

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



2-Ethylhexansäure

Nr. 275

Ausgabe 06/2000

Neben 2-Ethylhexansäure (Nr. 275) existieren noch TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN sowie auch Kurzfassungen zu 2-Ethylhexanal (Nr. 113, Kurzfassung Band 1) und 2-Ethylhexanol (Nr. 114, Kurzfassung Band 5), die zum Vergleich herangezogen werden können. Insbesondere zu 2-Ethylhexanol liegen umfangreiche Daten vor. Metabolismusstudien zeigen, dass 2-Ethylhexanol rasch und quantitativ zu 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird. Aufgrund dieser Metabolisierung kann unterstellt werden, dass beide Verbindungen ein nahezu identisches toxikologisches Wirkprofil haben.

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	2-Ethylhexansäure
1.2	IUPAC-Name	2-Ethylhexansäure
1.3	CAS-Nr.	149-57-5
1.4	EINECS-Nr.	205-743-6

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

2-Aethylcapronsäure
 α -Aethylhexansäure
2-Butylbutanoic acid
Butylethylacetic acid
 α -Ethylcaproic acid
2-Ethylcaproic acid
2-Ethylcapronsäure
 α -Ethylhexanoic acid

2-Ethylhexanoic acid
2-Ethyl-1-hexanoic acid
 α -Ethylhexansäure
2-Ethylhexoic acid
3-Heptanecarboxylic acid
Hexanoic acid, 2-ethyl- (8Cl, 9Cl)
Sinesto B

3 Struktur- und Summenformel



3.2 Summenformel $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	144,21
4.2	Schmelzpunkt, °C	- 35 ca. - 59 < - 60
4.3	Siedepunkt, °C	218 - 222 220 ca. 226 - 229 226 - 230 (Handelsprodukt) 228
4.4	Dampfdruck, hPa	< 0,1 (bei 20 °C) 0,03 (bei 20 °C) 0,04 (bei 20 °C) 0,3 (bei 50 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	0,91 (bei 20 °C) 0,908 (bei 20 °C) 0,906 0,905 - 0,907 (Handelsprodukt) 0,904 - 0,909 (bei 20 °C) 0,9031 (bei 25 °C) 0,902 (bei 25 °C)

4.6	Löslichkeit in Wasser	1,4 g/l (bei 20 °C) 2 g/l absorbiert bei 20 °C 1,2 Vol.% Wasser
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ether und Tetrachlorkohlenstoff, schwach löslich in Alkohol in polaren Lösemitteln löslich
4.8	Löslichkeit in Fett	log P _{ow} : 2,7 (nach OECD-Richtlinie Nr. 107 experimentell bestimmt) log P _{ow} : 2,64 (nach OECD-Richtlinie Nr. 107 experimentell bestimmt) log P _{ow} : 2,81 (berechnet)
4.9	pH-Wert	ca. 3 (1,4 g/l Wasser) ca. 3,3 (2 g/l Wasser)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,89 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,170 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

2-Ethylhexansäure wird durch Oxidation aus 2-Ethyl-1-hexanol oder 2-Ethylhexanal hergestellt. Zur Herstellung von 2-Ethylhexanal wird 2-Ethylhexenal, das wiederum mittels Aldol-Kondensation aus n-Butyraldehyd gewonnen wird, hydriert.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Zwischenprodukt zur Herstellung von Sikkativen für Lacke und Anstrichmittel, Email, Katalysatoren für die Oxidation von Kohlenwasserstoffen, Verdickungsmitteln für Mineralöle und Benzin, Netzmitteln, Emulgatoren und Weichmachern, Stabilisatoren für Silikone, Korrosionsinhibitoren, Fungiziden, 2-Ethylhexenat-Metallseifen und Peroxyestern.

Das Natriumsalz der 2-Ethylhexansäure wird als Ersatzprodukt für Pentachlorphenol in der Holzindustrie eingesetzt.

