung nach einer Woche haben 8/20 Tieren eine positive Reaktion gezeigt. Aus einer weiteren Untersuchung kann vermutet werden, dass 2,4-Xylenol auch die Fähigkeit zu allergischen Kreuzreaktionen mit 2-Methylolphenol besitzt.

Bei subchronischer oraler Verabreichung über 3 Monate an Ratten wird der no observed adverse effect level mit 60 mg/kg Körpergewicht angegeben. Dosen ab 180 mg/kg Körpergewicht haben vor allem zu entzündlichen Veränderungen im Vormagen geführt, die dosis- bzw. konzentrationsabhängig gewesen sind. Auch hier sind bei den verabreichten 2,4-Xylenol-Dosierungen von 60, 180 bzw. 540 mg/kg Körpergewicht keine weiteren deutlichen systemisch toxischen Effekte zu beobachten gewesen, obgleich in der höchsten Dosisgruppe, abhängig von der Verdünnung der verabreichten 2,4-Xylenol-Suspension, Tiere verendet sind, sodass diese Konzentration auf die Hälfte verdünnt werden musste. Die wiederholte Verabreichung von 2,4-Xylenol-Dämpfen in einer Konzentration von 23 mg/m³ an 2 Stunden/Tag einen Monat lang hat an Mäusen nur eine leichte Hemmung der Körpergewichtsentwicklung und sonst keine funktionellen oder morphologischen Effekte bewirkt. In einer 90-Tage-Studie an Mäusen mit Schlundsondenapplikation von 5, 50 oder 250 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht/Tag hat lediglich die oberste Dosis zu substanzbedingten, statistisch signifikan-

ten, hämatologischen Veränderungen bei den Weibchen (Reduzierung des mittleren Erythrozytenvolumens und der mittleren Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten) und bei beiden Geschlechtern zu klinischen Symptomen (Lethargie, Erschöpfung, Koordinationsstörungen), die aber erst nach einer 6-wöchigen Behandlung aufgetreten sind, geführt. Die Behandlung mit bis zu 250 mg/kg Körpergewicht/Tag hat keinen Effekt auf Körpergewichtsentwicklung, Futterverbrauch oder Organgewichte gehabt. Auch die ophthalmologischen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen sind ohne Befund geblieben. Der no observed adverse effect level hat 50 mg/kg Körpergewicht, der low observed adverse effect level 250 mg/kg Körpergewicht betragen.

Weder in vitro noch in vivo kann in den vorliegenden Untersuchungen eine gentoxische Wirkung von 2,4-Xylenol nachgewiesen werden. Verschiedene Salmonella/Mikrosomen-Teste zeigen mit und ohne metabolische Aktivierung ein negatives Ergebnis, ein Test auf Schwester-Chromatid-Austausch an menschlichen Lymphozyten verläuft negativ und in einem Mikrokerntest an Mäusen gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 wird keinerlei klastogener Effekt und keine Spindelgiftwirkung beobachtet. Danach ist 2,4-Xylenol als nicht mutagen anzusehen.

Die vorliegenden Versuche zur kanzerogenen Wirkung von 2,4-Xylenol nach dermalen Applikation von 2,5 bzw. 5 mg/Tier über 28 bzw. 39 Wochen an Mäusen weisen Mängel auf (unzureichende Tierzahl, keine Angaben zu historischen Kontrollen des sehr empfindlichen Mäusestammes, zu kurze Versuchsdauer, vornehmlich nur makroskopische Diagnosen, Lösemittel Benzol) und sind zur Abschätzung eines möglichen kanzerogenen Potentials von 2,4-Xylenol nur bedingt zu verwenden, obgleich unter der 2,4-Xylenol-Behandlung die Häufigkeit der Papillome und Karzinome der Haut dosisabhängig ansteigt. Das Gleiche gilt für einen dermalen Promotionsversuch an Mäusen mit DMBA als Initiator. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen gestatten weder den Schluss, dass 2,4-Xylenol kanzerogen wirkt, noch dass es nicht kanzerogen wirkt. Sie geben aber einen Hinweis auf eine mögliche kanzerogene bzw. promovierende Wirkung bei dermalen Einwirkung.

Nach den Befunden in verschiedenen in vitro-Systemen besitzt 2,4-Xylenol eine deutliche Zytotoxizität. In einer Prüfanordnung mit 4 Kurzzeittesten (Zellwachstum, oxidativer Zellstoffwechsel, Zellmembranschädigung, Zilientoxizität an isolierten Trachealringen von Hühnerembryonen) erweist

sich 2,4-Xylenol im Vergleich zu 304 mitgeprüften Stoffen als hochaktiv. In einer Reihe von Säugerzellkulturen, in der die Wirkung auf die Überlebensfähigkeit der Zellen, ihren Adenosintriphosphat-Gehalt sowie die Hemmung der Protein- und DNA-Synthese nach Zugabe von 2,4-Xylenol gemessen wird, erweist sich der Stoff als mäßig zytotoxisch.

Untersuchungen an gegenüber Methylphenolen kontaktallergisch reagierenden Patienten weisen auf eine kontaktallergische Kreuzreaktivität von 2,4-Xylenol mit Methylphenolen hin. Für in Wasser gelöstes 2,4-Xylenol sind eine Geruchsschwellenkonzentration von 400 ppb (400 µg/l) und eine Geschmackskonzentrationsschwelle von 500 ppb (500 µg/l) an Probanden ermittelt worden.

7 Einstufungen und Grenzwerte

In der ehemaligen UDSSR wurde für 2,4-Xylenol ein TLV-Wert von 2 mg/m³ angegeben.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2,4-Xylenol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes und zur Überprüfung der sensibilisierenden Wirkung aufgeführt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 24 (Hauterkrankungen) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Beachtung einer möglichen narkotischen Wirkung.

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