

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 02/05

(redaktionell überarbeitet 05/06)

Chlorameisen- säurebutyl- ester

Nr. 160

CAS-Nr. 592-34-7



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

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

Chlorameisensäurebutylester

Chloroformic acid butyl ester

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

1 Zusammenfassung und Bewertung

Chlorameisensäurebutylester ist bei akuter oraler Aufnahme gering toxisch (LD_{50} Ratte oral für den in Öl formulierten Stoff: 2610 mg/kg Körpergewicht). Die Verwendung von wässrigen Formulierungen des Stoffes zur Bestimmung der LD_{50} hat niedrigere orale LD_{50} -Werte für die Ratte von ca. 1325 und ca. 2120 mg/kg Körpergewicht ergeben. Deutlich giftig ist Chlorameisensäurebutylester bei akuter inhalativer Aufnahme; es sind nach einer 1-stündigen Exposition gegenüber 200 ppm (ca. 1134 mg/m³) 4/10 Ratten und in Inhalations-Risiko-Testen nach einer 3- bzw. 10-minütigen Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampfphase alle eingesetzten Ratten verendet. Dyspnoe, Apathie, anormale Lage, Taumeln, spastischer Gang, struppiges Fell, Diarrhö, Zyanose und schlechter Allgemeinzustand sind als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben worden. Bei inhalativer Exposition wird die Symptomatik mit starken Schleimhautreizungen, Schnappatmung und Atemnot durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt. Auch bei den Sektionsbefunden sind insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt worden: nach inhalativer Aufnahme erhebliche Blutfülle, Emphysem und Ödem der Lungen mit Hydrothorax und nach oraler Aufnahme letaler Dosen weiße Darmschleimhaut (Nekrosen) sowie blutige Verschorfungen im Drüsen- und im Vormagen (Ätzgastritis). Des Weiteren sind als Sektionsbefunde nach oraler Aufnahme letaler Dosen noch akute Dilatation der Herzvorhöfe und akute Stauungshyperämie des Herzens befundet worden. Nach oraler Aufnahme subletaler Dosen > 681 mg/kg Körpergewicht sind die Vormägen der Ratten verhärtet und verdickt gewesen, haben einzelne Ausstülpungen aufgewiesen und die Vormagenschleimhaut ist krustig abziehbar gewesen.

Die toxische Wirkung von Chlorameisensäurebutylester (Reinheit 98,9 %) bei subakuter inhalativer Aufnahme ist in einer Inhalationsstudie, die den Anforderungen der OECD-Richtlinie Nr. 412 genügt, an Sprague-Dawley-Ratten untersucht worden. In der 5-Tage-Konzentrationsfindungsstudie zu dieser Studie haben alle Tiere die täglich 6-stündige Ganzkörperexposition gegenüber nominal 0 (Kontrolle), 15, 50 bzw. 150 mg Chlorameisensäurebutylester/m³ (analytisch 0 (Kontrolle), 16, 55 bzw. 158 mg/m³) überlebt. Die Ratten der beiden oberen Konzentrationsgruppen haben an klinischen Symptomen konzentrationsabhängig Niesen, Schnauzenwischen, geschlossene oder halbgeschlossene Augen, beschleunigte Atmung, Lecken der Schnauzeninnenseiten sowie zwischen den Expositionen Schniefen und geräuschvolle Respiration und die der oberen Konzentrationsgruppe außerdem noch Bauchlage, fehlende Reaktionen auf akustische Reize und nach der ersten Exposition Hypoaktivität gezeigt. Die männlichen Tiere der oberen Konzentrationsgruppe haben während der gesamten Versuchszeit an Körpergewicht verloren und die Weibchen dieser Konzentrationsgruppe haben nach einem anfänglichen Körpergewichtsverlust eine stark retardierte Körpergewichtsentwicklung aufgewiesen. Auch in der mittleren Konzentrationsgruppe ist die Körpergewichtsentwicklung retardiert gewesen. Der Futterverbrauch ist konzentrationsabhängig in allen Konzentrationsgruppen vermindert gewesen. Nach anfänglicher Reduzierung haben die Tiere der oberen Konzentrationsgruppe zu Versuchsende einen erhöhten Wasserverbrauch gehabt. Die Lungengewichte sind bei beiden Geschlechtern der oberen Konzentrationsgruppe und den weiblichen Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe erhöht gewesen und die Lungen der Tiere der oberen Konzentrationsgruppe und eines Männchens der mittleren Konzentrationsgruppe sind nach Öffnung der Brusthöhle nicht kollabiert. In der 28-Tage-Studie haben alle Tiere die Ganzkörperexposition gegenüber Zielkonzentrationen von 0 (Kontrolle), 3, 15 bzw. 30 mg Chlorameisensäurebutylester/m³ (analytisch 0 (Kontrolle), 2,8, 10,0 bzw. 28,2 mg/m³) überlebt. Als einziges klinisches Symptom ist in der oberen Konzentrationsgruppe Piloarrektion aufgetreten. Toxikologisch relevante Befunde im Vergleich zur Kontrolle sind ausschließlich in der oberen Konzentrationsgruppe festgestellt worden. Die Lungengewichte sind erhöht gewesen, wobei dieser Befund nur bei den Männchen signifikant gewesen ist, und bei der histologischen Befundung der Lungen sind pathologische Veränderungen der Carina tracheae in Form einer minimalen fokalen epithelialen Hyperplasie bei 1/5 Männchen und 3/5 Weibchen sowie einer minimalen fokalen Anhäu-

