

Ausgabe: Juni 2008

Stand: Mai 2008

Methylcyclohexanol (techn. Gemisch)
(CAS-Nr.:25639-42-3)

1 AGW

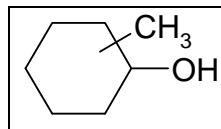
28 mg/m³ 6 ml/m³

Spitzenbegrenzung: Kategorie II Überschreitungsfaktor 2

2 Stoffcharakterisierung

Summenformel: C₇H₁₄O

Strukturformel:



Molekulargewicht: 114,19 g/Mol

CAS-Nr.: 25639-42-3 (Isomerengemisch)

Schmelzpunkt: < - 21°C (Isomerengemisch)

Siedepunkt: 155 – 180 °C (Isomerengemisch)

Dichte (20 °C) 0,92-0,94 g/cm³

Wasserlöslichkeit: 3,4 g/100 ml

Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 1,82 – 1,84 (2- Methylcyclohexanol)Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 4,75 mg/m³
 1 mg/m³ = 0,21 ppm

Die Isomeren von Methylcyclohexanol unterscheiden sich zum einen in der Stellung der Methyl- zur Hydroxylgruppe am Ring (1-Methylcyclohexanol, CAS-Nr. 590-67-0; 2-Methylcyclohexanol, CAS-Nr. 583-59-5; 3-Methylcyclohexanol, CAS-Nr. 591-23-1; 4-Methylcyclohexanol, CAS-Nr. 589-91-3) und zum anderen in der räumlichen Anordnung dieser Substituenten zueinander (cis/trans bzw. R/S-Konfiguration).

Soweit untersucht, weichen die physikalisch-chemischen Eigenschaften des technischen Methylcyclohexanols und der einzelnen Verbindungen, mit Ausnahme des 1-Isomers, nur geringfügig voneinander ab. Technisches Methylcyclohexanol besteht überwiegend aus den 3- und 4-Isomeren.

3 Toxikokinetik/Metabolismus

siehe MAK-Begründung Methylcyclohexanol (1998)

4 Akute Toxizität

Tierexperimentelle Daten

Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

Orale Aufnahme

Ein Gemisch aus 25,5 % cis-2- und 73,5% trans-2-Methylcyclohexanol führte an der Ratte zu einem oralen LD₅₀-Wert von 1125 mg/kg KG. In einem weiteren Test an der Ratte wurde für 2-Methylcyclohexanol ein LD₅₀-Wert von 1660 mg/kg KG ermittelt.

Bei Kaninchen lag die minimale letale Dosis nach oraler Verabreichung von Methylcyclohexanol (3- und 4-Isomerengemisch) zwischen 1750 und 2000 mg/kg KG. Dem Tod gingen eine schnelle narkotische Wirkung und Krämpfe voraus. Histopathologisch wurden Koagulationsnekrosen im Herzmuskel, in der Leber, in der Milz und in den Nieren festgestellt. Zum Teil kam es auch zu Ödemen und Hämorrhagien im Gehirn. Durch subletale Dosen von 1000 - 1750 mg/kg KG wurden Narkosen mit klonisch-tonischen Krämpfen, Speichel- und Tränenfluss hervorgerufen. Die Autopsie dieser Tiere ergab nur in der Leber pathologische Befunde.

Dermale Aufnahme

Jeweils ein Kaninchen erhielt epikutan 20, 25 und 45 ml Methylcyclohexanol (3- und 4-Isomerengemisch), wobei Teilmengen von 5 ml in jeweils 20 minütigem Abstand auf die rasierte Rückenhaut (250 cm²) getropft wurden. Die Haut wurde 20 Minuten nach der letzten Applikation gewaschen. Die mittlere und hohe Dosis führte zunächst zu einer tiefen Narkose und nach 9 bzw. 3 Stunden zum Tod der Tiere. Als minimal letaler Dosisbereich wurden 6800 – 9400 mg/kg KG abgeschätzt. Bei allen Tieren waren mäßiger Tremor, ein starker Abfall der Körpertemperatur, Tränenfluss sowie Verdickungen und Reizungen der Haut zu verzeichnen.

