Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

BG RCI
Berufsgenossenschaft
Rohstoffe und chemische Industrie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

BG RCI

Kurfürsten-Anlage 62 · 69115 Heidelberg
Telefon: 06221 5108-28451
E-Mail: toxikologischebewertungen@bgrci.de
Internet: www.bgrci.de/toxikologischebewertungen

KURZFASSUNG
TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

BG Chemie
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

1-Aminoanthrachinon Nr. 257

Ausgabe 02/02

1 Stoffname

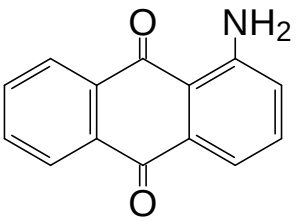
1.1	Gebrauchsname	1-Aminoanthrachinon
1.2	IUPAC-Name	1-Amino-9,10-anthracenedione
1.3	CAS-Nr.	82-45-1
1.4	EINECS-Nr.	201-423-5

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

AI3-08918
1-Amino-9,10-anthracendion
1-Amino-9,10-anthracenedione
α-Aminoanthrachinon
alpha-Aminoanthrachinon
1-Aminoanthrachinon-9,10
1-Aminoanthrachinon NAHS 99 %
1-Aminoanthrachinon trocken
α-Aminoanthraquinone
1-Aminoanthraquinone
1-Amino-9,10-anthraquinone
9,10-Anthracenedione, 1-amino
Anthraquinone, 1-amino-
α-Anthraquinonylamine
alpha-Anthraquinonylamine
C.I. 37275
Diazo Fast Red AL
NAHS 96 %
Smoke Orange G

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel $C_{14}H_9NO_2$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	223,23	
4.2	Schmelzpunkt, °C	ca. 250	(Budavari et al., 1996)
		251	(EniChem Deutschland, 1992)
		252 - 253	(Bien et al., 2002)
		253 - 254	(Lide und Frederikse, 1997)
		253 - 256	(Chung, 1978)
		256	(Sax, 1999)
		ca. 260	(Bayer, 1990, 1993; EC, 2000)
4.3	Siedepunkt, °C	> 300 (Zersetzung)	(Bayer, 1990, 1993; EC, 2000)
		sublimiert	(Sax, 1999; Lide und Frederikse, 1997; EniChem Organic Chemicals, 1996)
4.4	Dampfdruck, hPa	$1,2 \times 10^{-6}$ (bei 100 °C)	(SIDS, 1996)
4.5	Dichte, g/cm³	keine Information vorhanden	
4.6	Löslichkeit in Wasser	praktisch unlöslich in Wasser	(Budavari et al., 1996; Sax, 1999)
		0,02 (bei 20 °C)	(Bayer, 1990, 1992 a, 1993; EC, 2000)
		0,8 (bei 20 °C)	(EniChem Deutschland, 1992)
		0,032 (bei 25 °C)	(SIDS, 1996)

4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	frei löslich in Alkohol, Ethanol, Ether, Benzol, Chloroform, Diethylether, Salzsäure, Essigsäure, Eisessig, Aceton (Budavari et al., 1996; Sax, 1999; Lide und Frederikse, 1997) in den gebräuchlichen organischen Lösemitteln teilweise mischbar (EniChem Deutschland, 1992)
4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser, log P_{ow}: 2,2 (berechnet) (Bayer, 1990)
4.9	pH-Wert	5,7 (bei 10 g/l Wasser (EniChem Organic Chemicals, 1996)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) ≙ 9,13 mg/m³ 1 mg/m³ ≙ 0,11 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung und Verwendung

5.1 Herstellung

Durch katalytische Hydrogenierung von 5-Nitro-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon, welches wiederum durch die Reaktion von Butadien mit 5-Nitronaphthochinon erhalten wird (Bien et al., 1985).