fung epithelialer Zellen bei weiteren 3/5 Männchen dieser Konzentrationsgruppe festgestellt worden. Die Konzentration von 10 mg Chlorameisensäurebutylester/m³ ist in dieser 28-Tage-Inhalationsstudie für beide Geschlechter der no observed adverse effect level (NOAEL) gewesen.

An der Haut und an den Augen von Kaninchen wirkt Chlorameisensäurebutylester stark reizend und ätzend. Eine 5-minütige Applikation führt an der Haut bereits zu leichten Nekrosen.

Im als Präinkubationstest durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 zeigt sich weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ein mutagenes Potenzial von Chlorameisensäurebutylester. Ohne metabolische Aktivierung wirkt Chlorameisensäurebutylester im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des chinesischen Hamsters nicht klastogen. Eine nicht reproduzierbare erhöhte Aberrationsrate in der obersten mit metabolischer Aktivierung geprüften Konzentration ist als Folge der stark zytotoxischen Wirkung dieser Konzentration auf das genetische Material der Zellen und nicht als Ausdruck eines genotoxischen Potenzials der Verbindung an sich gewertet worden. Chlorameisensäurebutylester-Konzentrationen, die die Zellüberlebensraten um mehr als 50 %, aber nicht auf Werte unter 30 % reduziert haben, haben mit metabolischer Aktivierung keine Chromosomenaberrationen induziert.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat auf Anregung der BG Chemie für Chlorameisensäurebutylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf 0,2 ml/m³ (ppm, entsprechend 1,1 mg/m³) festgesetzt. Außerdem hat die MAK-Kommission Chlorameisensäurebutylester in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt.

2 Stoffname

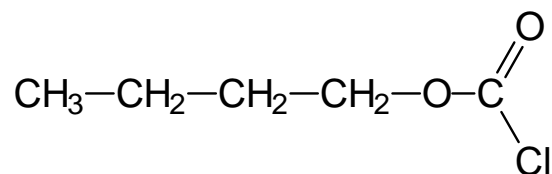
2.1	Gebrauchsname	Chlorameisensäurebutylester
2.2	IUPAC-Name	Chlorameisensäure-n-butylester
2.3	CAS-Nr.	592-34-7
2.4	EINECS-Nr.	209-750-5