6 Zusammenfassung und Bewertung

2-Ethylhexansäure wird aus dem Gastrointestinaltrakt, über die Haut und nach den Erfahrungen am Menschen auch über die Atemwege resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden bei Schlundsondenapplikation nach ca. 19 Minuten erreicht. Nach okklusiver dermaler Verabreichung werden 63 % resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach dermaler Applikation, die mit einer Resorptionshalbwertszeit von 3,2 Stunden nach 5,7 Stunden erreicht werden, liegen um ca. den Faktor 10 niedriger als nach oraler Applikation. 2-Ethylhexansäure zeigt bei Maus und Ratte eine bevorzugte Verteilung in Nieren, Leber und Blut. Bei trächtigen Mäusen ist ein Übertritt von 2-Ethylhexansäure in die Embryonen nachweisbar; die in den Embryonen gemessenen Konzentrationen entsprechen in etwa denen der Muttertiere. Unabhängig vom Applikationsweg wird bei der Ratte nach oraler, dermaler bzw. intravenöser Applikation der überwiegende Anteil der applizierten 2-Ethylhexansäure-Menge mit Eliminationshalbwertszeiten von 4,2 bis 6,8 Stunden im Wesentlichen mit dem Urin und zu geringeren Anteilen mit den Fäzes ausgeschieden. Die vollständige Elimination aus dem Blut der Ratte nach oraler bzw. intravenöser Applikation erfolgt dreiphasig mit Eliminationshalbwertszeiten von 19 Minuten, 6,8 und 92,2 Stunden bzw. 11,1 Minuten, 6,6 und 117 Stunden; nach dermaler Applikation ist eine zweiphasige Gesamtelimination mit Halbwertszeiten von durchschnittlich 4,2 und 251 Stunden ermittelt worden. Die Gesamtausscheidung im Urin und in den Fäzes innerhalb von 96 Stunden beträgt ca. 90 % nach einmaliger oraler, ca. 75 % nach wiederholter oraler Applikation, ca. 77 % der resorbierten Radioaktivität nach einmaliger dermaler Applikation und ca. 71 % nach intravenöser Applikation. Die Ausscheidung über die Atemwege ist nicht untersucht worden. 2-Ethylhexansäure wird über eine Konjugation an Glukuronsäure sowie eine Cytochrom P-450-abhängige ω -Oxidation und ω -1-Oxidation verstoffwechselt. Ferner kann 2-Ethylhexansäure wahrscheinlich wie Fettsäuren über die insbesondere in den Mitochondrien und Peroxisomen lokalisierte β -Oxidation letztlich zu Acetyl-CoA abgebaut werden. Als Hauptmetaboliten erscheinen im Urin das Glukuronsäurekonjugat der 2-Ethylhexansäure sowie 2-Ethyl-1,6-hexandisäure und 6-Hydroxy-2-ethylhexansäure und deren Glukuronsäurekonjugate. Unmetabolisierte

2-Ethylhexansäure stellt nur einen geringen Anteil der über den Urin ausgeschiedenen Mengen dar. Mit steigender Dosis nimmt der Anteil der glukuronidierten 2-Ethylhexansäure zu und die Anteile der Cytochrom P-450-abhängigen höher oxidierten Metaboliten ab. Bei wiederholter Applikation verringert sich im Vergleich zur einmaligen Applikation die Gesamtausscheidung, die Menge der glukuronidierten 2-Ethylhexansäure und der Cytochrom P-450-abhängigen Metaboliten. Es wird vermutet, dass bei wiederholter Applikation die β -Oxidation von 2-Ethylhexansäure induziert und die Verbindung verstärkt in die physiologischen Stoffwechselforgänge integriert wird.

