

Ausgabe: Januar 2006

Stand: Februar 1992

Isovaleraldehyd**(CAS-Nr.: 590-86-3)**10 ml/m³, ca 40 mg/m³**1 Substanzcharakteristik**

| | |
|-------------------------|--|
| Substanzname: | 3-Methylbutanal |
| Synonyma: | Isovaleraldehyd |
| Strukturformel: | (CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -CHO |
| Summenformel: | C ₅ H ₁₁ O |
| CAS-Nummer: | 590-86-3 |
| molare Masse: | 87,1 g/mol |
| Schmelzpunkt: | - 51 °C |
| Siedepunkt: | 93 °C |
| Flammpunkt: | 0 °C |
| Zündtemperatur: | 210 °C |
| Dampfdruck: | 61 mbar |
| spezif. Gewicht: | 0,798 g/m ³ |
| Löslichkeit: Wasser: | (25 °C) 20 g/l |
| Aussehen: | farblose Flüssigkeit |
| Umrechnungsfaktoren: | 1ml/m ³ = 3,9 mg/m ³ |
| Gefährliche Reaktionen: | selbstentzündlich bei Verteilung auf große Oberfläche; exotherme Reaktion in Gegenwart von Alkalien |

2 Grenzwerte, Einstufungen, Regelungen

Isovaleraldehyd ist weder im Anhang VI der Gefahrstoffverordnung noch im Anhang I der EG-Richtlinie "Gefährliche Stoffe" gelistet. Gemäß Gefahrstoffverordnung und "EG-Leitfaden zur Einstufung und Kennzeichnung" ist jedoch zu kennzeichnen:

Gefahrensymbol: F + Xi

R-Sätze: 11 - 36/38

S-Sätze: 16 - 29

Einstufung gemäß Verordnung brennbarer Flüssigkeiten: A I

Wassergefährdungsklasse: 1

3 Herstellung, Verwendung, Exposition

Isovaleraldehyd wird durch Hydroformylierung von Isobuten hergestellt.

Als großtechnisches Zwischenprodukt findet es in vielen Einsatzbereichen Verwendung, z.B. für die Synthese von Vitaminen.

4 Erfahrungen am Menschen

Bei einer mehrtägigen Exposition unbekannter Konzentration, jedoch wahrnehmbarem Aldehydgeruch, erlitten 7 Arbeiter Atemwegsreizungen, Husten, Atemnot, Engegefühl in der Brust, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schwächegefühl und Müdigkeit. Nach Behebung der Emissionsquelle bildeten sich die Symptome wieder zurück. [1] Die mittlere Isovaleraldehyd-Plasma-Konzentration bei Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie (0,244 µmol/l) unterscheidet sich nicht signifikant von der bei gesunden Kontrollpersonen (0,116 µmol/l). Die orale Gabe von 9,5 g Leucin führte zu einem signifikanten Anstieg der Isovaleraldehyd-Plasma-Konzentration bei Patienten (1,09 µmol/l) und Gesunden (1,61 µmol/l). [2]

5 Toxikologische Daten

Toxikologische Bewertung zur Ableitung eines firmeninternen Richtwertes (ARW)

Vorgeschlagener Richtwert: 10 ppm (ca. 40 mg/m³)

Die Substanz zeigte im Tierexperiment eine geringe akute dermale und inhalative Toxizität. Orale LD₅₀-Werte an der Ratte lagen zwischen > 3.200 und 7.660 mg/kg Körpergewicht. Nach einer russischen Arbeit betrug die LD₅₀ nach oraler Gabe an der Ratte 5.600, bei der Maus 4.750, beim Meerschweinchen 2.950 mg/kg Körpergewicht.

Nach dermaler Einwirkung unter okklusiven Bedingungen fand sich beim Kaninchen eine LD₅₀ von 3.800 mg/kg Körpergewicht. Nach einer anderen Arbeit (Applikationsbedingungen unklar) betrug die dermale LD₅₀ am Kaninchen > 5.000 mg/kg.