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Butoxycarbonyl chloride
Butylchlorformiat
n-Butylchlorformiat
n-Butylchlorkohlensäureester
Butyl chlorocarbonate
Butyl chloroformate
n-Butyl chloroformate
Carbonochloridic acid, butyl ester
Chloroformic acid butyl ester
Chloroformic acid n-butylester
Formic acid, chloro-, butyl ester

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	136,58	
5.2	Schmelzpunkt, °C	< - 70	(BASF, 1999)

5.3	Siedepunkt, °C	35 (bei 17 hPa) 44 (bei 26,7 hPa) 77,6 (bei 133 hPa) 138 138 - 144,5 (bei 1013 hPa) 142 (bei 1013 hPa)	(Böhm, 2001) (Damle, 1992) (Damle, 1992) (Bayer, 2001) (BASF, 1991) (Böhm, 2001; Lide und Frederikse, 1997)
5.4	Dampfdruck, hPa	7 (bei 20 °C) ca. 15 (bei 20 °C) 36 (bei 50 °C) ca. 53 (bei 50 °C) ca. 64 (bei 55 °C)	(BASF, 1999) (Bayer, 2001) (BASF, 1991) (Bayer, 2001) (Bayer, 2001)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,0513 (bei 20 °C) ca. 1,053 (bei 20 °C) 1,0585 (bei 20 °C) 1,06 (bei 20 °C) 1,074 (bei 25 °C)	(Böhm, 2001) (Bayer, 2001) (Damle, 1992) (BASF, 1999) (Lide und Frederikse, 1997)
5.6	Löslichkeit in Wasser	nicht mischbar, Hydrolyse unlöslich, Hydrolyse schwer löslich, langsame Hydrolyse zu 1-Butanol, Salzsäure und Kohlensäure	(Bayer, 2001) (Damle, 1992) (BASF, 1991)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit Ether, löslich in Aceton, schwach löslich in Tetrachlorkohlenstoff löslich in Ethanol	(Lide und Frederikse, 1997) (BASF, 1988 b)
5.8	Löslichkeit in Fett	sauer	(BASF, 1999; Bayer, 2001)
5.9	pH-Wert	keine Information vorhanden	
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,67 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,18 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Phosgen und wasserfreiem n-Butanol (Böhm, 2001; Damle, 1992).

6.2 Verwendung

Vielseitiges Zwischenprodukt für die chemische Industrie, insbesondere zur Herstellung von Peroxydicarbonaten und Pflanzenschutzmitteln (BASF, 1988 a; Böhm, 2001; Damle, 1992).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von Chlorameisensäurebutylester nach oraler, inhalativer und intraperitonealer Applikation sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäurebutylester						
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte	oral	ca. 1325 (1250 mm ³), als 10-prozentige wässrige Emulsion mit Tragant appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Apathie; Sektion: Verätzungen des Magen-Darm-Traktes, adhäsiv-phlogistische Prozesse der Magenwand	14 Tage	BASF, 1970
Ratte	oral	ca. 2120 (2000 mm ³), als 20-prozentige wässrige Emulsion mit Tragant appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Apathie; Sektion: Verätzungen des Magen-Darm-Traktes, adhäsiv-phlogistische Prozesse der Magenwand	14 Tage	BASF, 1970

Tabelle 1. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Chlorameisensäurebutylester