Erfahrungen am Menschen

Wiederholte Exposition gegenüber Methylcyclohexanoldämpfen in hoher Konzentration führt zu Reizerscheinungen an den Augen und an den oberen Atemwegen sowie zu Kopfschmerzen [Rowe und Mc Collister 1982]. Bei der Geruchsschwelle von 2375 mg/m³ (500 ppm) kann es zu Reizungen im oberen Atemtrakt kommen [Hathaway et al. 1991]. Nähere Einzelheiten liegen hierzu nicht vor.

Zu möglichen systemischen Effekten beim Menschen liegen nur wenige Angaben vor. Es handelt sich dabei um Arbeiter, die gegenüber methylcyclohexanol-haltigen Lösungsmittel für Cellulose exponiert waren. Einzelne Arbeiter zeigten eine verminderte Anzahl an Leukozyten im peripheren Blut. Ein Arbeiter zeigte eine leichte, relative Lymphozytose.

5 Reizwirkung/Ätzwirkung

Reizwirkung an Haut und Auge

Flüssiges Methylcyclohexanol wirkt beim Kaninchen mäßig reizend an Haut und Auge. Reizwirkungen von Methylcyclohexanol sind beim Menschen und beim Versuchstier möglich. Diese sind jedoch nicht sehr stark ausgeprägt. Das strukturverwandte Cyclohexanol hingegen wirkt im Tierversuch an den Augen ausgesprochen reizend, aber nur schwach reizend an der Haut [Rowe und Mc Collister 1982].

Auch beim Menschen ist die Hautreizwirkung von Cyclohexanol nur gering ausgeprägt. Die Geruchsschwelle liegt bei $0,21 \text{ mg/m}^3$ ($0,044 \text{ ppm}$) [Auer-Technikum, 1970]. (Bem.: lt. Rowe / Mc Collister bei 272 ppm)

In einer älteren Studie werden Reizungen an Auge, Nase und Rachen von Probanden nach 3-5 - minütiger Exposition gegenüber 100 ml/m^3 Cyclohexanol beschrieben. Die Probanden beurteilten 100 ml/m^3 als nicht akzeptabel für eine 8-stündige Exposition [Nelson et al. 1943]. Somit verfügt Cyclohexanol insgesamt über eine stärkere Reizwirkung als Methylcyclohexanol.

6 Sensibilisierung

Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor.

7 Toxizität nach wiederholter Belastung

Je 4 Kaninchen wurden über 10 Wochen an 5 Tagen pro Woche und 6 Stunden pro Tag gegen Methylcyclohexanol (3- und 4-Isomerenmischung) in Konzentrationen von 560 , 1060 und 2300 mg/m^3 (121 , 232 und 503 ppm) exponiert [Treon et al. 1943]. Ein oder zwei Kaninchen von insgesamt 12, wurden jeweils als Kontrolltiere eingesetzt. Bei keiner der eingesetzten Konzentrationen traten Todesfälle auf.

In der höchsten Dosisgruppe von 2300 mg/m^3 wurden Salivation, Bindehautreizung und leichte Lethargie beobachtet. Veränderungen des Hämoglobin-Gehaltes, der Erythrozyten und der Leukozyten im Peripherblut wurden nicht festgestellt.

Konzentrationsabhängige mikroskopisch pathologische Veränderungen in Leber und Nieren wurden bei allen Versuchstieren beobachtet. Bei der niedrigsten Dosierung von 560 mg/m^3 werden diese als mikroskopisch kaum erkennbare pathologische Veränderungen im Leber- und Nierengewebe beschrieben. Genaue Angaben zur Dosisabhängigkeit und zur Art des Effektes fehlen bei der Beschreibung der Studie von Methylcyclohexanol, jedoch ist aus der zusammenfassenden Diskussion der Effekte aller in dieser Publikation untersuchten Stoffe (Cyclohexan, Cyclohexanol, Methylcyclohexan und Derivate) zu ersehen, dass es sich um toxisch degenerative Veränderungen (Leber, Niere) handelt.

Das Körpergewicht aller Kaninchen nahm während des Versuchs mit Methylcyclohexanol zu. Bei der Körpertemperatur kam es zu keinen signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Kontrolle. Die Autoren schlussfolgern, dass ein NOEL nur kurz unterhalb einer Konzentration von 560 mg/m^3 liegen dürfte.

8 Fertilitätsminderung

Zur fertilitätsmindernden Wirkung von Methylcyclohexanol liegen keine Daten vor.

