

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Isononansäure

Nr. 276

Ausgabe 02/05 (ersetzt Ausgabe 06/00)

Unter Isononansäure, eigentlich 7-Methyloctansäure (CAS-Nr. 26896-18-4), wird technisch ein Gemisch aus isomeren, verzweigt-kettigen Carbonsäuren mit 9 C-Atomen, das je nach Herstellungsverfahren zu mehr als 90 % aus 3,5,5-Trimethylhexansäure (CAS-Nr. 3302-10-1) besteht bzw. als Hauptkomponente 2,2,4,4-Tetramethylpentansäure (CAS-Nr. 3302-12-3) enthält, verstanden (vergleiche Kapitel 6). Im vorliegenden Bericht werden sowohl Daten zu 7-Methyloctansäure als auch zu technischer Isononansäure referiert.

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Isononansäure
1.2	IUPAC-Name	Isononansäure
1.3	CAS-Nr.	26896-18-4 (7-Methyloctansäure) 3302-10-1 (3,5,5-Trimethylhexansäure) 3302-12-3 (2,2,4,4-Tetramethylpentansäure)
1.4	EINECS-Nr.	248-092-3 (7-Methyloctansäure) 221-975-0 (3,5,5-Trimethylhexansäure)

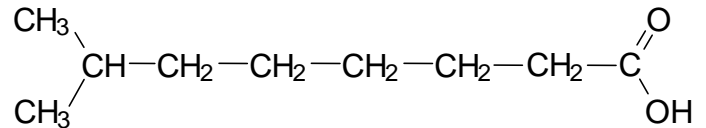
2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

CeKanoic9
CeKanoic C9 acid
INA

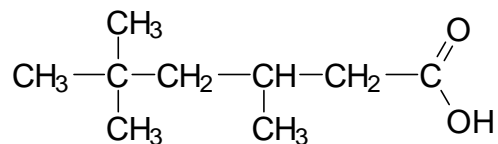
ISO CK 9
Isononanoic acid
Isononylic acid
Isopelargonic acid
i-Nonansäure

3 Struktur- und Summenformel

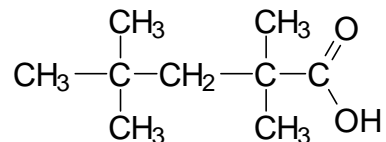
3.1 Strukturformel



7-Methyloctansäure
(CAS-Nr. 26896-18-4)

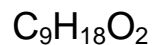


3,5,5-Trimethylhexansäure
(CAS-Nr. 3302-10-1)



2,2,4,4-Tetramethylpentansäure
(CAS-Nr. 3302-12-3)

3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1 Molekularmasse, g/mol 158,24

4.2	Schmelzpunkt, °C	<p>ca. -70 (keine Angabe zur Reinheit bzw. technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>< -65 (technische Isononansäure aus ca. 97,5 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>-65 (100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>< -60 (technische Isononansäure aus hauptsächlich bzw. ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p>
4.3	Siedepunkt, °C	<p>228 - 241 (technische Isononansäure aus ca. 97,5 bzw. 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>230 - 240 (bei 1013 hPa, technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>232 - 236 (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben)</p> <p>233 - 245 (technische Isononansäure aus ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>235 (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben)</p> <p>240 - 255 (keine Angabe zur Reinheit)</p>
4.4	Dampfdruck, hPa	<p>< 0,01 (bei 20 °C; keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>0,04 (bei 20 °C) und 2,6 (bei 130 °C; technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>< 0,1 (bei 20 °C; keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>< 0,1 (bei 20 °C) und ca. 0,2 (bei 50 °C; technische Isononansäure aus 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>0,63 (bei 50 °C) und 10,88 (bei 100 °C; 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p>