Herstellung aus 1-Nitroanthrachinon in organischen Lösemitteln durch Austausch von NO_2 mit Ammoniak. Herstellung aus Anthrachinon-1-sulfonsäure in wässrigem Ammoniak durch Austausch von SO_3H. Herstellung durch Reduktion von 1-Nitroanthrachinon mit Natriumsulfid in Wasser oder in organischen Lösemitteln mit Hydrazinhydrat, mit Metallstaub oder durch katalytische Hydrogenierung. Diese letzte Reaktion kann sowohl in organischen Lösemitteln durchgeführt werden als auch in Natriumhydroxid-Lösung oder in verdünnter Schwefelsäure. Die Reinigung erfolgt durch Rekristallisierung von organischen Lösemitteln oder Schwefelsäure, wobei die höchste Reinheit durch Destillation erhalten wird (Bien et al., 2002; Vogt und Gerulis, 2002; Vogel, 2002).

Durch Reaktion von 2-Chlormethylphenylisocyanat mit Benzol in flüssiger Hydrofluorsäure, welches in 2-(2-Aminobenzyl)benzoesäure oder ihres

Laktams resultiert, die mit Schwefelsäure umgesetzt und dann zu 1-Aminoanthrachinon oxidiert werden (Chung, 1978).

Herstellung aus 1-Nitroanthrachinon durch Reduktion mit Natriumsulfid, mit Natriumhydrogensulfid in Wasser oder organischem Lösemittel, mit Hydrazinhydrat oder durch katalytische Hydrogenierung (Hattori, 1991).

5.2 Verwendung

Farbstoffprodukt (BASF, 1994); Ausgangsprodukt für chemische Synthesen (Bayer, 1990, 1992 a); Zwischenprodukt in der chemischen Industrie (Bayer, 1992 a; EC, 2000); zur Herstellung von Farben und Pharmazeutika (Budavari et al., 1996); Zwischenprodukt zur Herstellung von Anthrachinon-Farben (Chung, 1978); zur Herstellung von Bromsäure und Textilfarbstoffen (EniChem Deutschland, 1994).

6 Zusammenfassung und Bewertung

Die akute Toxizität von 1-Aminoanthrachinon ist nach oraler Applikation bei der Ratte mit einer LD_{50} von > 16 g/kg Körpergewicht, nach intraperitonealer Applikation bei der Ratte mit einer LD_{50} von 1500 mg/kg Körpergewicht und bei der Maus von 784 bzw. 6025 mg/kg Körpergewicht sowie nach dermaler Applikation bei der Maus mit einer LD_{50} von > 2000 mg/kg Körpergewicht sehr gering.

Die wiederholte Verabreichung von 1000 mg 1-Aminoanthrachinon/kg Körpergewicht/Tag über 2 Wochen hat bei der Ratte und dem Meerschweinchen zu einer Verringerung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl sowie zu einer verminderten Körpergewichtsentwicklung geführt. Beim Meerschweinchen sind die Motilität und die Reaktion auf äußere Reize gehemmt gewesen. Makro- und mikropathologisch sind eine Erhöhung der relativen Leber-, Nieren-, Herz-, Lungen- und Milzgewichte sowie Blutfülle und dystrophische Veränderungen in Leber und Niere beschrieben worden. Eine rote Verfärbung von Harn und Fäzes sowie der inneren Organe bei der Sektion dürfte durch die rote Farbe von 1-Aminoanthrachinon bedingt gewesen sein. Bei oraler und intraperitonealer Verabreichung über 30 Tage in einer Dosierung der halben LD_{50} sind bei der Ratte eine Störung der Eiweißbildung in der Leber und der Vitamin C-Balance im Organismus be-