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtung	Literatur
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	2610, als bis zu 63,2-prozentige Formulierungen in Olivenöl appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; ≥ 1000 mg/kg Körpergewicht: Dyspnoe, Apathie, anormale Lage, Taumeln, spastischer Gang, struppiges Fell, Diarrhö, Zyanose und schlechter Allgemeinzustand; Sektion der ab einer Dosierung von 2150 mg/kg Körpergewicht verendeten Tiere: akute Dilatation der Vorhöfe und akute Stauungshyperämie des Herzens, akute Blähung der Lungen, blutige Verschorfung im Drüsen- und im Vormagen (Ätzgastritis) und weiße Darmschleimhaut (Nekrosen); Sektion bei Versuchsende bis zur Dosierung von ≤ 681 mg/kg Körpergewicht ohne Befund, in höheren Dosierungen Vormagen verhärtet und verdickt mit einzelnen Ausstülpungen und Vormagenschleimhaut krustig abziehbar	14 Tage	BASF, 1980
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Dampfatsphäre, 3 Minuten	k.A.	Mortalität: 12/12; heftiges Fluchtverhalten, starke Schleimhautreizungen, Schnappatmung; Sektion: erhebliche Blutfülle und Ödeme der Lungen mit Hydrothorax	k.A.	BASF, 1970
Ratte	inhalativ	bei 20 °C angereicherte bzw. gesättigte Dampfatsphäre, 10 Minuten	k.A.	Mortalität: 6/6; heftiges Fluchtverhalten, starke Schleimhautreizungen, Schnappatmung; Sektion: erhebliche Blutfülle und Ödeme der Lungen mit Hydrothorax	k.A.	BASF, 1970
Ratte	inhalativ	ca. 1134 (200 ppm), eine Stunde	k.A.	Mortalität: 4/10; Atemnot; Sektion: Lungenemphysem	k.A.	BASF, 1970
Maus	intraperitoneal	ca. 13 (12,5 mm ³), als 0,5-prozentige wässrige Emulsion mit Tragant appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Zittern, Bauchlage; Sektion: Adhäsionen im Bauchraum	14 Tage	BASF, 1970
Maus	intraperitoneal	ca. 53 (50 mm ³), als 0,1-prozentige wässrige Emulsion mit Tragant appliziert	k.A.	LD ₅₀ ; Dyspnoe, Zittern, Bauchlage; Sektion: Adhäsionen im Bauchraum	14 Tage	BASF, 1970
¹ soweit angegeben k.A. keine Angaben						

Ende Tabelle 1

Bei oraler Applikation erwies sich Chlorameisensäurebutylester mit einem an der Ratte ermittelten LD₅₀-Wert von 2610 mg/kg Körpergewicht für den in Olivenöl formulierten Stoff als gering toxisch (BASF, 1980). Bei inhalativer Aufnahme war Chlorameisensäurebutylester deutlich giftig. Es verendeten nach einer 1-stündigen Exposition gegenüber 200 ppm (ca. 1134 mg/m³) 4/10 Ratten und in Inhalations-Risiko-Testen nach einer 3- bzw. 10-minütigen Exposition gegenüber einer bei 20 °C angereicherten bzw. gesättigten Dampfatosphäre alle eingesetzten Ratten (BASF, 1970). Dyspnoe, Apathie, anormale Lage, Taumeln, spastischer Gang, struppiges Fell, Diarrhö, Zyanose und schlechter Allgemeinzustand wurden als Vergiftungssymptome nach oraler Aufnahme beschrieben (BASF, 1970, 1980). Bei inhalativer Aufnahme war die Symptomatik mit starken Schleimhautreizungen, Schnappatmung und Atemnot durch die Ätzwirkung der Verbindung bestimmt (BASF, 1970). Auch bei den Sektionsbefunden wurden insbesondere Veränderungen, die auf die ätzenden Eigenschaften der Verbindung zurückzuführen sind, festgestellt: nach inhalativer Aufnahme erhebliche Blutfülle, Emphysem und Ödem der Lungen mit Hydrothorax und nach oraler Aufnahme letaler Dosen weiße Darmschleimhaut (Nekrosen) sowie blutige Verschorfungen im Drüsen- und im Vormagen (Ätzgastritis). Des Weiteren wurden nach oraler Aufnahme letaler Dosen noch akute Dilatation der Herzvorhöfe und akute Stauungshyperämie des Herzens befundet. Nach oraler Aufnahme subletaler Dosen > 681 mg/kg Körpergewicht waren die Vormägen der Ratten verhärtet und verdickt, wiesen einzelne Ausstülpungen auf und die Vormagenschleimhaut war krustig abziehbar (BASF, 1970, 1980).

