

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**



## **2-Mercaptobenzimidazol**

**Nr. 218**

Ausgabe 11/2000

### **1 Stoffname**

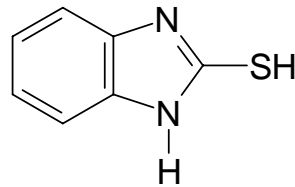
1.1	Gebrauchsname	2-Mercaptobenzimidazol
1.2	IUPAC-Name	1,3-Dihydro-2H-benzimidazol-2-thion
1.3	CAS-Nr.	583-39-1
1.4	EINECS-Nr.	209-502-6

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

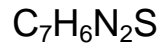
Alterungsschutzmittel MB  
Antiegene MB  
Antioxidant MB  
AOMB  
ASM MB  
2-Benzimidazolethiol  
2H-Benzimidazole-2-thione, 1,3-dihydro-  
2-Benzimidazolinthion  
2-Benzimidazolthiol  
1H-Benzimidazol-2-thiol  
1,3-Dihydro-2H-benzimidazole-2-thione  
MBI  
Mercaptobenzimidazole  
2-Mercaptobenzimidazole  
Merkaptobenzimidazol  
2-Merkaptobenzimidazol  
Permanax 21  
o-Phenylenethiourea  
Vulkanox MB/MG

### 3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



### 4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	150,20
4.2	Schmelzpunkt, °C	298 301 - 302 304
4.3	Siedepunkt, °C	-
4.4	Dampfdruck, hPa	keine Information vorhanden
4.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	ca. 1,42 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich ca. 350 mg/l (bei 25 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Aceton, Ethylacetat, und Methanol sehr gut löslich in Ethanol
4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P <sub>ow</sub> : 1,62
4.9	pH-Wert	-
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 6,34 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,16 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

### 5 Herstellung und Verwendung

#### 5.1 Herstellung

Aus o-Phenylendiamin und Schwefelkohlenstoff; aus o-Phenylendiamin und Natriumethylxanthat.

## 5.2 Verwendung

Alterungsschutzmittel in der Gummiindustrie; das Natriumsalz als Flotationshilfsmittel für die Anreicherung von Sulfid-Erzen.

## 6 Zusammenfassung und Bewertung

2-Mercaptobenzimidazol wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Studien zur Beurteilung der Resorption über die Haut und/oder die Atemwege liegen nicht vor. Nach intravenöser Applikation von [<sup>14</sup>C]-2-Mercaptobenzimidazol ist in Versuchen an der männlichen Ratte Radioaktivität in allen untersuchten Organen und Geweben nachweisbar gewesen, wobei die in Leber, Nieren und Lungen analysierten Werte über denen im Gesamtblut und Plasma gelegen haben; die niedrigsten Werte sind im Fettgewebe analysiert worden. Auffallend ist der Konzentrationsverlauf der Radioaktivität in der Schilddrüse, in der kurz nach intravenöser Applikation die höchsten Konzentrationen gemessen werden, die Werte anschließend kurzzeitig abfallen, danach aber wieder ansteigen und mehrere Stunden nach der Applikation deutlich über denen im Plasma liegen. Vergleichbare Beobachtungen sind in einer anderen Studie an der Ratte auch nach oraler Applikation gemacht worden. Relativ hohe Konzentrationen sind 2 bis 6 Stunden nach intravenöser Applikation auch im Gastrointestinaltrakt analysiert worden, was mit der biliären Ausscheidung korreliert. In der Schilddrüse sind nach oraler Applikation 2-Mercaptobenzimidazol und Benzimidazol, die den überwiegenden Teil der Radioaktivität dargestellt haben, und zwei nicht genauer identifizierte polare Metaboliten nachgewiesen worden. Im Plasma ist nach oraler Applikation nur 2-Mercaptobenzimidazol, aber kein Benzimidazol nachweisbar gewesen. Nach intravenöser Applikation sind in Plasma, Leber, Nieren, Lungen und Gastrointestinaltrakt nicht näher charakterisierte Metaboliten und unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzimidazol analysiert worden. Im Gehirn hat die Gesamtradioaktivität der Aktivität des analysierten unmetabolisierten [<sup>14</sup>C]-2-Mercaptobenzimidazols entsprochen, woraus die Autoren geschlossen haben, dass die Blut-/Hirnschranke für Metaboliten von 2-Mercaptobenzimidazol nicht durchlässig ist. Für die Elimination aus dem Gesamtblut bzw. dem Plasma sind mit offenen Mehrkompartimentenmodellen Halbwertszeiten für eine initiale Elimination von 86 bzw. 136 Minuten und für eine terminale Elimination von 83 bzw. 22 Stunden errechnet worden.