4.5	Dichte, g/cm ³	<p>0,895 - 0,902 (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>0,897 - 0,901 (technische Isononansäure aus ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>0,898 (technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>0,899 (technische Isononansäure aus ca. 97,5 bzw. 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>0,9 (technische Isononansäure aus 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit)</p>
4.6	Löslichkeit in Wasser	<p>weitestgehend unlöslich, 0,3 Volumen-% bei 20 °C, absorbiert 1,3 - 1,6 % Wasser bei 20 °C (keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>0,3 % (technische Isononansäure aus hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben)</p> <p>ca. 0,2 % (technische Isononansäure aus $\geq 97,5$ % 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>3 g/l (bei 20 °C, Gemisch isomerer Isononansäuren, hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p> <p>730 mg/l bzw. 0,08 % (bei 25 °C, 100 % 3,5,5-Trimethylhexansäure)</p>
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit den meisten organischen Lösemitteln
4.8	Löslichkeit in Fett	<p>Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$: ca. 3,1 (keine Angabe zur Reinheit)</p> <p>Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$: ca. 3,3 (berechnet; keine Angabe zur Reinheit)</p>
4.9	pH-Wert	3,5 (technische Isononansäure aus 3,5,5-Trimethylhexansäure bzw. keine Angabe zur Reinheit)
4.10	Umrechnungsfaktor	<p>1 ml/m³ (ppm) \triangleq 6,47 mg/m³</p> <p>1 mg/m³ \triangleq 0,154 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)</p>

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Durch Oxidation von Isononylaldehyd, der seinerseits aus Diisobuten gewonnen wird. Dabei entsteht ein Gemisch isomerer, verzweigtkettiger Carbonsäuren mit 9 C-Atomen, das zu mehr als 90 % aus 3,5,5-Trimethylhexansäure besteht, oder direkt aus Diisobuten und CO mittels Koch-Haaf-Synthese in 83- bis 86-prozentiger Schwefelsäure bei 20 °C und 7 MPa, wobei als Hauptprodukt 2,2,4,4-Tetramethylpentansäure entsteht.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (CAS-Nr. 26896-18-4).

Anmerkung: 3,5,5-Trimethylhexansäure (CAS-Nr. 3302-10-1) bzw. 2,2,4,4-Tetramethylpentansäure (CAS-Nr. 3302-12-3), aus denen technische Isononansäure im Wesentlichen besteht, sind in der VCI-Altstoffliste für den Mengenbereich > 1000 t/Jahr nicht genannt.

5.3 Verwendung

In Alkydharzen, Sikkativen für Lacke und Ölfarben, Schmieröladditiven, Stabilisatoren und Weichmachern für PVC-Polymerisate, Fungiziden, Kosmetikgrundstoffen. Zwischenprodukt für Metallsalze, Säurechloride, Ester und andere Materialien, die viele Anwendungsmöglichkeiten besitzen (3,5,5-Trimethylhexansäure).

6 Zusammenfassung und Bewertung

Technische Isononansäure ist nach den für die Ratte ermittelten LD₅₀-Werten bei oraler Applikation gering toxisch bzw. gesundheitsschädlich: LD₅₀ von 3135 mg/kg Körpergewicht für eine technische Isononansäure aus ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % anderen Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure, bzw. von 1160 mg/kg Körpergewicht für eine technische Isononansäure, für die nur angegeben worden ist, dass es sich um ein Isomergemisch einer Reinheit von 99,7 % mit 0,25 bis 0,3 % Hauptverunreinigungen handelt. Letal vergiftete Tiere sterben binnen

24 bis 48 Stunden nach der Applikation unter unspezifischen Symptomen (u. a. Gleichgewichtsstörungen, Bauchlage, Sedation, Ataxie, Diarrhö, Atemstörungen). Überlebende Tiere sind 48 Stunden nach der Applikation symptomfrei. Die Sektion der verendeten bzw. der am Versuchsende getöteten Tiere ergibt makroskopisch keine auffälligen bzw. lediglich unspezifische Befunde. Als LD₅₀ bei dermalen Applikation ist für die Ratte ein Wert von > 2000 mg/kg Körpergewicht angegeben worden, wonach Isononansäure auch bei diesem Zufuhrweg nur gering toxisch ist. In einem Alarie-Test zur Ermittlung der sensorischen Reizschwelle ist ein RD₅₀-Wert (Konzentration, bei der die mittlere Atemfrequenz um 50 % vermindert wird) von 420 mg/m³ bestimmt worden. Die Ratten haben in diesem Test eine 3-stündige Exposition gegenüber 200 bis 800 mg/m³ und die Nachbeobachtungszeit von einer Woche überlebt.