Die inhalative akute Toxizität kann aus dem Gesamtbild der folgenden Untersuchungen mit hinreichender Genauigkeit abgeschätzt werden: Nach einer russischen Arbeit von 1983 soll die LC₅₀ an der Ratte 91 mg/l und bei der Maus 51 mg/l betragen haben (ca. 22.750 bzw. 12.750 ppm), doch existieren keine Angaben zur Expositionsdauer. Nach Carpenter (1974) führte die Exposition von Ratten in einer dampfgesättigten Atmosphäre über 15 Minuten zu keinen Todesfällen, hingegen war die Exposition über 4 Stunden bei 57 mg/l (ca. 14.250 ppm) letal für 5/6 Ratten. Bei einer Prüfung der BASF AG gab es keine Todesfälle in dampfgesättigter Atmosphäre nach 10minütiger Exposition; nach 30minütiger Exposition starb 1/6 Ratten. Nach einer weiteren Mitteilung wurden Aerosol-Konzentrationen von 6,2 mg/l (ca. 1.550 ppm) über 10 Stunden von 5 Kaninchen überlebt. 5/20 Meerschweinchen und 3/50 Mäusen starben unter diesen Bedingungen. Eine Publikation berichtet über sensorische Irritationen bei 700 - 1.000 ppm (ca. 4 mg/l).

Zur Hautreizwirkung liegen die folgenden Ergebnisse vor: Reizeffekte wurden beim Kaninchen nach 24stündiger Applikation unter Okklusivbedingungen gefunden. Nach Carpenter et al. 1974 war die Substanz nicht reizend an der Kaninchenhaut und in einer tabellarischen Mitteilung von Fasset et al. werden mäßige Reizeffekte beim Meerschweinchen verzeichnet. Am Auge fanden sich Reizeffekte.

Zur Gentoxizität liegen eine in vitro Untersuchung (SCE an Humanlymphozyten) mit fraglichen Befunden und negative Ergebnisse im Ames-Test vor. Ein Recombinations Assay an *Bazillus subtilis* H 17, M 40 zeigte keine genetische Aktivität in Gegenwart oder Abwesenheit von metabolischer Aktivierung.

Zur Frage der Sensibilisierung gibt es einen "Maximierungstest" an 79 Probanden, bei denen das Material in 1%iger Lösung in Petroleum aufgetragen wurde (keine Angaben über die Häufigkeit der Exposition). Es fanden sich hierbei keine sensibilisierenden Effekte.

Subakute bzw. subchronische Untersuchungen zur inhalativen Toxizität liegen nicht vor. Das relativ uniforme Wirkprofil der Aldehyde gestattet hierzu jedoch qualitativ und in gewissem Rahmen auch quantitativ eine Anlehnung an Daten und Befunde, die bei Untersuchungen mit anderen Aldehyden erhalten wurden.

Im Falle von Isovaleraldehyd können die Untersuchungen mit n-Butyraldehyd und - mit Einschränkung - die von Isobutyraldehyd herangezogen werden.

Mit n-Butyraldehyd wurden bei Ratten und Hunden im subchronischen Versuch Schädigungen der Nasenschleimhäute bei Expositionen von 125 - 2.000 ppm gefunden. Der "no effect level" betrug 51 ppm.

