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

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

4-Chlorbutter-säurechlorid

Nr. 163

CAS-Nr. 4635-59-0

BG Chemie

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Dieses Dokument enthält Einzelseiten im DIN A4-Format. Viele Drucker ermöglichen eine verkleinerte doppelseitige Ausgabe. Sie können so einen Ausdruck im DIN A5-Format (ähnlich wie die ursprünglichen TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN in Heftform zum Abheften in die Ringbuchordner) erstellen.

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: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

4-Chlorbuttersäurechlorid

4-Chlorobutanoic acid chloride

Außer zu 4-Chlorbuttersäurechlorid (Nr. 163) existieren TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN zu den strukturhomologen Verbindungen 3-Chlorpropionsäurechlorid (Nr. 162) und Chloracetylchlorid (Nr. 209), die zum Vergleich herangezogen werden können.

4-Chlorbuttersäurechlorid hydrolysiert in wäßrigem Milieu nach 5 Minuten größtenteils und nach 30 Minuten vollständig zu 4-Chlorbuttersäure und Salzsäure. Zumindest ein Teil der toxikologischen Wirkung von 4-Chlorbuttersäurechlorid dürfte daher auf die Hydrolyseprodukte zurückzuführen sein.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Akut ist 4-Chlorbuttersäurechlorid bei oraler Zufuhr gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte oral 1350 bzw. ca. 1510 mg/kg Körpergewicht) und bei inhalativer Aufnahme giftig (LC_{50} Ratte, 4 Stunden, zwischen 650 und 870 mg/m³). 4-Chlorbuttersäurechlorid besitzt als Dampf bei Mäusen eine sensorische Reizwirkung für den oberen Respirationstrakt mit einer biphasigen Beeinträchtigung der Respirationsrate. Als Konzentration, die die Respirationsrate um 50 % herabsetzt (RD_{50}), sind für eine kurzzeitige Exposition (3 bis 10 Minuten) 360 mg/m³ und für eine längere Exposition (23 bis 30 Minuten) 260 mg/m³ ermittelt worden.

Bei wiederholter 5maliger inhalativer Exposition gegenüber 4-Chlorbuttersäurechlorid in Konzentrationen von 57,1 bis 200,9 mg/m³ ist es bei Ratten konzentrationsabhängig zu erheblicher Körpergewichtsabnahme, Atemstörungen sowie erhöhten Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerten gekommen. Die absoluten Organgewichte von Leber, Niere und Milz sind konzentrationsabhängig erhöht gewesen. Ebenso haben die männlichen Ratten der hohen Konzentrationsgruppe erhöhte absolute Lungengewichte aufgewiesen. Im subakuten Inhalationsversuch über 4 Wochen bewirken Konzentrationen von 2, 12 bzw. 60 mg 4-Chlorbuttersäurechlorid/m³ bei Ratten konzentrationsabhängig eine Verzögerung der Körpergewichtsentwicklung, Atemstörungen, erhöhte Erythrozytenzahlen und Hämatokritwer-

te, Veränderungen einiger absoluter und relativer Organgewichte (erhöhte absolute und relative Lungengewichte bei 60 mg/m³, erhöhte relative Nierengewichte ab 12 mg/m³, erhöhte absolute und relative Nebennierengewichte bei 60 mg/m³, erniedrigte absolute Milzgewichte bei 60 mg/m³, erniedrigte absolute Lebergewichte bei 60 mg/m³ (männliche Tiere)) und nach Konzentrationen von 12 und 60 mg/m³ vergrößerte Lungen. Histopathologisch kommt es zu Schleimhautveränderungen im Respirationstrakt mit Hyperplasie und Metaplasie, die konzentrationsabhängig nur in der vorderen Nasenhöhle (2 mg/m³) bzw. in der gesamten Nasenhöhle, in der Glottisregion des Larynx und herdförmig auch in der Trachea (12 mg/m³) bzw. auch in den größeren Bronchioli (60 mg/m³) lokalisiert sind. Bei 2 mg/m³ sind die Veränderungen als sehr leicht im Sinn eines minimalen Effektes zu bewerten (niedrigste wirksame Konzentration 2 mg/m³).

