

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Chlorameisensäuremethylester

Nr. 36

Ausgabe 02/05 (ersetzt Ausgabe 03/88 in Band 1)

Neben Chlorameisensäuremethylester (Nr. 36) existieren noch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu den Chlorameisensäureestern Chlorameisensäureethylester (Nr. 77), Chlorameisensäurepropylester (Nr. 159) und Chlorameisensäurebutylester (Nr. 160), die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Chlorameisensäuremethylester
1.2	IUPAC-Name	Chlorameisensäuremethylester
1.3	CAS-Nr.	79-22-1
1.4	EINECS-Nr.	201-187-3

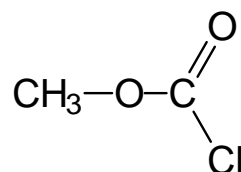
2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Carbonochloridic acid, methyl ester
Carbonochloridsäuremethylester
Chlorkohlensäuremethylester
Chlorocarbonic acid methyl ester
Chloroformic acid methyl ester
Formic acid, chloro-, methyl ester
MCF
Methoxycarbonyl chloride
Methyl carbonochloridate
Methylchlorameisensäureester
Methylchlorcarbonat

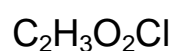
Methylchlorformiat
Methylchlorkohlensäureester
Methylchlormethanat
Methyl chlorocarbonate
Methyl chloroformate

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	94,50
4.2	Schmelzpunkt, °C	- 61
4.3	Siedepunkt, °C	70,5 71 (bei 1013 hPa) 71,4 71,4 (bei 1013 hPa) 71 - 72
4.4	Dampfdruck, hPa	137 (bei 20 °C) 500 (bei 50 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,23 (bei 15 °C) 1,237 (bei 15 °C) ca. 1,22 (bei 20 °C) 1,223 (bei 20 °C) 1,2231 (bei 20 °C) 1,228 (bei 20 °C) 1,2298 (bei 20 °C) ca. 1,23 (bei 20 °C) 1,250 (bei 20 °C)

4.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich (Zersetzung durch Hydrolyse) gering (langsame Hydrolyse) ca. 5 g/l (bei 20 °C) Hydrolyse zu Methanol, Salzsäure und Kohlendioxid mit $t_{1/2}$ von ca. 15 Minuten Hydrolysekonstante: $14,1 \times 10^{-4}$ (bei 35 °C); $5,6 \times 10^{-4}$ (bei 25 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit bzw. löslich in Methanol, Ethanol, Ethylether, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff mischbar mit fast allen gebräuchlichen aprotischen Lösemitteln
4.8	Löslichkeit in Fett	löslich
4.9	pH-Wert	< 7
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 3,92 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,255 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Aus Phosgen und wasserfreiem Methanol.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Vielseitiges Zwischenprodukt zur Herstellung von z. B. Farbstoffkomponenten, Peroxid-Verbindungen, Herbiziden, Insektiziden sowie Pharmazeutika. Lösemittel in der Fotoindustrie.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Chlorameisensäuremethylester ist bei oraler Aufnahme giftig (LD₅₀ Ratte oral 40 bis 313 mg/kg Körpergewicht). Bei inhalativer Aufnahme wirkt Chlorameisensäuremethylester sehr giftig. Als LC₅₀-Werte für die Ratte bei einer 4-stündigen Exposition sind Konzentrationen von ca. 60, ca. 200 bzw. ca. 208 und 450 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ und bei einer 1-stündigen Exposition von ca. 345 bis ca. 480 mg/m³ ermittelt worden. Für die Maus ist eine LC₅₀ von 185 mg/m³ bei 2-stündiger Exposition berichtet worden. Besonders augenfällig hat sich die hohe akute inhalative Toxizität von Chlorameisensäuremethylester, die durch die stark ätzende Wirkung in Verbindung mit der hohen Flüchtigkeit des Stoffes bedingt ist, in Inhalations-Risiko-Testen gezeigt, in denen bereits die nur 3-minütige Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampf-atmosphäre zum Tod aller bzw. der Mehrzahl der eingesetzten Ratten geführt hat. Bei dermalen Applikation wirkt Chlorameisensäuremethylester systemisch gesundheitsschädlich bis wenig giftig (LD₅₀ Kaninchen dermal 7120 bzw. > 3038 mg/kg Körpergewicht, Ratte dermal 894 bzw. ca. 1230 mg/kg Körpergewicht und Maus dermal 1750 bzw. 2200 mg/kg Körpergewicht), führt aber im Applikationsbereich zu lederartigen Nekrosen. Dyspnoe, Apathie, Taumeln, Zittern, anormale Lage, struppiges Fell, Speichelfluss sowie schlechter Allgemeinzustand sind als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben worden. Bei inhalativer Exposition wird die Symptomatik mit u. a. Schleimhautreizungen, geschlossenen Augen, rötlicher Augen- und Nasensekretion, Verkrustungen an Augen und Nasen, Fluchtverhalten und ausgeprägten Atemstörungen durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt. Daneben treten auch bei inhalativer Applikation allgemeine Symptome einer starken Intoxikation, in etwa wie bei der oralen Applikation, auf. Auch bei den Sektionsbefunden sind insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt worden: nach inhalativer Aufnahme in den Lungen u. a. Hämorrhagien, Emphysem sowie Ödem mit stark erhöhten Lungengewichten und Hydrothorax, nach oraler Aufnahme Blut im Magen, verschorfende hämorrhagische Ätzgastritis und diffus gerötete Magen- und Darmschleimhaut und nach intraperitonealer Applikation intraabdominale Verklebungen. Weiterhin sind bei den Sektionen häufig eine akute Dilatation und Stauungshyperämie des Herzens und in wenigen Studien Leberveränderungen festgestellt worden. Histologische Untersuchungen nach inhalativer