schrieben worden, während 1-Aminoanthrachinon in dieser Untersuchung keine Effekte auf das ZNS ausgeübt haben soll. Diese dargestellten Untersuchungen zur subakuten Toxizität sind nur bedingt bewertbar, da keine genaueren Angaben über den Versuchsaufbau und die Art der Auswertung oder über mitgeführte Kontrollgruppen vorliegen. In einer validen subakuten Studie an Ratten mit Verabreichung von 1-Aminoanthrachinon oral per Schlundsonde über 29 Tage in Dosierungen von 40, 200 oder 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag haben 1000 mg/kg Körpergewicht bei den männlichen Ratten eine signifikante Verminderung der Erythrozytenzahl, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes verursacht, während sich bei den weiblichen Ratten in dieser Dosisgruppe eine vermehrte Hämosiderinspeicherung in der Milz gezeigt hat, sodass die Substanz in einer Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht eine blutschädigende Wirkung besitzt. Bis 200 mg/kg Körpergewicht haben die hämatologischen und histopathologischen Untersuchungen keine Hinweise auf toxikologisch relevante Schädigungen des Blutes oder der Blut bildenden Organe, der Blutgerinnung und des weißen Blutbildes ergeben. 200 mg 1-Aminoanthrachinon/kg Körpergewicht sind von den Ratten beiderlei Geschlechts schädigungslos vertragen worden und müssten als no observed adverse effect level (NOAEL) betrachtet werden.

1-Aminoanthrachinon wirkt an der Kaninchenhaut und am Kaninchenauge nicht reizend.

In einem kombinierten Screening-Test auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit wiederholter Verabreichung der Substanz nach OECD-Richtlinie Nr. 422 haben je 13 weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten/Gruppe 0 (Kontrolle), 40, 200 oder 1000 mg 1-Aminoanthrachinon/kg Körpergewicht/Tag an 7 Tagen/Woche per Schlundsonde nach folgendem Schema erhalten: männliche Tiere für 42 Tage, beginnend 14 Tage vor der Paarung, Sektion am Tag 43, weibliche Tiere beginnend 14 Tage vor der Paarung bis Tag 3 der Stillzeit, Sektion am Tag 4 der Laktation. Während die Substanz das Körpergewicht und die Futteraufnahme sowie bei den männlichen und den nicht trächtigen weiblichen Tieren den Allgemeinzustand nicht beeinträchtigt hat, ist es bei allen trächtigen Weibchen zu einer substanzbedingten Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen, sodass einige Tiere in der 200 mg/kg Körpergewicht-Gruppe moribund getötet werden mussten und 2 weibliche Ratten in der obersten Do-

sisgruppe vorzeitig verendet sind. Bei den männlichen und weiblichen Tieren sind in der mittleren und hohen Dosisgruppe Zeichen einer blutschädigenden Wirkung der Substanz beobachtet worden, wie z. B. Verminderung der Erythrozyten, der Hämoglobin- und Hämatokritwerte, Erhöhung der Retikulozytenzahlen sowie bei der Sektion dunkel verfärbte geschwollene und schwerere Milzen mit extramedullärer Hämatopoese und verstärkter Pigmentation und Lebern. Zusätzlich ist bei den weiblichen Tieren bereits ab der niedrigsten Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht/Tag eine Thymus- und Milzatrophie, eine Schwellung der Nebennieren, eine Verfärbung der Nieren und eine dunkel verfärbte und schwerere Milz und dunkel verfärbte Leber beobachtet worden. Die bei den männlichen Tieren in allen Dosisgruppen signifikant vermehrten eosinophilen Körperchen in der Niere dürften durch eine speziesspezifische $\alpha_{2\mu}$-Globulin-Nephropathie der männlichen Ratte bedingt sein, die für den Menschen keine Relevanz hat, sodass 40 mg/kg Körpergewicht/Tag bei den männlichen Elterntieren in dieser Studie als no observed adverse effect level (NOAEL) bewertet werden kann. Bei den weiblichen Tieren liegt der NOAEL unterhalb von 40 mg/kg Körpergewicht/Tag. In einer davon abweichenden zweiten Darstellung der Studie wird berichtet, dass bei den männlichen Tieren der niedrigen Dosisgruppe zusätzlich zu den eosinophilen Tropfen und Körperchen in der Niere in der Milz wie bei den weiblichen Ratten ebenfalls eine dunkle Verfärbung und eine extramedulläre Hämatopoese beobachtet worden sind. Der NOEL ist deswegen mit < 40 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben und diese niedrigste Dosisgruppe als LOEL (lowest observed effect level) interpretiert worden. Von einer 4-monatigen Inhalationsstudie an Ratten ist berichtet worden, dass die Exposition gegenüber 10 mg 1-Aminoanthrachinon/m³ Luft an 6 Tagen/Woche eine Verminderung der Körpergewichtsentwicklung, Lymphozyteninfiltration in der Lunge, Blutfülle der Organe sowie dystrophische Veränderungen in Leber und Nieren verursacht hat. Die Studie ist nicht bewertbar, da keine genauen Angaben über die Generation und Analytik der Testkonzentration, über die Anzahl der eingesetzten Tiere und den Versuchsaufbau, über die Art der Auswertung oder über mitgeführte Kontrollgruppen vorliegen.