Als initiale Halbwertszeit für die Elimination von unmetabolisiertem 2-Mercaptobenzimidazol aus dem Plasma ist ein Wert von 125 Minuten ermittelt worden. Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation sind der überwiegende Teil der applizierten Radioaktivität mit dem Urin (67 bis 69 % bzw. 52 % innerhalb von 72 Stunden) und geringere Anteile mit den Fäzes (19 bis 25 % bzw. 31 % innerhalb von 72 Stunden) ausgeschieden worden. In einer weiteren oralen Studie an der Ratte haben sich mit einer Wiederfindung von 68 bis 77 % der applizierten Radioaktivität in den vermutlich über 24 Stunden gesammelten Exkrementen, davon 66 % im Urin, vergleichbare Werte ergeben. 12 % einer intravenös applizierten Dosis sind innerhalb von 4 Stunden mit der Galle eliminiert worden. Eine Ausscheidung als [<sup>14</sup>C]-CO<sub>2</sub> ist nicht nachweisbar gewesen. Bei der Ratte sind 72 Stunden nach oraler Applikation noch 2,22 bzw. 0,902 % bzw. 72 Stunden nach intravenöser Applikation noch 1,48 % der applizierten Aktivität in den untersuchten Organen und Geweben, einschließlich der Karkasse, aber ohne Blut und Inhalt des Gastrointestinaltraktes nachweisbar gewesen. Unter Extrapolation der in Teilproben von Blut, Muskeln, Haut und Fett analysierten Werte auf den Gesamtanteil dieser Gewebe am Organismus und Einbeziehung der im Gastrointestinaltrakt analysierten Werte hat sich eine Restaktivität im Organismus 72 Stunden nach der Applikation von ca. 6,3 bzw. ca. 2,2 % in den oral behandelten Dosisgruppen und von ca. 2,7 % in der intravenös behandelten Dosisgruppe ergeben. Die Gesamtwiederfindungsraten haben zwischen 85 und 96 % gelegen. Mit dem Urin sind 2 Hauptmetaboliten und 6 quantitativ weniger bedeutende Metaboliten ausgeschieden worden. Die Struktur ist aber nur von einem Hauptmetaboliten aufgeklärt worden; dieser ist Benzimidazol gewesen. Eine weitere, in geringerer Menge im Urin gefundene Verbindung ist als nicht umgesetztes 2-Mercaptobenzimidazol identifiziert worden. In der Gallenflüssigkeit ist weder Benzimidazol noch 2-Mercaptobenzimidazol nachweisbar gewesen.

Nach einmaliger oraler Applikation erweist sich 2-Mercaptobenzimidazol als gesundheitsschädlich (LD<sub>50</sub> Ratte oral 1230 bzw. 476 mg/kg Körpergewicht; LD<sub>50</sub> Maus oral 1250 bzw. 750 mg/kg Körpergewicht).

In zwei subakuten Inhalationsstudien an Ratten über 14 Tage mit insgesamt 12-mal 6-stündiger Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 5 bis 400 mg/m<sup>3</sup> sind in der höchsten eingesetzten Konzentration alle Tiere gestorben. Es ist zu einer konzentrationsabhängigen Retardierung der Körpergewichtsentwicklung gekommen. Erhöhte Le-

bergewichte sind ab 5 mg/m<sup>3</sup> und erniedrigte Gewichte von Gehirn, Thymus, Herz, Lunge, Nieren und Testes ab 15 mg/m<sup>3</sup> beobachtet worden. Makroskopisch sind ab 12,5 mg/m<sup>3</sup> eine Vergrößerung der Schilddrüsen, die histopathologisch einer Follikelzellhyperplasie entsprochen hat, und ab 25 mg/m<sup>3</sup> eine Atrophie der Hypophyse festgestellt worden. Weitere histopathologische Veränderungen haben sich in Leber, Thymus, Milz und Nieren ergeben. In einer 14-Tage-Inhalationsstudie an Mäusen (6 Stunden/Tag, insgesamt 12-mal) sind die Tiere 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 5 bis 400 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt gewesen. Die Mortalität in der hohen Konzentration hat 100 % betragen. Ab 5 mg/m<sup>3</sup> sind die Lebergewichte gegenüber den Kontrolltieren erhöht gewesen. Histopathologische Veränderungen sind in Leber, Schilddrüse, Hypophyse, Thymus, Milz und Nieren festgestellt worden.

2-Mercaptobenzimidazol wirkt an der Haut und am Auge von Kaninchen nicht bis mäßig reizend.