Intoxikation haben starke Degenerationen des nasalen und des trachealen Schleimhautepithels, alveoläre Hämorrhagien, Erosionen des bronchialen und des bronchiolären Schleimhautepithels und Permeabilitätssteigerungen im Bereich der Alveolarsepten gezeigt. Diese histopathologischen Veränderungen sind bei nicht verendeten Tieren, die gegenüber Chlorameisensäuremethylester-Konzentrationen im Bereich der LC_{50} exponiert worden waren, binnen 9 bzw. 10 Tagen überwiegend reversibel gewesen.

Die toxische Wirkung von Chlorameisensäuremethylester nach wiederholter inhalativer Ganzkörperexposition gegenüber Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 0,4, 2, 4 oder 8 ppm (ca. 0 (Kontrolle), 1,6, 7,8, 15,7 oder 31 mg/m^3) ist ausführlich in einer subchronischen Inhalationsstudie mit Zwischensektionen nach 0,5, 2 und 4 Wochen (insgesamt 3, 10, 20 bzw. 63 Expositionen) an der Wistar-Ratte untersucht worden. Die Inhalation von Chlorameisensäuremethylester induziert ausgeprägte Schädigungen im gesamten Respirationstrakt. Geschädigt werden besonders das respiratorische Flimmerepithel und das Übergangsepithel der Nase sowie das Flimmerepithel der Epiglottisbasis und der Bronchiolen. Weniger intensiv ausgeprägt sind die histopathologischen Veränderungen des Plattenepithels und des kubischen Epithels des Larynx und des respiratorischen Flimmerepithels der Trachea. Das olfaktorische Epithel bleibt ohne Befund. Die Epithelien werden vorwiegend hyperplastisch verdickt und plattenepithel-metaplastisch verändert und mit zunehmender Expositionshäufigkeit zum Teil auch keratinisiert. Die Schleimproduktion ist anfänglich stark erhöht; die Schleim produzierenden Goblet-Zellen werden hypertrophisch, werden mit zunehmender Expositionshäufigkeit aber durch das dann dominierende Plattenepithel verdrängt. Im Bereich der Nasenhöhle und des Larynx entwickelt sich eine purulente Entzündung, im Bereich der Alveolen und peribronchial eine ausgeprägte granulomatöse Entzündung. In den tiefen Lungenbereichen kommt es zum Schwund der eine Schutzfunktion ausübenden Clara-Zellen. Infolge der Entzündung der tiefen Atemwege erhöht sich das absolute und das relative Lungengewicht. Die lokale Manifestation der Schädigungen und ihre Intensität sind stärker von der Höhe der applizierten Einzelkonzentration als von der Häufigkeit der Expositionen, also der kumulativen Dosis, abhängig. Konzentrationen von 4 und von 8 ppm (ca. 15,7 bzw. 31 mg/m^3) verursachen bereits nach 3-maliger Exposition histopathologische Veränderungen im gesamten Atemtrakt, während 2 ppm (ca. 7,8 mg/m^3) selbst nach 63 Expositionen ausschließlich Schädigungen in