2-Ethylhexansäure erweist sich bei akuter oraler Applikation als gering toxisch (LD_{50} Ratte oral 2043 bis 3640 mg/kg Körpergewicht). Bei dermalen Applikation ist es nach den für die Ratte bzw. das Meerschweinchen ermittelten LD_{50} -Werten (> 2000 bzw. 6300 mg/kg Körpergewicht) ebenfalls gering toxisch und nach dem für das Kaninchen berichteten LD_{50} -Wert für die dermale Applikation von 1260 mg/kg Körpergewicht gesundheitsschädlich. Ohne Befund wird die 6-stündige inhalative Exposition gegenüber ca. 2356 mg/m³ von Ratten bzw. die 8-stündige Exposition gegenüber einer bei Raumtemperatur angereicherten bzw. gesättigten Atmosphäre von Ratten und Meerschweinchen vertragen. Nach oraler Applikation sind Dyspnoe, Apathie, Bauchlage, Schwäche und Prostration als Vergiftungssymptome und gefleckte Leber, denaturierter Magen und oberer Gastrointestinaltrakt als Sektionsbefunde der verendeten Tiere beschrieben worden. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende ist ohne Befund gewesen.

Die Bewertung der Hautreizwirkung der 2-Ethylhexansäure ist sehr divergierend und umfasst die Spanne von nicht reizend bis ätzend. Als ätzend an der Haut ist 2-Ethylhexansäure in einer gemäß der amerikanischen Transportrichtlinie (21 CFR § 191.11) durchgeführten Studie bewertet worden. Die Reversibilität der Befunde ist in dieser Studie nicht untersucht worden. 2-Ethylhexansäure ist anhand einer gemäß der EG-Richtlinie Nr. 84/449/EWG durchgeführten Studie nach der EG-Richtlinie Nr. 83/467/EWG als nicht reizend, nach EG-Richtlinie Nr. 93/21/EWG als reizend an der Haut zu beurteilen.

Am Kaninchenauge bewirkt 2-Ethylhexansäure starke Reizeffekte mit Hornhauttrübung, starker Rötung und Ödembildung, Iritis und Sekretabsonderungen. 2-Ethylhexansäure ist anhand einer gemäß der EG-Richtlinie Nr. 84/449/EWG durchgeführten und nach der EG-Richtlinie Nr. 83/467/EWG

bewerteten Studie, in der sämtliche Befunde 7 Tage nach der Applikation reversibel gewesen sind, als nicht reizend am Auge beurteilt worden. Als stark reizend am Auge ist 2-Ethylhexansäure in einer Studie bewertet worden, in der die Befunde binnen der 8-tägigen Nachbeobachtungszeit nicht reversibel gewesen sind.

Durch die subchronische Applikation von bis zu 1,5 % 2-Ethylhexansäure im Futter von Ratte und Maus kommt es zu Veränderungen der Leber und zu einer Retardierung der Körpergewichtsentwicklung bei reduzierter Futtermittelaufnahme. Die Leberveränderungen sind durch eine dosisabhängige Organgewichtserhöhung, histopathologische Veränderungen in Form einer dosisabhängigen leichten bis mäßigen Hypertrophie der Hepatozyten und einer reduzierten Anzahl kleiner zytoplasmatischer Vakuolen sowie Veränderungen klinisch-chemischer Parameter (Erhöhung der Serumcholesterinwerte sowie der Aktivität der Alaninaminotransferase) charakterisiert. Bei Mäusen werden außerdem reversible geringgradige histopathologische Veränderungen der proximalen Nierentubuli ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion sowie Veränderungen des Vormagens gesehen. Sämtliche Befunde sind während einer 28-tägigen Nachbeobachtungsperiode reversibel oder zeigen die Tendenz zur Reversibilität. Übereinstimmend ergibt sich für Ratte und Maus bei subchronischer Applikation ein no effect level (NOEL) von 0,1 % 2-Ethylhexansäure im Futter (entsprechend 61 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche Ratte, 71 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weibliche Ratte, 180 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche Maus und 205 mg/kg Körpergewicht/Tag für die weibliche Maus). In Vorstudien mit 14-tägiger oraler Applikation im Futter bzw. per Schlundsonde (Ratte und Maus) haben sich qualitativ identische Befunde gezeigt. Für die 14-tägige Applikation per Schlundsonde beträgt der no effect level (NOEL) für die Maus 800 mg/kg Körpergewicht. Der lowest observed effect level (LOEL) für die Ratte bei 14-tägiger oraler Applikation per Schlundsonde hat 200 mg/kg Körpergewicht betragen und für Ratte und Maus bei Applikation im Futter 0,75 % (entsprechend 706 bzw. 756 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche bzw. weibliche Ratte und 1608 bzw. 1965 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männliche bzw. weibliche Maus). Bei Applikation dieser Dosen sind jeweils noch geringgradige Leberveränderungen festgestellt worden.