In einem modifizierten Maximierungstest an Meerschweinchen wirkt 2-Mercaptobenzimidazol nicht hautsensibilisierend. Auch löst es an der Haut von Meerschweinchen keine Kreuzreaktionen gegenüber chemisch verwandten Produkten aus. Die Prüfung eines technischen 2-Mercaptobenzimidazols (keine weiteren Angaben, insbesondere nicht zu Verunreinigungen) hat in einer methodisch selten angewandten Versuchsanordnung bei Meerschweinchen eine schwache Hautsensibilisierung sowie eine Kreuzreaktion gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol (siehe TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 70, 11/00, Kurzfassung Band 6) bewirkt.

In zwei subchronischen Inhalationsstudien (6 Stunden täglich, 5 Tage/Woche, 13 Wochen lang von 0,1, 0,3, 1, 3 und 10 mg/m<sup>3</sup> bzw. 3,13, 6,25, 12,5, 25 bzw. 50 mg 2-Mercaptobenzimidazol/m<sup>3</sup>) ist bei männlichen und weiblichen Ratten die Mortalität deutlich erhöht. Ab 3 mg/m<sup>3</sup> kommt es vor allem zu erhöhten Schilddrüsengewichten, was histopathologisch einer Follikelzellhyperplasie entsprochen hat, und ab 12,5 mg/m<sup>3</sup> im Blut zu verminderten T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Spiegeln. Ab einer Konzentration von 3,13 mg/m<sup>3</sup> sind die Zellen des Hypophysenvorderlappens im Sinn von „Thyreoidektomie-Zellen“ verändert. Darüber hinaus sind ab einer Konzentration von 3,13 mg/m<sup>3</sup> die Thymusgewichte erniedrigt und dieses Organ histopathologisch im Sinn einer Atrophie verändert gewesen. Folgende weitere histopathologische Befunde sind in den höheren Konzentrationen beobachtet worden: in der Leber Hypertrophie der Hepatozyten, in den Nieren Tubulusatrophie

und Mineralisation, in den Nebennieren Nekrosen und Degeneration, im Pankreas Hyperplasie der Inselzellen, in der Nase zystische Degeneration des respiratorischen Epithels. Da bereits in der untersten geprüften Konzentration von 0,1 mg/m<sup>3</sup> Veränderungen hämatologischer und klinischer Parameter aufgetreten sind, ist in diesen Studien kein no observable effect level ermittelt worden. Nach subchronischer Inhalation (6 Stunden täglich an 5 Tagen/Woche über eine 90-Tage-Periode von 0,1, 0,3, 1, 3 und 10 mg/m<sup>3</sup> bzw. 3,13, 6,25, 12,5, 25 bzw. 50 mg/m<sup>3</sup>) ist es bei Mäusen ab 3 mg/m<sup>3</sup> zu erhöhten Lebergewichten und ab 10 mg/m<sup>3</sup> zu erhöhten Schilddrüsenengewichten gekommen. Bei den weiblichen Mäusen sind ab 0,1 mg/m<sup>3</sup> erhöhte Nierengewichte festgestellt worden. Histopathologisch haben die Tiere konzentrationsabhängig an Häufigkeit zunehmende Schilddrüsenhyperplasien aufgewiesen. Bronchialepithelhyperplasie und zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen werden bei männlichen und weiblichen Mäusen ab 12,5 mg/m<sup>3</sup>, gleichfalls konzentrationsabhängig an Häufigkeit zunehmend, diagnostiziert. Nur bei den weiblichen Mäusen werden degenerative Nebennierenveränderungen ab einer Konzentration von 3,13 mg/m<sup>3</sup> festgestellt. Der no observable effect level für männliche Mäuse hat 3,13 mg/m<sup>3</sup> betragen. Aufgrund der bei den weiblichen Mäusen auch bei 0,1 mg/m<sup>3</sup> festgestellten Organgewichtsveränderungen kann für dieses Geschlecht kein no effect level festgelegt werden.

2-Mercaptobenzimidazol erweist sich im Salmonella/Mikrosomen-Test ohne und mit metabolischer Aktivierung als nicht mutagen. In einer Prüfung mit reinem und technischem 2-Mercaptobenzimidazol im Vergleich an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98 und TA 100 mit und ohne metabolische Aktivierung ist mit der technischen Substanz mit metabolischer Aktivierung für den Stamm TA 98 ein positiver Befund erhoben worden, alle weiteren Ergebnisse sind negativ gewesen. In einem Urintest an Arbeitern, die gegenüber technischem 2-Mercaptobenzimidazol exponiert gewesen sind, unter Verwendung des Salmonella typhimurium-Stammes TA 98 als Indikatororganismus hat sich mit metabolischer Aktivierung ein positiver Befund ergeben. Dieser mutagene Effekt wird auf Verunreinigungen in dem technischen Produkt zurückgeführt. Gemäß der Ergebnisse eines Maus-Lymphoma-(L5178Y)-Testes, in dem ohne metabolische Aktivierung Konzentrationen von 12,5 bis 500 µg/ml und mit metabolischer Aktivierung Konzentrationen von 0,156 bis 300 µg/ml geprüft worden sind, kann ein eindeutiges genotoxisches Potenzial nicht postuliert werden. Ein HPRT-Test an V79-Zellen mit 2-Mercaptobenzimidazol (geprüfte Konzentration 100