Mit Isobutyraldehyd fanden sich nach 14tägiger Exposition bei 1.000 ppm Nasenreizeffekte bei Ratten. Bei folgenden Prüfungen liegt der histopathologische Berichtsteil nicht vor, so dass über Effekte an der Nase nichts sicheres ausgesagt werden kann: In einem 14-Tage-Inhalationsversuch (Ratten und Mäuse; 500 - 8.000 ppm) führten 4.000 und 8.000 ppm zu Lungenentzündungen; bei 8.000 ppm wurden hohe Toxizität und Letalität verzeichnet. Im 90-Tage-Inhalationsversuch (Ratten und Mäuse) waren 50 - 2.000 ppm bzw. 500 - 2.000 ppm ohne eindeutige organotoxische Effekte, 4.000 ppm führten zu hoher Letalität. Im Rahmen einer Untersuchung zur Reproduktionstoxizität von Isobutyraldehyd mit inhalativer Exposition über 13 Wochen (Mäuse mit 500, 1.000 und 2.000 ppm bzw. Ratten mit 500, 1.000, 2.000 und 4.000 ppm) zeigten die Ratten, im Gegensatz zu den Mäusen, verringerte Gewichte und Gewichtsentwicklung des Nebenhodenschwanzes und des Nebenhodenganges. Über die Dosierung, bei der die Effekte auftraten, wurde nichts mitgeteilt.

Ferner existieren Untersuchungen zur pränatalen Toxizität von 3-Methylbutanol-1 an Ratte und Kaninchen, die keine hohe systemische Toxizität des hieraus auf dem Oxidationswege entstehenden Isovaleraldehyd und keine fruchtschädigende Wirkung des Vorläufers 3-Methylbutanol-1 erkennen lassen. Beide Stoffe werden im Stoffwechsel zu Isovaleriansäure abgebaut. Isovaleriansäure selbst entsteht auch physiologisch beim Leucin-Abbau.

Für die inhalative Aufnahme von Isovaleraldehyd können die Schleimhäute der Nasenhöhlen als das empfindlichste und die Exposition limitierende Zielgewebe angenommen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es unterhalb der Reizschwelle am Atemtrakt zu organ-toxischen bzw. systemisch-toxischen Effekten kommt.

Tierexperimentell nachgewiesene kanzerogene Wirkungen von Formaldehyd und Acetaldehyd traten erst oberhalb der Reizschwelle bzw. der zytotoxischen Wirkungsschwelle auf. Diese lässt sich bereits in subchronischen Versuchen ermitteln. Vor dem Hintergrund eines "no effect levels" von 51 ppm für n-Butyraldehyd und eines MAK-Wertes für Acetaldehyd lässt sich in einer Analogiebetrachtung ein ARW für Isovaleraldehyd ableiten. Dieser wird, da Isovaleraldehyd im Vergleich zu n-Butyraldehyd (ARW = 20 ppm) weniger gut untersucht ist, bei 10 ppm festgesetzt.

6 Analysenmethode

| | |
|----------------------|---|
| Messprinzip: | Hit Hilfe einer Pumpe wird ein definiertes Luftvolumen über ein mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin imprägniertes Glasfilter gesaugt. Nach Desorption mit 5 ml Acetonitril erfolgt chromatographische Bestimmung durch HPLC mit UV-Detektor (365 nm). |
| Bestimmungsgrenze: | absolut: 38 ng Isovaleraldehyd relativ: 0,015 mg/m ³ Isovaleraldehyd bei 500l Probeluft, 5 ml Desorptionslösung und 25 µl Injektionsvolumen |
| Selektivität: | Die Selektivität ist in jedem Einzelfall zu prüfen |
| Vorteile: | Personenbezogene und selektive Messungen möglich |
| Nachteile: | Keine Anzeige von Konzentrationsspitzen |
| Apparativer Aufwand: | Pumpe, Glasfaserfilter, HPLC mit UV-Detektor |

Literatur:

- [1] Wilkinson J F. Poisoning by 2-Methylbutyraldehyde (Isovaleraldehyd). J Hyg London 40, 555 - 559, (1940) Anmerkung: Nach der in der Arbeit angegebenen Strukturformel handelt es sich um 3-Methylbutyraldehyd.
- [2] Marshall A p, DeSouza M, Morgan M Y. Plasma 3-methylbutanal in man and its relationship to hepatic encephalopathy. Clin Physiol 5, 53-62, (1985)