Chlorameisensäurebutylester hydrolysiert in wässriger Formulierung (siehe auch Kapitel 5.6). Daher sind die mit wässrigen Traganthemulsionen von Chlorameisensäurebutylester ermittelten oralen LD₅₀-Werte für die Ratte von ca. 1325 bzw. 2120 mg/kg Körpergewicht und intraperitonealen LD₅₀-Werte für die Maus von 13 bzw. 53 mg/kg Körpergewicht (BASF, 1970) zur Beurteilung der akuten Toxizität der Verbindung nur bedingt geeignet, da nicht auszuschließen ist, dass die Testsubstanz in den Formulierungen in zum Teil hydrolysiertes Form vorlag.

Subakute Toxizität

Zur toxischen Wirkung von Chlorameisensäurebutylester (Reinheit 98,9 %) bei subakuter Aufnahme wurde eine Inhalationsstudie, die den Anforderun-

gen der OECD-Richtlinie Nr. 412 genügt, an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Die Konzentrationen dieser 28-Tage-Studie wurden anhand einer vorab durchgeführten Konzentrationsfindungsstudie festgelegt, in der je 5 Männchen und je 5 Weibchen gegenüber 0 (Kontrolle), 15, 50 bzw. 150 mg Chlorameisensäurebutylester/m³ 6 Stunden/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen ganzkörperexponiert worden waren. Die analytisch gemessenen Konzentrationen betragen 0 (Kontrolle), 16, 55 bzw. 158 mg/m³. Es verendete kein Tier. An klinischen Symptomen zeigten die Tiere der mittleren und der oberen Konzentrationsgruppe konzentrationsabhängig Niesen, Schnauzenwischen, geschlossene oder halbgeschlossene Augen, beschleunigte Atmung, Lecken der Schnauzeninnenseiten und zwischen den Expositionen Schniefen und geräuschvolle Respiration. Ferner zeigten die Tiere der oberen Konzentrationsgruppe Bauchlage, fehlende Reaktionen auf akustische Reize und nach der ersten Exposition Hypoaktivität. Die männlichen Tiere der oberen Konzentrationsgruppe verloren während der gesamten Versuchszeit an Körpergewicht und die Weibchen dieser Konzentrationsgruppe wiesen nach einem anfänglichen Körpergewichtsverlust eine stark retardierte Körpergewichtsentwicklung auf. Auch die männlichen und die weiblichen Tiere der mittleren Konzentrationsgruppe hatten eine retardierte Körpergewichtsentwicklung. Der Futterverbrauch war konzentrationsabhängig in allen Konzentrationsgruppen reduziert. Nach anfänglicher Reduzierung war der Wasserverbrauch der oberen Konzentrationsgruppe zu Versuchsende erhöht. Bei beiden Geschlechtern der oberen Konzentrationsgruppe und den weiblichen Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe waren die Lungengewichte erhöht. Die Lungen der Tiere der oberen Konzentrationsgruppe und eines Männchens der mittleren Konzentrationsgruppe kollabierten nach Öffnung der Brusthöhle nicht (HRC, 1990).

In der anschließenden 28-Tage-Studie wurden je 5 männliche und je 5 weibliche Tiere mit einem mittleren Ausgangsgewicht von 155,4 bzw. 130,9 g über 4 Wochen an 5 Tagen/Woche, 6 Stunden/Tag gegenüber Zielkonzentrationen von 0 (Kontrolle), 3, 15 bzw. 30 mg Chlorameisensäurebutylester/m³ ganzkörperexponiert. Die analytisch ermittelten Konzentrationen betragen 0 (Kontrolle), 2,8, 10,0 bzw. 28,2 mg/m³. Auch in dieser Studie starb kein Tier. Als einziges klinisches Symptom der gegenüber Chlorameisensäurebutylester exponierten Tiere wurde Piloarrektion während der Exposition in der höchsten Konzentrationsgruppe festgestellt. Gegenüber der Kontrolle minimale und konzentrationsunabhängige Abweichungen in der