µg/ml) ohne und mit metabolischer Aktivierung weist nicht auf eine Induktion von Genmutationen hin. Das beschriebene vermehrte Auftreten von numerischen und strukturellen chromosomalen Aberrationen in Humanleukozytenkulturen kann wegen fehlender Konzentrationsabhängigkeit der Veränderungen sowie fehlender Informationen zur Methodik und möglicher Verunreinigungen des untersuchten 2-Mercaptobenzimidazols nicht als Beweis einer Chromosomenschädigung durch diese Benzimidazol-Verbindung gewertet werden. Aus letzterem Grund und wegen des abnormen Befundes eines Fehlens von strukturellen Aberrationen in den Knochenmarkzellen der Tiere der zwei Kontrollgruppen ist auch eine definitive Bewertung der chromosomalen Veränderungen im Knochenmark von Ratten, denen intraperitoneal 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht injiziert worden sind, nicht möglich. Die Ergebnisse von zwei Publikationen, in denen über die Prüfung von 2-Mercaptobenzimidazol auf die Induktion von rezessiv geschlechtsgebundenen Letalmutationen an der männlichen *Drosophila melanogaster* mit negativem bzw. positivem Ergebnis berichtet wird, sind fragwürdig und können für die Beurteilung des genotoxischen Potenzials dieser Benzimidazol-Verbindung nicht herangezogen werden. Ein Mikronukleustest am Blut von Mäusen am Ende des 13-Wochen-Inhalationsversuches ergibt keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung von 2-Mercaptobenzimidazol. Aufgrund der Ergebnisse der verschiedenen in vitro- und in vivo-Untersuchungen dürfte reines 2-Mercaptobenzimidazol kein eindeutiges mutagenes Potenzial besitzen.

In einem modifizierten BALB/c-3T3-Zelltransformationstest ist 2-Mercaptobenzimidazol positiv.

In einem Teratogenitätsversuch an Ratten mit oraler Applikation von 2-Mercaptobenzimidazol in Dosen von 3,3, 10 und 30 mg/kg Körpergewicht vom Trächtigkeitstag 7 bis 17 und der Applikation der stark maternaltoxischen Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht an den Trächtigkeitstagen 7 bis 10, 11 bis 14 bzw. 15 bis 17 wird die Embryonal- und Fetalentwicklung nur in maternaltoxischen Dosen beeinträchtigt. Der no observed adverse effect level (NOAEL) von 2-Mercaptobenzimidazol für die Muttertiere beträgt < 3,3 mg/kg Körpergewicht und für die Feten 3,3 mg/kg Körpergewicht. 2-Mercaptobenzimidazol wirkt somit in nicht maternaltoxischen Dosen für Ratten nicht embryotoxisch und nicht teratogen. 2-Mercaptobenzimidazol erweist sich für Ratten nach einmaliger intraperitonealer Injektion einer vermutlich maternaltoxischen Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht an verschiedenen



Tagen der Trächtigkeit je nach Verabreichungszeitpunkt embryolethal bzw. fetotoxisch, aber nicht teratogen. Auch die einmalige orale Applikation der hohen 2-Mercaptobenzimidazol-Dosis von 120 mg/kg Körpergewicht am 12. oder 13. Trächtigkeitstag führt bei den spontan geborenen Jungtieren nicht zu Organ- oder Skelettmissbildungen. In der Plazenta von Ratten verursacht 2-Mercaptobenzimidazol Blutungen und Gefäßwandläsionen. In den oben beschriebenen 13-Wochen-Studien an Mäusen und Ratten ist es bei Mäusen zu einer Verlängerung des Östruszyklus und bei Ratten und Mäusen zu einer reduzierten Spermienmotilität gekommen. Diese Veränderungen sind von den Autoren als Hinweis auf eine Fertilitätsbeeinflussung angesehen worden.

Beim Menschen scheint 2-Mercaptobenzimidazol an der Haut primär reizlos zu sein, doch sind Hinweise auf Hautsensibilisierungen vorhanden. Der jahrelange Umgang mit technischem 2-Mercaptobenzimidazol hat bei exponierten Personen in Shanghai zu einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dieser Stadt erhöhten Krebsmortalität geführt.

## **7 Einstufungen und Grenzwerte**

Keine Information vorhanden.

## **8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV 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: [praevention@bgchemie.de](mailto:praevention@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de](http://www.bgchemie.de)