

tert-Butylacetat

B

MAK-Wert (1999)	20 ml/m³ (ppm) \cong 96 mg/m³
Spitzenbegrenzung (1999)	Kategorie II,2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1999)	Gruppe D
Erbgutverändernde Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Essigsäure-tert-butylester
Chemische Bezeichnung	1,1-Dimethyl-1-ethylacetat
CAS-Nr.	540-88-5
Formel	CH ₃ COO–C(CH ₃) ₃ C ₆ H ₁₂ O ₂
Molmasse	116,16
Schmelzpunkt	n. a.
Siedepunkt	97°C
Dichte bei 20°C	0,87 g/cm ³
Dampfdruck bei 20°C	n. a.
log P_{ow}	1,38; 1,79
1 ml/m³ (ppm) \cong 4,82 mg/m³	1 mg/m³ \cong 0,207 ml/m³ (ppm)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

tert-Butylacetat wird nach Aufnahme in den Organismus bzw. nach Kontakt mit den Schleimhäuten zu tert-Butanol und Essigsäure hydrolysiert. Quantitative Angaben hierzu liegen nicht vor. Bei längerer Expositionsdauer ist mit einer Anreicherung des Metaboliten tert-Butanol im Blut zu rechnen. Nach unveröffentlichten Ergebnissen soll die Reizwirkung auf Augen und Schleimhäute des oberen Respirationstraktes

2 tert-Butylacetat

geringer sein als die des 1-Butylacetats. Die akute Toxizität von tert-Butylacetat bei inhalativer, oraler und dermaler Exposition ist gering. An der Kaninchenhaut wirkt die Substanz nur schwach reizend.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Angaben vor. Die Reizwirkung könnte durch die bei der Hydrolyse entstehende Essigsäure verursacht werden.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Eine durch verschiedene Esterasen katalysierte Hydrolyse von Butylacetaten zu den entsprechenden Butylalkoholen und zu Essigsäure nach Kontakt mit den Schleimhäuten ist anzunehmen und wurde *in vitro* mit Nasengeweben der Ratte für alle Butylacetatisomeren gezeigt. Die Hydrolysegeschwindigkeit verringerte sich mit zunehmender Verzweigung des Butylrests und betrug zwischen 42 und 77 nmol/mg Protein und Minute. Dies ist mit der zunehmenden sterischen Hinderung zu erklären (Dahl et al. 1987).

Bei einer 5stündigen Exposition von tracheokanulierten Ratten gegen 440 ml tert-Butylacetat/m³ oder einer 4,25stündigen Exposition gegen 900 ml/m³ stiegen die Blutkonzentrationen von tert-Butylacetat und tert-Butanol bis zum Expositionsende kontinuierlich an. Bei 440 ml/m³ wurde eine maximale tert-Butylacetat-Konzentration von ca. 280 µM und eine maximale tert-Butanolkonzentration von ca. 340 µM erreicht. Bei 900 ml/m³ betrugen die entsprechenden Werte ca. 550 und 450 µM. 45 Minuten nach Ende der Exposition gegen 900 ml/m³ nahm die Blutkonzentration von tert-Butylacetat auf ca. 300 µM ab, während die tert-Butanolkonzentration konstant blieb. Dies ist darauf zurückzuführen, daß tertiäre Alkohole schlechte Substrate für die Alkoholdehydrogenase sind und entsprechend langsam metabolisiert werden (Groth und Freundt 1994).

4 Erfahrungen beim Menschen

Unveröffentlichte Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Reizwirkung von tert-Butylacetat geringer als die von 1-Butylacetat ist (ACGIH 1991). Der Schwellenwert für nasale Reizung bei anosmischen Probanden und einer ca. 2 Sekunden dauernden Exposition wurde für tert-Butylacetat mit 9460 ml/m³ angegeben (Abraham et al. 1996).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Für Sprague-Dawley-Ratten wurde bei 4stündiger Exposition ein LC₅₀-Wert von 13300 mg/m³ (2750 ml/m³) bestimmt. Die orale LD₅₀ für diesen Rattenstamm be-

trug 3300 mg/kg KG. Eine 24stündige okklusive Applikation von bis zu 23 ml/kg KG (20200 mg/kg KG) auf die Rückenhaut überlebten alle 4 Kaninchen. Einziges Symptom war ein vorübergehendes Erythem (Albemarle Corporation 1958). Die RD_{50} für Mäuse betrug 75850 mg/m³ (ca. 15200 ml/m³). Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wurde nicht angegeben (Muller und Greff 1984).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Es liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Am Kaninchenauge waren 0,1 ml der unverdünnten Testsubstanz nur minimal reizend. Der höchste Reizindex von 4,8 bei einem Maximalwert von 110 wurde eine Stunde nach Applikation erzielt (Albemarle Corporation 1958).