Körpergewichtsentwicklung, dem Futterverbrauch, den befundeten hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern der mit Chlorameisensäurebutylester behandelten Tiere bewerteten die Autoren als toxikologisch nicht relevant. In allen Konzentrationsgruppen war die makroskopische Befundung unauffällig. Nur bei den Männchen waren die Lungengewichte in der oberen Konzentrationsgruppe signifikant erhöht. Die histologische Befundung der Lungen ergab in der oberen Konzentrationsgruppe pathologische Veränderungen der Carina tracheae in Form einer minimalen fokalen epithelialen Hyperplasie bei 1/5 Männchen und 3/5 Weibchen sowie einer minimalen fokalen Anhäufung epithelialer Zellen bei weiteren 3/5 Männchen dieser Konzentrationsgruppe. Der no observed adverse effect level (NOAEL) betrug für beide Geschlechter 10 mg Chlorameisensäurebutylester/m³ (HRC, 1990).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die akute Hautreizwirkung von unverdünntem Chlorameisensäurebutylester (keine Angabe zur Reinheit) wurde an Kaninchen geprüft. Der Stoff wurde auf die Rückenhaut für 1, 5 bzw. 15 Minuten sowie für 20 Stunden und auf die Ohrhaut für 20 Stunden appliziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 8 Tage. Wie in der unten stehenden Tabelle 2 dargestellt, zeigte sich an der behandelten Haut in Abhängigkeit der Applikationsdauer eine starke Reiz- und Ätzwirkung von Chlorameisensäurebutylester. Nekrosen traten bei einer Applikationsdauer von ≥ 5 Minuten auf (BASF, 1970).

Tabelle 2. Reizwirkung von Chlorameisensäurebutylester an der Kaninchenhaut in Abhängigkeit von der Applikationsdauer (nach BASF, 1970)			
Applikationsort	Einwirkzeit	Befund nach 24 Stunden	Befund nach 8 Tagen
Rücken	1 Minute	starke übergreifende Rötung	starke Rötung, starke Schuppung
Rücken	5 Minuten	starke übergreifende Rötung, leichtes Ödem	leichte Nekrose, leichte Rötung
Rücken	15 Minuten	starke übergreifende Rötung, leichtes Ödem	leichte Nekrose, starke Rötung
Rücken	20 Stunden	starke übergreifende Rötung, starkes Ödem	starke Nekrose, starke Rötung
Ohr	20 Stunden	leichte Nekrose, starke Rötung, starkes Ödem	sehr starke Nekrose

Chlorameisensäurebutylester zeigte in einer Prüfung am Kaninchen eine ätzende Wirkung am Auge. Eine Stunde nach der Applikation von 50 μ l

Chlorameisensäurebutylester (keine Angabe zur Reinheit) in das Kaninchenauge wurden eine starke Rötung, ein sehr starkes Ödem sowie eine starke Trübung des Auges und 24 Stunden nach der Applikation ein starkes Ödem und Blutungen sowie weiterhin eine starke Trübung befundet. Nach 8 Tagen hatte sich die ätzende Wirkung weiter manifestiert; es wurden leichte Rötung, starke Trübung, Staphylo, eingewachsene Gefäße und Narben an den Lidern festgestellt. Die als Negativkontrolle mit Natriumchlorid behandelten Tiere waren zu allen Untersuchungszeitpunkten ohne Befund (BASF, 1970).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Im Salmonella/Mikrosomen-Test gemäß OECD-Richtlinie Nr. 471 wirkte Chlorameisensäurebutylester (Reinheit > 99 %) weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierten Rattenlebern) mutagen. In der als Präinkubationstest durchgeführten Prüfung wurden die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100 sowie TA 1537 mit 0,0005 bis 0,5 µl Chlorameisensäurebutylester/Platte und der Salmonella typhimurium-Stamm TA 1535 mit 0,0005 bis 5,0 µl Chlorameisensäurebutylester/Platte inkubiert. Als Formulierungsmittel wurde Ethanol verwendet. Bei Zusatz von S9-Mix wirkten Konzentrationen von > 0,2 µl/Platte und ohne metabolische Aktivierung bereits Konzentrationen von > 0,005 µl/Platte bakteriotoxisch. Die Inkubation der Salmonella typhimurium-Stämme mit Chlorameisensäurebutylester führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Revertanzahlen. Die Prüfungen mit den Positivkontrollen 2-Aminoanthracen, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin, 4-Nitro-o-phenylendiamin,

9-Aminoacridinchlorid Monohydrat und Dimethylcarbamylochlorid ergaben die erwarteten Ergebnisse (BASF, 1988 b).

Die chromosomenschädigende Wirkung von Chlorameisensäurebutylester (Reinheit 98,9 %) wurde in einem gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 473 durchgeführten Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des chinesischen Hamsters sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) geprüft. Die Zellen wurden mit Chlorameisensäurebutylester in Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 10 bzw. 50 (nur für das Fixierungsintervall von 18 Stunden), 100, 200, 300 bzw. 420 µg/ml 4 Stunden inkubiert und 7, 18 bzw. 28 Stunden nach Beginn der Inkubation fixiert. In einem vorab durchgeführten Toxizitätstest hatten 420 µg/ml die Fähigkeit der Koloniebildung, gemessen als „plating efficiency (PE)“-Wert, ohne S9-Mix auf 0 % und mit S9-Mix auf 10,4 % der Lösemittelkontrolle (Aceton) reduziert. Auch die Reduzierung der Mitose-Indices der mit 420 µg/ml sowohl mit S9-Mix (alle Fixierungsintervalle) als auch ohne S9-Mix (Fixierungsintervalle 7 und 28 Stunden) inkubierten Kulturen im eigentlichen Chromosomenaberrationstest zeigte die Zytotoxizität dieser Konzentration. Die Mitose-Indices der mit dieser Konzentration behandelten und nach 7 (± S9-Mix) bzw. 28 Stunden (nur - S9-Mix) fixierten Kulturen war mit Werten von 44,1, 22,6 bzw. 0,4 % der Lösemittelkontrolle so stark reduziert, dass diese Kulturen nicht weiter ausgewertet wurden. Pro Konzentration und Fixierungsintervall wurden 200 Metaphasen aus 2 Parallelkulturen hinsichtlich struktureller Chromosomenaberrationen befundet. Ohne metabolische Aktivierung waren die Aberrationsraten zu keinem Fixierungsintervall gegenüber den unbehandelten Kontrollen, den Lösemittelkontrollen bzw. den historischen Kontrollen erhöht. Mit metabolischer Aktivierung war in den mit 420 µg/ml behandelten und nach 28 Stunden fixierten Kulturen bei einem relativen Mitose-Index von 87,1 % und einem PE-Wert von 10,4 % die Aberrationsrate ohne Einbeziehung der Gaps mit 7,5 % gegenüber 1,5 % in der Lösemittelkontrolle signifikant erhöht. 2,5 % der Zellen wiesen Chromatid-Austausche auf (0 % in der Lösemittelkontrolle). Dieser positive Befund konnte in einem unabhängigen zweiten Test, in dem V79-Zellen unter Zugabe von S9-Mix mit 350 bzw. 420 µg/ml inkubiert, nach 28 Stunden fixiert und hinsichtlich struktureller Chromosomenaberrationen ausgewertet wurden, nicht reproduziert werden. Beide Konzentrationen wirkten zytotoxisch; die Mitose-Indices lagen bei 70,5 bzw. 69,1 % und die PE-Werte bei 6,8 bzw. 0 % der Lösemittelkontrolle. In kei-