Auf Haut und Augen von Kaninchen wirkt die unverdünnte Substanz sehr stark ätzend. Die Untersuchungen sind nicht nach den heute üblichen Prüfrichtlinien durchgeführt worden, doch sind die Befunde eindeutig und auch im Hinblick auf die Ätzwirkung anderer halogenierter Säurechloride plausibel.

4-Chlorbuttersäurechlorid wirkt im Salmonella/Mikrosomen-Test ohne und mit metabolischer Aktivierung nicht mutagen.

Apart from the present evaluation of 4-chlorobutanoic acid chloride, TOXICOLOGICAL EVALUATIONS of 3-chloropropanoic acid chloride (No. 162) and chloroacetyl chloride (No. 209) have been published and both may be consulted for comparison.

4-Chlorobutanoic acid chloride is hydrolysed to 4-chlorobutanoic acid and hydrochloric acid in the presence of water, with most of the reaction taking place within the first 5 minutes and complete decomposition being reached after 30 minutes. At least part of the compound's toxicological effect is likely to be attributable to these products of hydrolysis.

Summary and assessment

On acute oral administration, 4-chlorobutanoic acid chloride is harmful (LD_{50} rat oral 1350 and approx. 1510 mg/kg body weight, depending on the source of information) and it is toxic upon inhalation (LC_{50} rat, 4 hours, between 650 and 870 mg/m³). In mice, exposure to 4-chlorobutanoic acid chloride vapours causes sensory irritation of the upper respiratory tract with biphasic impairment of respiratory rate. The concentration which decreases the respiratory rate by 50% (RD_{50}) has been determined as 360 mg/m³ and 260 mg/m³ for short exposure (3 to 10 minutes) and longer exposure (23 to 30 minutes), respectively.

On repeated, 5-time inhalation exposure to 4-chlorobutanoic acid chloride at concentrations ranging from 57.1 to 200.9 mg/m³, considerable loss of weight, impaired breathing and increases in red blood cell counts, haemoglobin concentrations and packed cell volume have been observed to occur in a concentration-dependent manner in rats. A concentration-dependent increase has been seen in the absolute weights of the liver, the kidneys and the spleen. Additionally, the lungs of the male rats of the top concentration group have shown an increase in absolute weight. In a subacute inhalation test lasting 4 weeks, 4-chlorobutanoic acid chloride concentrations of 2, 12 and 60 mg/m³ in rats caused concentration-dependent effects including a retardation in body weight development, impaired breathing, increases in red blood cell counts and packed cell volume, changes in the absolute and relative weights of some organs (increased absolute and relative lung weights at 60 mg/m³, increased relative kidney weights at 12 mg/m³ and higher, increased absolute and relative weights of the adre-

nal glands at 60 mg/m³, decreased absolute spleen weights at 60 mg/m³, decreased absolute liver weight at 60 mg/m³ (male rats)) and enlargement of the lungs on exposure to concentrations of 12 and 60 mg/m³. Histopathologically, changes in the mucous membranes of the respiratory tract were seen, with dose-dependent hyperplasia and metaplasia restricted to the more anterior part of the nasal cavity (2 mg/m³) or extending throughout the nasal cavity, the glottis region of the larynx and, focally, the trachea (12 mg/m³) as well as the larger bronchioli (60 mg/m³). At 2 mg/m³, the changes are very slight and can be interpreted as representing a minimum effect (the lowest effective concentration being 2 mg/m³).

The application of the neat substance to the skin and eyes of rabbits produces a very severe corrosive effect. The relevant studies were not conducted according to the present guidelines for testing, but none the less the findings are unequivocal as well as being plausible in the light of the corrosive effects seen with other halogenated acid chlorides.

4-Chlorobutanoic acid chloride shows no mutagenic activity in the Salmonella/microsome test, with or without metabolic activation.