9 Fruchtschädigung

Es liegen keine Daten zur fruchtschädigenden Wirkung vor.

10 Mutagenität

Zur Mutagenität liegt lediglich ein Ames-Test vor. Dieser wurde an einem Gemisch aus 73,5 % trans-2- und 25,5 % cis-2- Methylcyclohexanol, das mit 0,4 % Cyclohexanol, 0,36 % unbekanntem Substanzen und 0,15% Wasser verunreinigt war an den Stämmen TA 1535, TA 1537, TA 98 und TA 100 durchgeführt. Sowohl ohne als auch mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems war das Ergebnis in dem nach der OECD-Richtlinie 471 durchgeführten Versuch bis zur höchsten getesteten Konzentration von 5000 µg/Platte negativ.

11 Kanzerogenität

Es liegen keine Daten zur kanzerogenen Wirkung von Methylcyclohexanol vor.

12 Sonstige Daten

keine

13 Ableitung des Grenzwertes

Für Methylcyclohexanol (alle Isomeren) liegen vergleichsweise wenige Daten vor. Die zentrale Studie (Treon et al. 1943), die auch die Beschreibung der 10-wöchigen Inhalationsstudie enthält, ist zwar sehr alt und die Ergebnisse sind nicht gut beschrieben. Wegen der geringen Ausprägung der Effekte, wird die Arbeit aber als ausreichend für eine Grenzwertableitung angesehen.

Ausgangspunkt für die Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwertes ist der LOAEL von 560 mg/m³ (118 ppm) der subchronischen Inhalationsstudie an Kaninchen. Da keine stoffspezifischen Daten vorliegen, werden die folgenden Standardextrapolationsfaktoren verwendet:

Zeitextrapolation (subchronisch => chronisch): 1/2

Inter- und Intraspeziesvariabilität: 1/5

Zusätzlich wird ein Sicherheitsfaktor von 1/2 angewendet, da der LOEL und nicht der NOEL als Startpunkt dient.

Hieraus ergibt sich für Methylcyclohexanol (techn. Gemisch) ein Arbeitsplatzgrenzwert von 6 ppm (28 mg/m³).

Da systemische Wirkungen im Vordergrund stehen, erfolgt die Zuordnung zur Kurzzeit-Kategorie II. Als Überschreitungsfaktor wird der Basiswert von 2 festgelegt, da für einen anderen Wert keine Daten vorhanden sind.

Studien zur fruchtschädigenden und allergenen Wirkung liegen nicht vor, sodass über kann die Vergabe der Bemerkungen Y/Z bzw. Sa/Sh nicht entschieden werden kann.

Hinweise auf relevante dermale Resorption mit systemischen Wirkungen bei hohen Dosierungen im Tierversuch liegen vor. Da die bei Einhaltung des Arbeitsplatzgrenzwertes resorbierbaren Stoffmengen weit unterhalb der Dosierungen liegen, die im Tierversuch nach dermalen Applikation zu systemischen Wirkungen führten, erfolgt keine Kennzeichnung mit „H“.

14 Abbildungen und Tabellen

keine

15 Literatur

- [1] Auer-Technikum, 6. Ausgabe, 1970
- [2] MAK (1971, Nachtrag 1998, 2001) Cyclohexanol, MAK-Begründung
- [3] Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP, In: Proctor and Hughes Chemical hazards of the workplace, fourth edition (1991) New York: Van Nostrand Reinhold 1991, 414
- [4] Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Methylcyclohexanol (mixed isomers); Health based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; 2000/150SH/010
- [5] Nelson, K. W., J. F. Ege, Jr., M. Ross, L. E. Woodman u. L. Silverman: J. Industr. Hyg. 25, 282 (1943)
- [6] Rowe VK, Mc Collister SB (1982) Alcohols In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg.) Pattys industrial hygiene and toxicology, Band 2 C, John Wiley & Sons, New York: 4649 – 4652
- [7] Treon JF et al. (1943) The physiological response of animals to cyclohexane, methylhexane and certain derivatives of these compounds. I Oral administration and cutaneous application J Ind Hyg Toxicol 25: 199 – 214
- [8] Treon JF et al. (1943) The physiological response of animals to cyclohexane, methylhexane and certain derivatives of these compounds. II Inhalation J Ind Hyg Toxicol 25: 323 – 347