2-Ethylhexansäure bewirkt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* bei Ratte und Maus in der Leber eine Peroxisomenproliferation bzw. eine Aktivitätssteige-

rung der Markerenzyme einer Peroxisomenproliferation, der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, Lauroyl-CoA-Oxidase und der Carnitin-Acetyl-Transferase. Nach in vitro-Studien in Hepatozyten ist eine Peroxisomenproliferation durch 2-Ethylhexansäure bei Meerschweinchen und Affe nicht festzustellen.

2-Ethylhexansäure wirkt im Salmonella/Mikrosomen-Test weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung mutagen. Im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters zeigt sich ohne metabolische Aktivierung ein negativer und mit metabolischer Aktivierung ein schwach positiver Befund. Im Schwester-Chromatid-Austausch-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters wirkt 2-Ethylhexansäure mit und ohne metabolische Aktivierung positiv. In Humanlymphozyten induziert 2-Ethylhexansäure ohne metabolische Aktivierung eine schwache Erhöhung der Schwester-Chromatid-Austauschrates.

2-Ethylhexanol (Nr. 114), das quantitativ über 2-Ethylhexansäure metabolisiert wird, ist umfassend hinsichtlich gentoxischer Wirkungen in vitro im Salmonella/Mikrosomen-Test, Maus-Lymphoma-Test, HPRT-Test, DNA-Repair-Test, UDS-Test, Chromosomenaberrationstest sowie in vivo im Mikrokerntest und Dominant-Letal-Test untersucht worden. Die Prüfungen von 2-Ethylhexanol in diesen Testsystemen haben keine relevanten Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial der Verbindung ergeben. Bei gemeinsamer Betrachtung der für 2-Ethylhexansäure und 2-Ethylhexanol ermittelten Befunde zur gentoxischen Wirkung unter Berücksichtigung der Metabolisierung der beiden Verbindungen, erscheint auch für 2-Ethylhexansäure eine gentoxische Wirkung wenig wahrscheinlich.

Bei der Fischer-344-Ratte hat 2-Ethylhexansäure bei oraler Applikation der nicht maternaltoxischen Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht per Schlundsonde fetotoxisch gewirkt (Ossifikation verzögert). Teratogene Veränderungen sind bei der Fischer-344-Ratte bis zur maternaltoxischen Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht nicht festgestellt worden. Im Widerspruch zu diesen Befunden stehen die Ergebnisse einer Studie mit oraler Applikation über das Trinkwasser an der Han:Wistar-Ratte, in der 2-Ethylhexansäurenatriumsalz von den Autoren als teratogen in nicht maternaltoxischen Dosen bewertet worden ist. Dosisabhängig ist numerisch ab 100 mg/kg Körpergewicht und statistisch signifikant ab 300 mg/kg Körpergewicht die Summe der skelettalen Missbildungen vermehrt gewesen (Klumpfuß). Dosisabhängig, aber nicht statistisch signifikant sind noch folgende, von den