2 Stoffname

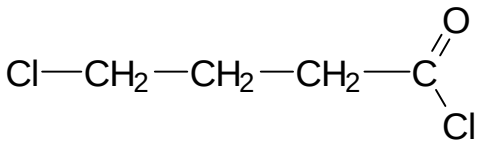
2.1	Gebrauchsname	4-Chlorbuttersäurechlorid
2.2	IUPAC-Name	4-Chlorbuttersäurechlorid
2.3	CAS-Nr.	4635-59-0
2.4	EINECS-Nr.	225-059-1

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Butanoyl chloride, 4-chloro- (9CI)
Butyryl chloride, 4-chloro- (7CI, 8CI)
4-Chlorbutanoylchlorid
γ-Chlorbuttersäurechlorid
4-Chlorbutyrylchlorid
4-Chlorobutanoic acid chloride
4-Chlorobutanoyl chloride
ϖ-Chlorobutanoyl chloride
4-Chlorobutyric acid chloride
γ-Chlorobutyroyl chloride
4-Chlorobutyroyl chloride
4-Chlorobutyryl chloride
γ-Chlorobutyryl chloride

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_4H_6Cl_2O$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	141,00
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 49 (Erstarrungspunkt) (BASF, 1991, 1993) - 47 (Riedel-de Haën, 1995)
5.3	Siedepunkt, °C	172 - 174 (Riedel-de Haën, 1995) 173 - 174 (BASF, 1993) 173,5 (Lide und Frederikse, 1996) 114 - 116 (bei 140 hPa) (BASF, 1991)
5.4	Dampfdruck, hPa	4 (bei 20 °C) (BASF, 1991, 1993) 22 (bei 50 °C) (BASF, 1991)
5.5	Dichte, g/cm³	1,2581 (bei 20 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 1,26 (bei 20 °C) (BASF, 1991, 1993)
5.6	Löslichkeit in Wasser	heftige Hydrolyse zu 4-Chlorbuttersäure und Salzsäure (BASF, 1993) nach 5 Minuten größtenteils und nach 30 Minuten vollständig hydrolysiert (BASF, 1997)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ether (Lide und Frederikse, 1996) mischbar mit fast allen gebräuchlichen aprotischen organischen Lösungsmitteln (BASF, 1989)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	sauer (BASF, 1993)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 5,78 mg/m³ 1 mg/m³ $\triangleq$ 0,17 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus γ-Butyrolacton (TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 7) durch Umsetzung mit Phosgen in Gegenwart eines Katalysators bei ca. 100 °C unter leichtem Druck (BASF, 1995).

6.2 Verwendung

Zwischenprodukt für die chemische Industrie zur Herstellung von Pharmazeutika, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Farbstoffvorprodukten und Textilhilfsmitteln (BASF, 1989).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

In orientierenden Untersuchungen lag die akute orale LD_{50} für die Ratte bei 2wöchiger Nachbeobachtungszeit bei ca. 1510 mg/kg Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgte als 0,5- bis 16prozentige wäßrige Emulsion mit Carboxymethylcellulose. An klinischen Symptomen wurden Bauchlage, Atonie, Krämpfe und Dyspnoe beobachtet. Bei der Sektion ergaben sich akute Herzdilatation, blauschwarze Ätzschorfe in der Magenschleimhaut und diffuse Rötung der Darmschleimhaut (BASF, 1973).

Eine weitere Prüfung der akuten Toxizität ergab für die Ratte bei oraler Applikation als 4,3- bis 92,8prozentige Lösung in Olivenöl nach 14tägiger Nachbeobachtungszeit eine LD_{50} von 1350 mg/kg Körpergewicht (männliche Tiere ca. 1500 mg/kg Körpergewicht, weibliche Tiere 1210 mg/kg Körpergewicht, je 5 männliche und weibliche Ratten). Die LD_{100} betrug 2150

mg/kg Körpergewicht (Exitus innerhalb einer Stunde), die LD_0 215 mg/kg Körpergewicht. An klinischen Symptomen wurden Taumeln, Zittern, Apathie, Dyspnoe, Atonie, Exsikkose und Parese beobachtet. Bei der Sektion ergaben sich bei den gestorbenen Tieren beim Herz eine Dilatation der Vorkammern und Stauungshyperämie, bei der Leber Läppchenzeichnung sowie mehrfach hämorrhagische Schorfbildung in der Magenschleimhaut und starke Rötung der Darmschleimhaut. Bei den zu Versuchsende getöteten Tieren wurden Verwachsungen des Vormagens mit Milz, Leber und Peritoneum festgestellt (BASF, 1980).