Hinweise auf eine mutagene Wirksamkeit von 1-Aminoanthrachinon im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Plattentest) an den Stämmen TA 98, TA 100 und TA 1538 mit Zusatz eines Metabolisierungssystems (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) werden von den Autoren als

fraglich bewertet bzw. auf Verunreinigungen des eingesetzten Substanzmusters mit den mutagenen Verbindungen N-Acetyl-2-aminoanthrachinon und N-Formyl-2-aminoanthrachinon zurückgeführt. In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test an den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 sowie Escherichia coli WP2uvrA ist die Substanz ohne und mit metabolischer Aktivierung eindeutig negativ gewesen, außer am Stamm TA 1537 mit metabolischer Aktivierung, was von den Autoren nicht interpretiert worden ist. Die Reinheit der Substanz hat in dieser Studie 98,7 % betragen. In anderen Salmonella/Mikrosomen-Testen (Spot- und Plattentest) an den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 und TA 1978 mit und ohne metabolische Aktivierung hat 1-Aminoanthrachinon nicht mutagen gewirkt. Ebenfalls hat 1-Aminoanthrachinon in einem Escherichia coli-Stamm keine mutagene Wirkung gezeigt. In den zahlreichen Untersuchungen auf Genmutationen hat 1-Aminoanthrachinon also überwiegend nicht mutagen gewirkt. In einem Chromosomenaberrationstest mit Lungenzellen chinesischer Hamster hat die Substanz keine Chromosomenschäden verursacht. An Untersuchungen auf DNA-Schäden sind ein UDS- (unscheduled DNA synthesis) Test an primären Leberzellen von Ratten, ein SCE- (Schwester-Chromatid-Austausch) Test an Knochenmarkzellen von Mäusen und ein Test mit Saccharomyces cerevisiae ebenfalls negativ gewesen. Da auch in vivo im Mikrokerntest an der Maus nach intraperitonealer Applikation keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung beobachtet worden sind, kommt 1-Aminoanthrachinon kein gentoxisches Potenzial zu. Die bei der Messung von DNA-Einzelstrangbrüchen in Leber und Nieren von intraperitoneal mit 1-Aminoanthrachinon behandelten Mäusen mit Hilfe der alkalischen Elutionsmethode beobachtete, um das 2,5- bzw. 3fache erhöhte Elutionsrate hat eine eingeschränkte Aussagekraft, da keine Angaben über die Reinheit bzw. mögliche mutagene Verunreinigungen der eingesetzten Substanz vorliegen und nur eine Konzentration geprüft wurde, sodass keine Dosisabhängigkeit der Effekte vorliegt.

In einer 14-monatigen Studie mit oraler Verabreichung von ca. 40 mg 1-Aminoanthrachinon/kg Körpergewicht einmal pro Woche haben sich bei 6 von 20 weiblichen Ratten 6 gutartige Mamma- und andere gutartige Tumoren und bei je 1 von 20 männlichen Ratten ein kleinzelliges Sarkom im Darm bzw. ein Neurofibrosarkom entwickelt. Diese Ergebnisse sind nicht bewertbar, da keinerlei Aussagen zu einer mitgeführten Kontrollgruppe vor-

liegen, die Anzahl der Tiere/Gruppe zu klein und die Versuchszeit zu kurz für eine valide Kanzerogenitätsstudie ist.