Autoren als Missbildungen gewertete Befunde festgestellt worden: eine Unterentwicklung der Beine und eine leichte Skoliose und Lordose in allen Dosisgruppen, abnormaler Knöchelknorpel ab 300 mg/kg Körpergewicht und in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht ein Fehlen des Wadenbeins sowie zusätzliche Brustrippen. Als signifikant vermehrte viszerale Missbildungen sind von den Autoren ferner dosisunabhängig eine Dilatation des Harntraktes in der unteren und mittleren Dosisgruppe sowie in der oberen Dosisgruppe eine Gehirnentrikeldilatation berichtet worden. Fetotoxische Effekte in Form von Skelettvariationen sind ab 100 mg/kg Körpergewicht und reduzierte Fetengewichte ab 300 mg/kg Körpergewicht festgestellt worden. Maternaltoxische Effekte in Form einer Gewichtsreduzierung der Plazenta sind ab 300 mg/kg Körpergewicht und in Form eines geringeren Körpergewichtes sowie einer verminderten Trinkwasseraufnahme in der oberen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht gesehen worden. In einer Fertilitätsstudie der selben Autorengruppe mit Erfassung der postnatalen Entwicklung sind bei der Han:Wistar-Ratte in der für die Eltern-tiere leicht toxischen Dosisgruppe von 600 mg/kg Körpergewicht (appliziert im Trinkwasser) tendenziell die Fertilität reduziert, die Paarungszeit verlängert und die Implantation inhibiert sowie die Entwicklung der Jungtiere während der Laktation verlangsamt gewesen. Eine Entwicklungsverzögerung ist auch in der mittleren Dosisgruppe von 300 mg/kg Körpergewicht festgestellt worden, für die nicht eindeutig ist, ob sich in ihr bei den Eltern-tieren signifikante toxische Effekte gezeigt haben. Ohne genauere Angaben zu maternaltoxischen Effekten ist berichtet worden, dass die einmalige orale Applikation von ca. 1820 mg 2-Ethylhexansäure/kg Körpergewicht per Schlundsonde am 12. Gestationstag bei der Wistar- und der Sprague-Dawley-Ratte teratogene Veränderungen bewirkt. Bei der NMRI- und der SWV-Maus, nicht aber der C57BL/6NCrIBR-Maus, sind durch invasive Applikation von Dosierungen ≥ 500 mg/kg Körpergewicht (3- bzw. 4-mal im Abstand von 12 Stunden appliziert) teratogene Veränderungen in Form einer Exenzephalie induziert worden. Dabei hat sich gezeigt, dass das R-(-)-Enantiomer der 2-Ethylhexansäure stark teratogen wirkt, während das S-(+)-Enantiomer nur eine sehr geringe bzw. keine teratogene Wirkung hat. Beim Neuseeland-Kaninchen sind bis zur obersten geprüften maternaltoxischen Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht keinerlei Befunde, die auf ein embryotoxisches, fetotoxisches oder teratogenes Potenzial der 2-Ethylhexansäure hindeuten würden, erhoben worden. Zusammenfassend liegen bei den insgesamt uneinheitlichen Befunden hinreichende Anhaltspunkte

für eine fruchtschädigende Wirkung der 2-Ethylhexansäure in Dosen ohne ausgeprägte maternale Toxizität vor.

Bei Arbeitern finnischer Sägewerke ist nach dem Einsatz des Holzschutzmittels Sinesto B, das zu 26 % aus 2-Ethylhexansäurenatriumsalz besteht, die Aufnahme von 2-Ethylhexansäure über die Atemwege und die Ausscheidung mit dem Urin nachgewiesen worden. Da die Werte für Ornithin und Arginin im Urin der Arbeiter erhöht waren, ist vermutet worden, dass 2-Ethylhexansäure die Citrullin-Synthese im Harnstoffzyklus hemmt. In einem Produktionsbetrieb für 2-Ethylhexansäure sind im Zeitraum von 1989 bis 1996 je zwei Fälle von Reizungen der Haut, der Augen und der Atemwege nach akuter lokaler bzw. inhalativer Einwirkung aufgetreten. Ferner ist ein Fall einer unter Behandlung reversiblen Corneaverätzung durch 2-Ethylhexansäure beschrieben worden. Aus den Erfahrungen beim Menschen liegen keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial der 2-Ethylhexansäure vor.

7 Einstufungen und Grenzwerte

2-Ethylhexansäure wurde in die Kategorie R_E3 der fortpflanzungsgefährdenden Stoffe „Stoffe, die wegen möglicher fruchtschädigender (entwicklungsschädigender) Wirkungen beim Menschen zu Besorgnis Anlass geben“ gemäß den EU-Einstufungskriterien in der TRGS 905 legal eingestuft.

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

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der möglichen fruchtschädigenden Wirkung.

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