Die Prüfung der akuten Inhalationstoxizität erfolgte nach der OECD-Richtlinie Nr. 403. Gruppen zu je 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 317 bzw. 197 g) inhalierten 4-Chlorbuttersäurechlorid (Reinheitsgrad 99,5 %) in Konzentrationen von 510, 650 oder 870 mg/m³ einmal 4 Stunden lang. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. An Symptomen wurden erschwerte Atmung, Lidschluß, Piloarrektion, gekrümmte Haltung und während der Nachbeobachtungszeit schlechter Allgemeinzustand, veränderte Atmung, Verkrustungen um die Nasenöffnungen, mitunter auch wunde Nasen und Verkrustungen um die Augen beobachtet. 8 von 10 Ratten der hohen Konzentration (870 mg/m³) verendeten oder mußten während der Nachbeobachtungsperiode in moribundem Zustand getötet werden. Bei den anderen beiden Konzentrationen (650 und 510 mg/m³) traten keine Todesfälle auf. Das Körpergewicht der meisten verendeten Ratten war extrem erniedrigt und auch das der überlebenden Tiere bis zum 7. Nachbeobachtungstag stark reduziert, doch hatte es sich bis zum 14. Tag der Nachbeobachtungsperiode wieder normalisiert. Die Sektion der verendeten Ratten ergab im wesentlichen Lungenveränderungen (Schwellungen, Atelektasen, unregelmäßige Oberflächenzeichnungen, schwammige Konsistenz) und bei einigen der nach Ablauf der Nachbeobachtungszeit getöteten Ratten graue, blasse oder gefleckte Lungen. Einige der verendeten Tiere wiesen außerdem einen luftgefüllten Magen-Darm-Kanal auf. Die LC_{50} lag zwischen 650 und 870 mg/m³ (TNO, 1992).

Im Inhalations-Risiko-Test (Exposition gegenüber einer bei 20 °C mit den flüchtigen Anteilen des Produktes gesättigten Atmosphäre) verendeten nach 8stündiger Exposition 5/6 Ratten, nach 3stündiger Exposition 3/6 Ratten und nach 1stündiger Exposition 1/12 Ratten. Eine 30minütige Exposition wurde von 12 Ratten überlebt. An Symptomen wurden starke Schleimhautreizungen, Dyspnoe, Ödem an Gesichtsschädel und Gelenken sowie

Verätzungen der Cornea beobachtet. Die Sektion ergab akute Herzdilatation und allgemeine Stauungshyperämie (BASF, 1973).

4-Chlorbuttersäurechlorid wurde im Alarie-Test auf seine sensorische Reizwirkung untersucht. Je 4 männliche CD®-1-Mäuse (24 bis 29 g) inhalierten einmal 30 Minuten lang 150, 320 bzw. 700 mg 4-Chlorbuttersäurechlorid/m³ Luft als Dampf. Dabei wurde die Atemfrequenz mittels Ganzkörper-Plethysmographie aufgezeichnet und zwischen einer frühen (3. bis 10. Minute) und späten (23. bis 30. Minute) Phase differenziert. Die Expositionszeit der oberen Konzentrationsgruppe wurde zur Erfassung etwaiger Schädigungen der tieferen Atemwege auf eine Stunde verlängert. Als Kriterium diente die RD_{50} (Konzentration, die die Respirationsrate um 50 % herabsetzt). Sie errechnete sich aus den prozentualen Verringerungen der Respirationsraten durch die verschiedenen Konzentrationen für die frühe Expositionsphase mit 358,1 mg/m³ und für die späte Expositionsphase mit 263,0 mg/m³. Nach der hohen Konzentration zeigte die verminderte Respirationsrate innerhalb einer Nachbeobachtungsphase von 10 Minuten keine Rückbildung, nach 320 und 150 mg/m³ war sie weitgehend reversibel, erreichte aber nicht wieder den Ausgangswert. Die absoluten und relativen Lungengewichte der Mäuse der hohen Konzentration (700 mg/m³) waren gegenüber den Kontrollen nicht signifikant verschieden, woraus geschlossen wurde, daß 4-Chlorbuttersäurechlorid unter den gegebenen Versuchsbedingungen keine Lungenreizungen bewirkt. Aus den Ergebnissen wurde gefolgert, daß 4-Chlorbuttersäurechlorid ein Reizstoff für den oberen Respirationstrakt ist und anhand einer Bewertungsskala nach Clarke et al. (Pharmacol. Ther., 5, 149 - 179, 1979) als Dampf als „leicht reizend“ zu bewerten ist (HRC, 1992).