In einem kombinierten Screening-Test auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit wiederholter Verabreichung der Substanz nach OECD-Richtlinie Nr. 422 haben je 13 weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten/Gruppe 0 (Kontrolle), 40, 200 oder 1000 mg 1-Aminoanthrachinon/kg Körpergewicht/Tag an 7 Tagen/Woche per Schlundsonde nach folgendem Schema erhalten: männliche Tiere für 42 Tage, beginnend 14 Tage vor der Paarung, Sektion am Tag 43, weibliche Tiere beginnend 14 Tage vor der Paarung bis Tag 3 der Stillzeit, Sektion am Tag 4 der Laktation. Während die Substanz das Körpergewicht und die Futteraufnahme sowie bei den männlichen und den nicht trächtigen weiblichen Tieren den Allgemeinzustand nicht beeinträchtigt hat, ist es bei allen trächtigen Weibchen zu einer substanzbedingten Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen, sodass einige Tiere in der 200 mg/kg Körpergewicht-Gruppe moribund getötet werden mussten und 2 weibliche Ratten in der obersten Dosisgruppe vorzeitig verendet sind. Im Hinblick auf die Substanzwirkung auf Reproduktion und Entwicklung ist in allen Dosisgruppen bei einigen weiblichen Tieren ein Verlust des Stillverhaltens beobachtet worden. In der oberen Dosisgruppe ist die Lebensfähigkeit der Jungen am Tag 4 nach dem Wurf vermindert gewesen, da nur 5 von 13 Muttertieren ihre Jungen gestillt haben. Auf die Kopulationsrate, den Fertilitätsindex, die Anzahl der Corpora lutea und der Implantationen, auf die Implantationsrate, die Entbindungsrate, die Länge der Trächtigkeit, das Gewicht der Würfe, die Anzahl der Jungen und der Lebendgeburten, das Geschlechtsverhältnis und die Lebendgeburtsrate hat die Substanz keinen Einfluss gehabt. Auch sind keine externen oder viszeralen Missbildungen beobachtet worden. Pathologische Befunde der Elterntiere sind bei der Darstellung der Studie unter dem Kapitel „Subchronische Toxizität“ beschrieben. Der no observed effect level (NOEL) für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität beträgt bei männlichen Ratten 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag und für weibliche < 40 mg/kg Körpergewicht/Tag.

1-Aminoanthrachinon wirkt in vitro stimulierend auf die Antikörperbildung in isolierten Milzzellen von Mäusen. Nach wiederholter Verabreichung an Ratten hat 1-Aminoanthrachinon keinen Einfluss auf die IgG-, IgE- und die C3-Konzentration im Serum. Nach einmaliger Verabreichung von 1000 mg

1-Aminoanthrachinon/kg Körpergewicht an 3 männliche Wistar-Ratten verursacht die Substanz eine signifikant gegenüber der Kontrolle erhöhte $\alpha_{2\mu}$-Globulin-Konzentration in der Niere, nicht aber im Plasma und in der Leber. Die Bindungsfähigkeit von 1-Aminoanthrachinon an Kälberthymus-DNA in vitro ist schwach und an Hefe-RNA hat die Substanz sich nicht gebunden. 1-Aminoanthrachinon wirkt nicht antiviral gegenüber HIV-1 (human immunodeficiency virus type 1) in infizierten humanen Lymphozyten. 1-Aminoanthrachinon verkürzt die Überlebenszeit von bestrahlten Mäusen signifikant, wenn es 30 Minuten vor der Bestrahlung intraperitoneal verabreicht wird, hingegen nur unwesentlich, wenn die Verabreichung 120 Minuten vor der Bestrahlung stattfindet.

Von 1951 beruflich bedingten Hauterkrankungsfällen, die von 1970 bis 1982 in dem Institut für Verhütung und Bekämpfung von Berufskrankheiten in der chemischen Industrie in Shanghai behandelt worden sind, haben 1635 Patienten an Ekzemen gelitten (83,8 %). Bei 50 Patienten (2,6 % von 1951 Gesamtfällen) sind die Ekzeme durch 1-Aminoanthrachinon verursacht worden.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

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