der Nasenhöhle und im Larynx induzieren. Dies weist auf eine effektive Elimination der Testsubstanz aus der Atemluft im oberen Respirationstrakt bis zu einer Konzentration von ca. 2 ppm hin. Neben den beschriebenen histopathologischen Veränderungen kommt es bei den ≥ 24 -mal gegenüber 8 ppm exponierten Tieren zu einzelnen Todesfällen und bei den gegenüber ≥ 4 ppm exponierten Tieren zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung. Die Konzentration von 8 ppm induziert klinische Symptome, die auf eine substanzbedingte irritative Atemwegsreizung hindeuten; es sind Schnauzenwischen, Niesen, Verkrustungen an den Nasen und bei den später verendeten Tieren veränderte Atemmuster und eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens beobachtet worden. Substanzbedingte makroskopische Veränderungen sind auf die subchronisch gegenüber 8 ppm exponierten Tiere beschränkt gewesen, die fokale rote Verfärbungen der Lungen aufgewiesen haben. Die Ergebnisse der Messungen der DNA-Replikation in der Nasenhöhle und im Larynx haben im Wesentlichen die histopathologischen Veränderungen widerspiegelt. Bei der Befundung minimaler Schädigungen ist jedoch die histologische Untersuchung sensibler als die Messung der DNA-Replikation gewesen. Behandlungsbedingte toxi-kologische Veränderungen anderer Organe, außer am Respirationstrakt, sind nicht beobachtet worden. Unabhängig von der Applikationshäufigkeit hat für die 3-, die 10-, die 20- und die 65-malige Exposition die no observed adverse effect concentration (NOAEC) 0,4 ppm (ca. 1,6 mg/m³) betragen.

Weitestgehend im Einklang mit dem oben geschilderten Ergebnis der subchronischen Inhalationsstudie an der Wistar-Ratte mit Zwischensektionen nach 3, 10 bzw. 20 Expositionen stehen die Befunde einer an der Sprague-Dawley-Ratte durchgeführten 28-Tage-Inhalationsstudie, deren no observed effect concentration (NOEC) bei 1,5 mg Chlorameisensäuremethylester/m³ (ca. 0,4 ppm) gelegen hat. Nach Exposition gegenüber der nächst höheren geprüften Konzentration von 4 mg/m³ (ca. 1 ppm) wurde noch bei 1/10 Tieren eine minimale lokal begrenzte Plattenepithelmetaplasie des laryngealen Epithels befundet, die aber auch bei 1/10 der Kontrolltiere festgestellt worden ist. Betrachtet man die Mortalitätsdaten der beiden Studien, fällt ein steiler Anstieg der Mortalität mit steigender Konzentration auf. Während in der subchronischen Studie mit Satellitengruppen die Exposition gegenüber 8 ppm über ≥ 4 Wochen nur zum Tod von 4/40 (10 %) Tieren geführt hat, sind nach Exposition gegenüber ca. 9 ppm (35 mg/m³) in der subakuten Studie in der 4. Versuchswoche bereits 3/10 (30 %) Tiere verendet.

An der Haut und an den Augen von Kaninchen wirkt Chlorameisensäuremethylester ätzend. Eine nur 1-minütige Applikation führt an der Haut bereits zu starken Nekrosen.

Im als Präinkubationstest oder Standard-Platten-Inkorporationstest durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1538 zeigt sich weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ein mutagenes Potenzial von Chlorameisensäuremethylester. Im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des chinesischen Hamsters hat Chlorameisensäuremethylester nach metabolischer Aktivierung mit S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber Chromosomenschäden induziert. Ohne metabolische Aktivierung ist die Aberrationsrate der mit Chlorameisensäuremethylester behandelten Zellen nicht erhöht gewesen.

Beim Menschen kommt es nach inhalativer Chlorameisensäuremethylester-Vergiftung zu starken Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der Augen und des Respirationstraktes. Abhängig von der Konzentration kann sich, häufig nach einem symptomfreien Intervall, ähnlich wie bei einer Phosgen-Vergiftung, ein Lungenödem entwickeln, das unter Umständen tödlich verlaufen kann.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat auf Anregung der BG Chemie für Chlorameisensäuremethylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf 0,2 ml/m³ (ppm, entsprechend 0,78 mg/m³) festgesetzt. Außerdem hat die MAK-Kommission Chlorameisensäuremethylester in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 23 (obstruktive Atemwegserkrankungen)

der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Bei einer akuten Vergiftung sollten diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen wie nach Phosgen-Inhalation ergriffen werden (siehe auch Merkblatt M 015 „Phosgen“ der BG Chemie).

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