Für die Maus betrug die LD_{50} nach intraperitonealer Applikation ca. 176 mg/kg Körpergewicht. Es wurden Bauchlage, Dyspnoe, Atonie und Krämpfe beobachtet. Der Sektionsbefund ergab stumpfwinkelige Leberränder (keine weiteren Angaben; BASF, 1973).

Subakute Toxizität

In einem Vorversuch zu einer subakuten Studie inhalierten je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 255 bzw. 199 g) analytisch kontrollierte 4-Chlorbuttersäurechlorid- (> 99prozentig) Dampf-

konzentrationen von 0, 57,1, 100,9 bzw. 200,9 mg/m³ an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 6 Stunden lang (Kopf-Nasen-Exposition). Es traten keine Todesfälle auf, doch kam es konzentrationsabhängig zu klinischen Symptomen, wie Unterkühlung, Schwäche und Atemstörungen, Verkrustungen der Augenlider und bisweilen auch der Nasenlöcher. Bei den Körpergewichten war in allen Testsubstanzgruppen eine konzentrationsabhängige Abnahme zu verzeichnen. Bei allen männlichen Ratten waren Erythrozyten, Hämoglobin- und Hämatokritwert konzentrationsabhängig erhöht. Bei den weiblichen Tieren der oberen Konzentrationsgruppe war die Erythrozytenzahl erhöht und der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt vermindert. Es kam zu einer konzentrationsabhängigen Erhöhung der absoluten Leber-, Nieren- und Milzgewichte in allen Konzentrationsgruppen, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht in allen Gruppen erreicht (z. B. bei den Nieren der männlichen Tiere in der unteren und mittleren Konzentration, bei Leber und Milz der weiblichen Tiere in der unteren Konzentration), und bei den männlichen Ratten der oberen Konzentrationsgruppe zur Erhöhung des absoluten Lungengewichtes. Die relativen Organgewichte der Lunge waren in allen Konzentrationsgruppen und die der Nieren bei den männlichen Tieren in der oberen und mittleren Konzentrationsgruppe erhöht. Erniedrigt waren die relativen Organgewichte der Leber bei den männlichen Tieren in der hohen und mittleren Konzentrationsgruppe sowie das relative Milzgewicht bei beiden Geschlechtern in der oberen Konzentrationsgruppe. Makroskopisch wurden bei den Ratten der mittleren und hohen Konzentrationsgruppen behandlungsbedingte Veränderungen im Gastrointestinaltrakt (völlige bzw. teilweise Dilatation, Magen, Zäkum, Dünn- und/oder Dickdarm mit gelber Flüssigkeit gefüllt), in Lungen (geschwollene, gefleckte oder schwammartige Lungen, rauhe Pleuraoberfläche, fokale Atelektasen), Leber (klein) sowie an Haut bzw. Fell (nasale Verklebungen, fleckiges, grau verfärbtes Fell) festgestellt. Der no toxic effect level wurde mit < 57,1 mg/m³ angegeben (TNO, 1993).