Bei subakuter oraler Applikation von bis zu 200 mg/kg Körpergewicht/Tag haben sich in einer nach der OECD-Richtlinie Nr. 407 und der Richtlinie 96/54/EWG durchgeführten Studie an der Wistar-Ratte Leber und Nieren als Zielorgane der systemisch-toxischen Wirkung von Isononansäure (94,9 % 3,5,5-Trimethylhexansäure) erwiesen. Histopathologische Leberveränderungen in Form einer minimalen bis mäßigen fettigen Infiltration der peripheren Hepatozyten sind dosisabhängig ab einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht insbesondere bei den Weibchen aufgetreten; zu einer Organgewichtserhöhung und einer veränderten Leberfunktion (Aktivitätssteigerung der Alaninaminotransferase, nur Weibchen) kam es nur in der obersten, mit 200 mg/kg Körpergewicht behandelten Dosisgruppe. Auf eine peroxisomenproliferative Wirkung von Isononansäure deutet die bei den männlichen Tieren ab 50 mg/kg Körpergewicht und den weiblichen Tieren bei 200 mg/kg Körpergewicht erhöhte Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation im Gesamtleberhomogenat hin. In den Nieren kommt es zu der für die männliche Ratte spezifischen $\alpha_2\mu$ -Globulin-Nephropathie. Bereits ab der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht hat bei den Männchen eine diffuse $\alpha_2\mu$ -Globulin-Akkumulation in den Epithelien und zum Teil auch im Lumen der proximalen Tubuli bestanden. Ab 50 mg/kg Körpergewicht haben die Männchen eine multifokale Tubulusdilatation mit Ablagerungen von Zellen im Lumen und ein erhöhtes relatives Nierengewicht aufgewiesen. Im Harnsediment der Männchen sind ab 10 mg/kg Körpergewicht degenerierte Übergangsepithelzellen und ab 50 mg/kg Körpergewicht auch renale Tubulusepithelzellen, Plattenepithelzellen, granulierte

Zylinder und Epithelzylinder aufgetreten. Die Harnmenge der Männchen ist bei gleichzeitiger Reduzierung des spezifischen Harngewichts ab 50 mg/kg Körpergewicht erhöht gewesen; ab dieser Dosis wies der Harn auch Blutbeimengungen auf. Bei den Weibchen sind nur das Nierengewicht ab 50 mg/kg Körpergewicht und das spezifische Gewicht des Harns bei 200 mg/kg Körpergewicht erhöht gewesen. Während einer 14-tägigen Recovery-Periode sind die Leberveränderungen vollständig und die Nierenveränderungen teilweise reversibel gewesen. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten umfassenden „Functional Observational Battery“- (FOB) Prüfungen und Teste der motorischen Aktivität haben, wie auch die histopathologische Befundung des peripheren und zentralen Nervensystems, keinen Hinweis auf eine spezifisch neurotoxische Wirkung von Isononansäure erbracht. Auch alle weiteren, gemäß der genannten Prüfrichtlinien untersuchten Organe und Gewebe sind bei den mit 200 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelten Tieren ohne histopathologischen Befund geblieben. 10 mg/kg Körpergewicht sind der no observed adverse effect level (NOAEL) für die weiblichen Ratten gewesen. Da die männlichen Ratten auch noch in der untersten geprüften Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht eine diffuse $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Akkumulation in den Nierentubuli und degenerierte Übergangsepithelzellen im Harnsediment aufgewiesen haben, ist für diese der NOAEL unter 10 mg/kg Körpergewicht anzusetzen. Bei Abschätzung des subakuten toxikologischen Potenzials der Isononansäure ist allerdings zu berücksichtigen, dass die $\alpha_{2\mu}$ -Globulin-Nephropathie ein für die männliche Ratte spezifischer Befund ist und ansonsten bei keiner anderen Säugerspezies, auch nicht beim Menschen, auftritt. Unter Ausklammerung dieses spezies- und geschlechtsspezifischen Effektes beträgt der NOAEL auch für die männlichen Tiere 10 mg/kg Körpergewicht.

In älteren Studien zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit hat die über 5 Tage täglich wiederholte dermale Applikation von technischer Isononansäure (ca. 90 % 3,5,5-Trimethylhexansäure und 10 % andere Trimethylhexansäuren, darunter 3,4,5-Trimethylhexansäure) an der Haut von Kaninchen zu nekrotischen Veränderungen geführt. Eine entsprechende Behandlung mit einer 10- bzw. 5-prozentigen Formulierung ist ohne Befund vertragen worden. Die einmalige intrakutane Applikation von 10- bzw. 5-prozentigen Formulierungen dieses Produktes hat beim Kaninchen an den Injektionsstellen nekrotische Veränderungen verursacht. Von den Autoren sind die Hautschäden nach wiederholter Applikation des unverdünnten

Produktes als erheblich bewertet worden. Nach einmaliger Applikation des unverdünnten Produktes in den Bindehautsack von Kaninchen ist eine leichte Rötung und glasige Anschwellung der Bindehaut und leichte Trübung der Hornhaut beschrieben worden. 72 Stunden nach der Applikation sind diese Befunde noch nicht voll reversibel gewesen. Die Applikation von 1-, 5- bzw. 10-prozentigen Formulierungen der Probe hat konzentrationsabhängig zu einer ganz leichten bis leichten Rötung der Bindehaut geführt, die konzentrationsabhängig 7 bzw. 48 Stunden persistiert hat. Ohne Befund ist die Behandlung mit einer 0,1-prozentigen Formulierung vertragen worden. Aufgrund dieser Befunde haben die Autoren empfohlen, einen Kontakt der Haut bzw. der Schleimhaut mit dem Produkt zu vermeiden. An der Haut und am Auge von Kaninchen führt die einmalige Applikation von technischer Isononansäure (hauptsächlich 3,5,5-Trimethylhexansäure; keine weiteren Angaben) in Prüfungen gemäß der Richtlinie 84/449/EWG zu geringgradigen reversiblen Reizeffekten. Unter Anwendung der Einstufungskriterien der Richtlinie 83/467/EWG ist die Testsubstanz als nicht reizend an Haut und Auge bewertet worden. Eine andere technische Isononansäure (Isomerengemisch einer Reinheit von 99,7 % mit 0,25 bis 0,3 % Hauptverunreinigungen; keine weiteren Angaben) hat in Studien gemäß der OECD-Richtlinien Nr. 404 und Nr. 405 ausgeprägte Reizeffekte an Haut und Auge des Kaninchens verursacht und ist als stark reizend an der Haut und mäßig reizend am Auge bewertet worden.

Die Prüfung von Isononansäure in einer 1-Generationenstudie nach den Richtlinien 67/548/EWG und 88/302/EWG an der CrI:CD[®]BR-VAF/Plus[®]-Ratte mit Applikation von bis zu 0,5 % im Futter hat keine Hinweise auf ein spezifisch reproduktionstoxisches Potenzial der Verbindung ergeben. Es ist weder ein substanzbedingter Effekt auf Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien noch auf das Paarungsverhalten, die Paarungseffizienz, den Trächtigkeitsverlauf oder die Entbindung festzustellen gewesen. Auch die makroskopische Begutachtung und die Gewichtsbestimmung der Geschlechtsorgane der Elterntiere haben keine auffälligen Befunde erbracht. Nachteilige Wirkungen auf die F₁-Tiere, wie Körpergewichtsretardierung in den beiden oberen Dosisgruppen sowie in der oberen Dosisgruppe auch verminderte Lebendgeburtenrate, reduzierte Überlebensindices und verlangsamte Entwicklung post partum, sind auf die Dosisgruppen beschränkt gewesen, in denen sich auch toxische Effekte bei den Elterntieren (Körpergewichtsretardierung, Lebergewichtserhöhung) gezeigt haben. Weder ä-

ßerlich noch bei der Sektion sind bei den mit Isononansäure behandelten F₁-Tieren substanzbedingte Missbildungen festgestellt worden. Der no observed adverse effect level (NOAEL) für die Elterntiere und die F₁-Tiere hat 0,12 % Isononansäure im Futter (ca. 66 bzw. 81 mg/kg Körpergewicht/Tag bezogen auf Futtermittelverbrauch und Körpergewicht der männlichen bzw. weiblichen Elterntiere kurz vor der Verpaarung) betragen.

In Prüfungen gemäß den OECD-Richtlinien Nr. 471 und Nr. 472 sowie der Richtlinie 79/831/EWG an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowie an Escherichia coli WP2uvrA ergeben sich weder mit noch ohne metabolische Aktivierung Hinweise auf gentoxische Eigenschaften von technischer Isononansäure (3,5,5-Trimethylhexansäure; keine Angaben zur Reinheit).

Aus den Erfahrungen beim Menschen liegen keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial von Isononansäure vor.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Isononansäure in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2003 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

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
Internet: www.bgchemie.de