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

BG Chemie
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Vergleichende Betrachtung der toxikologischen Wirkung fünf verschiedener Nitroxylole

4-Nitro-1,3-dimethylbenzol (CAS-Nr. 89-87-2)
2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (CAS-Nr. 81-20-9)
4-Nitro-1,2-dimethylbenzol (CAS-Nr. 99-51-4)
3-Nitro-1,2-dimethylbenzol (CAS-Nr. 83-41-0)
2-Nitro-1,4-dimethylbenzol (CAS-Nr. 89-58-7)

Ausgabe 04/94

Die untersuchten Nitroxylole haben eine geringe akute orale Toxizität. Die LD_{50}-Werte liegen um oder oberhalb von 2000 mg/kg Körpergewicht bis auf den LD_{50}-Wert bei 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol bei weiblichen Ratten (1690 mg/kg Körpergewicht). Das Vergiftungsbild ist bei allen Stoffen vergleichbar (herabgesetzte Bewegung, Atemdepression, Reflexe herabgesetzt, Benommenheit, Tränenfluss). Die Sektion der interkurrent und nach der Nachbeobachtungszeit getöteten Tiere ergibt keine substanzbedingten Organveränderungen. Über 2-Nitro-1,4-dimethylbenzol liegen keine Untersuchungsergebnisse vor.

Alle untersuchten Nitroxylole wirken gemäß Richtlinie 83/467/EWG an der Haut und an den Augen des Kaninchens nicht reizend. 2-Nitro-1,4-dimethylbenzol ist nicht untersucht worden.

Die Verabreichung von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol und 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol sowie 4-Nitro-1,2-dimethylbenzol und 3-Nitro-1,2-dimethylbenzol an Ratten über 5 Tage in Konzentrationen bis 5000 ppm im Futter erbringt bei dieser Dosis für alle Stoffe sehr ähnliche Ergebnisse. Es kommt nur in der hohen Dosis zu einer Reduktion des Körpergewichtes bei reduzierter Futteraufnahme sowie zu einer Erhöhung der relativen Lebergewichte. Die Sektion ergibt keine pathologischen Befunde.

In 28-Tage-Fütterungsversuchen, die nach der OECD-Richtlinie Nr. 407 durchgeführt worden sind, ist 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol und 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol in Konzentrationen von 0, 100, 600 und 3000 ppm (entsprechend 0, 10, 60 und 300 mg/kg Körpergewicht/Tag) dem Futter zugesetzt worden, 4-Nitro-1,2-dimethylbenzol in Konzentrationen von 0, 60, 300 und 1500 ppm (entsprechend 0, 6, 30 und 150 mg/kg Körpergewicht/Tag) und 3-Nitro-1,2-dimethylbenzol in Konzentrationen von 0, 100, 500 und 2500 ppm (entsprechend 0, 10, 50 und 250 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die bei allen 4 Stoffen und am deutlichsten bei 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol in den jeweils höchsten Dosen beobachteten Veränderungen im Blutbild (Hämoglobin-, Erythrozytenabfall) und der Leberfunktion (Leberenzymveränderungen sowie Verminderung des Gesamtproteins und Albumins) sind am Ende der Nachbeobachtungszeit (14 Tage) reversibel, ebenso wie die am Ende der Versuche bei 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol und 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol erhöhten absoluten und relativen Organgewichte von Leber, Milz und Nebennieren. Die histopathologische Untersuchung der Organe erbringt keine substanzbedingten Veränderungen. Eindeutige Hinweise für ein typisches Zielorgan finden sich nicht. Der no effect level liegt für 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol und 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol bei 600 ppm (ca. 60 mg/kg Körpergewicht/Tag) sowie für 3-Nitro-1,2-dimethylbenzol bei 500 ppm (ca. 50 mg/kg Körpergewicht/Tag). Für 4-Nitro-1,2-dimethylbenzol wird er mit 1500 ppm (ca. 150 mg/kg Körpergewicht/Tag) angegeben.

Die Ergebnisse zur Gentoxizität der fünf Nitroxylole sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Im Salmonella/Mikrosomen-Test sind lediglich 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol am Stamm TA 100 mit und ohne metabolische Aktivierung und am Stamm TA 1535 ohne metabolische Aktivierung mutagen sowie 2-Nitro-1,4-dimethylbenzol am Stamm TA 100 mit metabolischer Aktivierung. In Säugetierzellen (HPRT-Test an V79-Zellen des chinesischen Hamsters ohne und mit metabolische Aktivierung) erzeugt 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol (einziges in diesem Testsystem untersuchtes Nitroxylol) keine Genmutationen. Im Chromosomenaberrationstest in vitro an V79-Zellen des chinesischen Hamsters sind 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol, 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol und 3-Nitro-1,2-dimethylbenzol in Gegenwart von S9-Mix klastogen, 4-Nitro-1,2-dimethylbenzol hingegen nicht. Ohne metabolische Aktivierung verursachen die 4 Verbindungen in diesem in vitro-Test keine Chromosomenaberrationen. In vivo am chinesischen Hamster wirkt 4-Nitro-

1,3-dimethylbenzol (einziges in diesem Testsystem untersuchtes Nitroxylol) nicht klastogen.

Die Nitroxylole zeigen also nach den vorliegenden Ergebnissen keine grundlegenden Unterschiede im toxischen Wirkungsprofil. Mit Ausnahme von 4-Nitro-1,2-dimethylbenzol gibt es bei allen Hinweise auf eine mutagene Wirkung, am deutlichsten bei 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol. Eine Struktur-/Wirkungsbeziehung zwischen den Nitroxylolen im Hinblick auf die mutagene Wirkung lässt sich nicht erkennen.

Tabelle 1. Ergebnisse der Gentoxizitätsuntersuchungen von fünf Nitroxylolen

Stoff		Salmonella/Mikrosomen-Test (Platteninkorporationstest)						HPRT V79-Zellen chinesischer Hamster	C in vitro V79-Zellen chinesischer Hamster	C in vivo chinesischer Hamster
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	TA 1538	E. coli			
4-Nitro-1,3-dimethylbenzol	+ S9	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	- S9	-	+	+	-	-	-	-	-	
2-Nitro-1,3-dimethylbenzol	+ S9	-	-	-	-	-	-	n.u.	+	n.u.
	- S9	-	-	-	-	-	-	n.u.	-	
4-Nitro-1,2-dimethylbenzol	+ S9	-	-	-	-	-	-	n.u.	-	n.u.
	- S9	-	-	-	-	-	-	n.u.	-	
3-Nitro-1,2-dimethylbenzol	+ S9	-	-	-	-	-	-	n.u.	+	n.u.
	- S9	-	-	-	-	-	-	n.u.	-	
2-Nitro-1,4-dimethylbenzol	+ S9	-	+	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
	- S9	-	-	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	

C Chromosomenaberrationstest
+ S9 mit Metabolisierungssystem (S9-Mix)
- S9 ohne Metabolisierungssystem (S9-Mix)
+ mutagen
- nicht mutagen
n.u. nicht untersucht

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