Zur Prüfung der subakuten Inhalationstoxizität wurden je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (Ausgangsgewicht 229 bzw. 166 g) gegenüber 4-Chlorbuttersäurechlorid- (> 99prozentig) Konzentrationen von nominal 0 (Kontrollen), 2, 12 bzw. 60 mg/m³ exponiert (Kopf-Nasen-Exposition). Analytisch betrugen die Konzentrationen 2,1, 11,8 bzw. 59,1 mg/m³. Die Untersuchungen erfolgten nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 412 und die Expositionszeit betrug täglich 6 Stunden, 5mal wöchentlich über einen Zeitraum

von 4 Wochen. Es traten keine Todesfälle auf. An klinischen Symptomen zeigten alle Tiere der hohen Konzentrationsgruppe unregelmäßige Atmung und im weiteren Verlauf Schnüffel- und Niesgeräusche, die auch bei einigen Ratten der mittleren Konzentrationsgruppe festzustellen waren. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den männlichen Ratten der hohen und mittleren Konzentration und bei den weiblichen Ratten der oberen Konzentration verzögert. Die Futteraufnahme der männlichen Ratten der hohen Konzentrationsgruppe war während der gesamten Expositionsperiode und die der weiblichen Ratten dieser Gruppe während der ersten drei Versuchswochen vermindert. Hämatologisch ergaben sich bei beiden Geschlechtern der oberen Konzentrationsgruppe erhöhte Erythrozytenzahlen und Hämatokritwerte und bei den männlichen Ratten dieser Gruppe außerdem erhöhte Hämoglobinkonzentrationen. Ferner kam es zur Abnahme der Lymphozytenzahl mit Anstieg der neutrophilen Granulozyten. Klinisch-chemisch zeigte sich bei den männlichen Ratten der oberen und mittleren Konzentrationsgruppe ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Aspartataminotransferase-Aktivität. Zudem wurde eine Erhöhung des Gesamtproteins bei den männlichen Ratten der oberen Konzentrationsgruppe, ein herabgesetztes Albumin-Globulin-Verhältnis bei den männlichen Ratten der oberen Konzentrationsgruppe und den weiblichen Ratten der mittleren und hohen Konzentrationsgruppe sowie ein Anstieg des Natrium-Gehaltes bei den männlichen Tieren der oberen Konzentrationsgruppe festgestellt. Die absoluten und relativen Lungengewichte und die relativen Nierengewichte waren bei den Ratten der oberen Konzentrationsgruppe erhöht. Bei den männlichen Ratten der mittleren Konzentrationsgruppe lag das relative Nierengewicht ebenfalls über dem der Kontrolltiere. Bei den weiblichen Tieren der hohen Konzentrationsgruppe wurden erhöhte absolute und relative, bei den männlichen Tieren erhöhte relative Nebennierengewichte festgestellt. Bei beiden Geschlechtern wurden in der hohen Konzentration erniedrigte absolute Milzgewichte ermittelt. Die männlichen Ratten der hohen Konzentrationsgruppe wiesen außerdem ein verringertes absolutes Lebergewicht auf. Die Sektion ergab bei den Ratten der hohen und mittleren Konzentrationsgruppen vergrößerte Lungen. Histopathologisch fanden sich vor allem behandlungsbedingte Veränderungen im Respirationstrakt. Sie umfaßten in allen Konzentrationsgruppen epitheliale Hyperplasie, Metaplasie sowie bei beiden Geschlechtern der beiden oberen Konzentrationsgruppen und bei den männlichen Tieren der unteren Konzentrationsgruppe entzündliche Veränderungen. Der Schweregrad dieser Veränderungen nahm mit stei-

gender Konzentration zu. Bei den Ratten der niedrigen Konzentrationsgruppe waren sie auf den vorderen Teil der Nasenhöhle (Übergangs- und Flimmerepithel) beschränkt (Schweregrad sehr leicht bis leicht). In der mittleren Konzentrationsgruppe war die gesamte Nasenhöhle betroffen, die Glottisregion des Larynx und herdförmig auch die Trachea (Schweregrad sehr leicht bis mäßig). In der oberen Konzentrationsgruppe waren auch die größeren Bronchioli betroffen (Schweregrad sehr leicht bis schwer). Ein no effect level konnte also in dieser Untersuchung nicht erreicht werden. Die 4-Chlorbuttersäurechlorid-Konzentration von 2,1 mg/m³ wurde als minimum effect level angegeben (TNO, 1996).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