5.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor. Allerdings liegen Informationen zum reproduktionstoxischen Potential der Metabolite vor: tert-Butanol ist bei einem MAK-Wert von 20 ml/m³ in Schwangerschaftsgruppe D eingestuft, da in 2 Untersuchungen z. T. bei nicht-maternaltoxischen Konzentrationen bzw. Dosierungen embryo- und fetotoxische Effekte nachweisbar waren. Andererseits waren die getesteten Konzentrationen und Dosierungen so hoch, daß der Metabolismus oder die Ausscheidung möglicherweise bereits gesättigt waren (vgl. Begründung „tert-Butanol“ 1999). Eine abschließende Bewertung ist daher erst durch entsprechende Studien in niedrigeren Konzentrationsbereichen möglich. Der andere Metabolit, die Essigsäure, ist derzeit in keine Schwangerschaftsgruppe eingestuft. Wirksames Prinzip einer potentiellen fruchtschädigenden Wirkung könnte hier die Azidose sein. Allerdings zeigten selbst sehr hohe Konzentrationen verschiedener Alkylacetatester (z. B. 54000 mg n-Propylacetat/m³ entsprechend 13000 ml/m³) bei über 2stündiger Exposition von Kaninchen keine entsprechende Wirkung (Flury und Wirth 1933), so daß im Bereich des MAK-Wertes für tert-Butylacetat nicht mit einer fruchtschädigenden Wirkung durch die Essigsäure zu rechnen ist. Bestätigt wird dies durch eine Studie an Kaninchen mit Verabreichung von 1600 mg Apfelmösten-Essig/kg KG über die Gestationstage 6 bis 18. Bei einem angenommenen Essigsäuregehalt von 5% entspricht dies 80 mg Essigsäure/kg KG. Es wurden weder maternale noch fetale Toxizität oder vermehrte Mißbildungen bei den Feten beobachtet (FDA 1977).

4 tert-Butylacetat

5.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

6 Bewertung

Für die Arbeitsplatzsituation dürfte einerseits die Reizwirkung von tert-Butylacetat zu den kritischen Effekten zählen, andererseits sind auch systemisch-toxische Effekte aufgrund der Anreicherung von tert-Butanol nach Inhalation von tert-Butylacetat nicht auszuschließen. Zur Reizschwelle liegen keine Angaben vor. Es kann jedoch angenommen werden, daß diese nicht sehr verschieden von der Reizschwelle des besser untersuchten 1-Butylacetats mit einem MAK-Wert von 100 ml/m^3 ist (vgl. Begründung „1-Butylacetat“ 1999). Untersuchungen zur systemischen Toxizität von tert-Butylacetat selbst liegen nicht vor, jedoch kann diese über die Bewertung der systemischen Toxizität der Metabolite abgeschätzt werden. Für tert-Butanol wurde der MAK-Wert, basierend auf der Dosis-Wirkungs-Beziehung systemischer Effekte bei männlichen Ratten als empfindlichster Spezies, auf 20 ml/m^3 festgesetzt (vgl. Begründung „tert-Butanol“ 1999). Daher muß auch der MAK-Wert für tert-Butylacetat auf 20 ml/m^3 gesenkt werden. Die bei Einhaltung des MAK-Wertes täglich aufgenommene Essigsäuremenge von ca. 0,5 g liegt unter der durchschnittlichen nahrungsbedingt aufgenommenen Menge (Guest et al. 1982). Weiterhin entsteht Essigsäure endogen und vermag in zahlreiche Intermediärstoffwechselwege einzugehen, so daß durch die zusätzliche arbeitsbedingte Belastung keine adversen Effekte zu erwarten sind.

Wegen der hohen Halbwertszeit des Metaboliten erfolgt die Spitzenbegrenzung in Analogie zum tert-Butanol nach Kategorie II,2.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität mit tert-Butylacetat selbst liegen nicht vor. Durch eine Bewertung des reproduktionstoxischen Potentials der Metabolite kann jedoch eine Aussage für die Ausgangssubstanz abgeleitet werden. Für die Essigsäure ist bei Einhaltung des MAK-Wertes für tert-Butylacetat keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten (vgl. Kapitel 5.5). tert-Butanol selbst ist bei einem MAK-Wert von 20 ml/m^3 in Schwangerschaftsgruppe D eingestuft (vgl. Begründung „tert-Butanol“ 1999). In Analogie hierzu wird tert-Butylacetat ebenfalls in Schwangerschaftsgruppe D geführt.

Aufgrund fehlender Daten erfolgt keine Markierung mit „H“ oder „S“.

7 Literatur

- Abraham MH, Andonian-Haftvan J, Cometto-Muñiz JE, Cain WS (1996) An analysis of nasal irritation thresholds using a new solvation equation. *Fundam Appl Toxicol* 31: 71–76
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1991) Isobutyl acetate, sec-butyl acetate, tert-butyl acetate. In: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, ACGIH, Cincinnati, OH, USA

- Albemarle Corporation (1958) Toxicity studies on TFA-168, tert-butyl acetate, with cover letter dated 03/23/94. Indus Bio-Test Laboratories. NTIS/OTS 0556824, EPA/OTS 86940000229, NTIS, Springfield, VA, USA
- Dahl AR, Miller SC, Petridou-Fischer J (1987) Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters. *Toxicol Lett* 36: 129–136
- FDA (Food and Drug Administration) (1977) Evaluation of the health aspects of acetic acid, sodium acetate, and sodium diacetate as food ingredients. Report No FDA/BF-78/16; NTIS Doc No PB-274670, NTIS, Springfield, VA, USA
- Flury F, Wirth W (1933) Zur Toxikologie der Lösungsmittel. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 5: 1–90
- Groth G, Freundt KJ (1994) Inhaled tert-butyl acetate and its metabolite tert-butyl alcohol accumulate in the blood during exposure. *Hum Exp Toxicol* 13: 478–480
- Guest D, Katz GV, Astill BD (1982) Aliphatic carboxylic acids. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Band 2C, John Wiley & Sons, New York, 4910
- Muller J, Greff G (1984) Recherche de relations entre toxicite de molecules d'interet industriel et proprietes physico-chimiques: test d'irritation des voies aeriennes superieures applique a quatre familles chimiques. *Food Chem Toxicol* 22: 661–664

abgeschlossen am 06.04.1999

B