nem der beiden Teste war die Inzidenz polyploider Metaphasen erhöht. Zusätzliche Untersuchungen zum zytotoxischen Potenzial („monolayer mass cultures“) wiesen eine starke konzentrationsabhängige zytotoxische Wirkung von Chlorameisensäurebutylester nach. Die Zellüberlebensraten 28 Stunden nach Beginn einer Inkubation mit 350, 380 bzw. 420 µg Chlorameisensäurebutylester/ml betragen gegenüber der Kontrolle ohne metabolische Aktivierung 84, 31 bzw. 27 % und mit metabolischer Aktivierung nur 26, 20 bzw. 15 %. Die Autoren diskutierten, dass die im ersten Experiment durch 420 µg Chlorameisensäurebutylester/ml erhöhte Aberrationsrate die Folge der stark zytotoxischen Wirkung dieser Konzentration auf das genetische Material der Zellen und nicht Ausdruck eines genotoxischen Potenzials der Testsubstanz an sich war. Chlorameisensäurebutylester-Konzentrationen, die die Zellüberlebensraten um mehr als 50 %, aber nicht auf Werte unter 30 % reduzierten, induzierten keine Chromosomenaberrationen. Ethylmethansulfonat (ohne S9-Mix) und Cyclophosphamid (mit S9-Mix) riefen als Positivkontrollen die erwarteten Chromosomenveränderungen hervor (CCR, 1990).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Keine Information vorhanden.

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat auf Anregung der BG Chemie für Chlorameisensäurebutylester einen MAK-Wert abgeleitet. Er wurde in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf 0,2 ml/m³ (ppm, entsprechend 1,1 mg/m³) festgesetzt. Außerdem hat die MAK-Kommission Chlorameisensäurebutylester in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt (DFG, 2004; Greim, 2003).

In Australien und Großbritannien wurde für Chlorameisensäurebutylester ein Luftgrenzwert von 5,6 mg/m³ festgelegt (BIA, 2004).

10 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; BG Chemie, 1997).

Literatur

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
n-Butylchlorkohlenensäureester - Gewerbetoxikologische Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XIX 352 (1970)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Prüfung der akuten oralen Toxizität von „n-Butylchlorformiat“ an der Ratte
unveröffentlichter Bericht (1980)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
14.06.1988 a

BASF AG, Department of Toxicology
Report on the study of chloroformic acid butylester (ZST test substance No.: 87/522) in
the Ames test (preincubation test with *Salmonella typhimurium*)
unveröffentlichter Bericht, Project No. 40M0522/874089 (1988 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG
AIDA-Grunddatensatz Carbonochloridic acid, butyl ester (9CI) (1991)

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG Butylchlorformiat (1999)

Bayer AG
Sicherheitsdatenblatt n-Butylchlorformiat (2001)

BIA (Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit)
Gefahrstoffliste 2004 - Gefahrstoffe am Arbeitsplatz
BIA-Report 1/2004, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (2004)

BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)
Merkblatt M 015 - Phosgen
Jedermann-Verlag Dr. Otto Pfeffer oHG, Heidelberg (1997)

Böhm, S.
Chloroformic esters
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
6th ed.
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2001)

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)
Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells in vitro with chloroformic
acid n-butylester (BG-No. 160)
unveröffentlichter Bericht, CCR Project 148803 (1990)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Damle, S.B.

Carbonic and carbonochloridic esters

in: Kroschwitz, J.I., Howe-Grant, M. (eds.)

Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology

4th ed., vol. 5, p. 77 - 97

John Wiley Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1992)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe)

MAK- und BAT-Werte Liste 2004

Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)

Greim, H. (Hrsg.)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)

Wiley-VCH GmbH, Weinheim (2003)

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.)

N-Butyl chloroformate - 28-day inhalation study in the rat

unveröffentlichter Bericht, BGH 12/90156 (1990)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)

CRC handbook of chemistry and physics

77th ed., p. 3-111

CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)