In älteren orientierenden Untersuchungen führte 4-Chlorbuttersäurechlorid an der Haut des Kaninchenrückens nach einer Einwirkungszeit von einer Minute zu leichter Rötung. Nach einer Einwirkungszeit von 5 Minuten kam es zu starken Nekrosen und nach Einwirkungszeiten von 15 Minuten bzw. 20 Stunden zu tiefen, bis in die Muskulatur reichenden Nekrosen. Die 20stündige Applikation auf das Kaninchenohr führte nach 8 Tagen zum Verlust des Ohres (BASF, 1973). Die Substanz erwies sich somit als sehr stark ätzend an der Haut.

Die Instillation von 50 mg 4-Chlorbuttersäurechlorid in den Konjunktivalsack des Kaninchenauges bewirkte nach einer Stunde starkes Ödem und Hornhauttrübung sowie Verätzungen von Nick- und Schleimhäuten. Nach 24 Stunden waren diese Befunde verstärkt. Darüber hinaus war es nach 8 Tagen zu Lidnekrosen mit eitriger Sekundärinfektion gekommen (BASF, 1973). Die Substanz zeigte somit eine sehr starke ätzende Wirkung am Auge.

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

4-Chlorbuttersäurechlorid (Reinheitsgrad ca. 99 %) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standardplatteninkorporationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 und TA 100 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) im Konzentrationsbereich von 20 bis 5000 µg/Platte geprüft. Es ergab sich ohne und mit metabolischer Aktivierung keine Erhöhung der Revertantenzahlen. Konzentrationen von ≥ 750 µg/Platte erwiesen sich als bakteriotoxisch (BASF, 1981).

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 Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) wird die Möglichkeit der Aufstellung eines MAK-Wertes überprüfen.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der ätzenden Wirkung (Hydrolyse in wäßrigem Milieu zu 4-Chlorbuttersäure und Salzsäure).

Literatur

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
γ-Chlorbuttersäurechlorid - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XXIII/101 (1973)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Prüfung der akuten oralen Toxizität von „4-Chlorbuttersäurechlorid“ an der Ratte
unveröffentlichter Bericht (1980)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Bericht über die Prüfung von 4-Chlorbuttersäurechlorid im Ames-Test
unveröffentlichter Bericht (1981)

BASF AG
Datenblatt 4-Chlorbuttersäurechlorid (1989)

BASF AG
AIDA-Grunddatensatz Butanoyl chloride, 4-chloro- (9CI) (1991)

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt 4-Chlorbuttersäurechlorid (1993)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 11.01.1995

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 07.04.1997

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd., England)
Assessment of the respiratory tract irritancy of 4-chlorobutanoic acid chloride in the mouse
unveröffentlichter Bericht Nr. BGH 26/911108 (1992)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-102
CRC Press Inc., Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Riedel-de Haën AG
EG-Sicherheitsdatenblatt 4-Chlorbuttersäurechlorid (1995)

TNO Nutrition and Food Research, Zeist, The Netherlands
Acute (4-hour) inhalation toxicity study with No. 163 4-chlorobutyryl chloride (CAS reg No. 4635-59-0) in rats
unveröffentlichter Bericht Nr. V 92.013 (1992)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

TNO Nutrition and Food Research, Zeist, The Netherlands
Range-finding (5-day) inhalation toxicity study with No. 163 4-chlorobutyryl chloride (CAS reg No. 4635-59-0) in rats
unveröffentlichter Bericht Nr. V 92.350 (1993)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands
A sub-acute (4-week) inhalation toxicity study with No. 163 4-chlorobutyryl chloride (CAS reg No. 4635-59-0) in rats
unveröffentlichter Bericht Nr. V 94.409 (1996)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie