

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Dimethoxymethan

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** Dimethoxymethan; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; zentrales Nervensystem

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Dimethoxymethan. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):665-669]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb10987d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb10987d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10987d0067>

**Addendum abgeschlossen:** 21 Mrz 2018

**Erstveröffentlichung (Online):** 25 Apr 2019

*Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.*



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# Dimethoxymethane

## [Dimethoxymethan]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb10987d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of dimethoxymethane [109-87-5].

The critical effect is depression of the central nervous system, which was observed in a 13-week study in rats at 9650 ml/m<sup>3</sup>. A MAK value of 500 ml/m<sup>3</sup> is derived from the NOAEC of 1908 ml/m<sup>3</sup>, taking into account the increased respiratory volume at the workplace because the blood:air partition coefficient of dimethoxymethane is > 5 (see List of MAK and BAT Values, Sections I b and I c). Since a systemic effect is critical, classification in Peak Limitation Category II is retained. As the half-life is somewhat longer than one hour, the excursion factor of 2 is confirmed.

The NOAEC for developmental toxicity in rats is 10 068 ml/m<sup>3</sup> and, after considering the increased respiratory volume at the workplace, the difference to the MAK value is sufficient. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and dimethoxymethane remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Limited data show no sensitization.

#### Keywords

Dimethoxymethan; Dimethylformal; Formal; Formaldehyddimethylacetal; Methylal; Methylendimethylether; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Dimethoxymethan

[109-87-5]

## Nachtrag 2019

**MAK-Wert (2018)** **500 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\triangleq$  1600 mg/m<sup>3</sup>**  
**Spitzenbegrenzung (2002)** **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2**

**Hautresorption** –  
**Sensibilisierende Wirkung** –  
**Krebserzeugende Wirkung** –  
**Fruchtschädigende Wirkung (2006)** **Gruppe C**  
**Keimzellmutagene Wirkung** –

**BAT-Wert** –

Dampfdruck bei 20 °C 400 hPa (ECHA 2017)  
 log K<sub>ow</sub> 0 (ECHA 2017)  
 Löslichkeit bei 20 °C 330 g/l Wasser (ECHA 2017)

**1 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\triangleq$  3,165 mg/m<sup>3</sup>** **1 mg/m<sup>3</sup>  $\triangleq$  0,316 ml/m<sup>3</sup> (ppm)**

Für Dimethoxymethan liegt eine Begründung von 2003 und ein Nachtrag von 2007 zur Schwangerschaftsgruppe vor. Der MAK-Wert von 1000 ml/m<sup>3</sup> gilt seit 1958.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher als unter diesen experimentellen Bedingungen ist. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Dimethoxymethan ist, nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet, 62,7. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Dimethoxymethan geändert werden müssen.

Dimethoxymethan wird aus Methanol und Formaldehyd hergestellt. Auch in Produkten mit einer höheren Reinheit als 99,5 % können noch Ausgangsstoffe enthalten sein (ECHA 2017). In 99,5%igem Dimethoxymethan waren bei 25 °C und pH-Werten von 4 bis 8 nach einem Jahr weniger als 0,6 mg Formaldehyd/l enthalten.

Dimethoxymethan hydrolysiert in Wasser zu Formaldehyd und Methanol (Begründung 2003). Die Hydrolyse nimmt mit sinkendem pH-Wert zu, bei höheren pH-Werten als 9 ist der Stoff stabil. Selbst bei einem pH-Wert von 2,5 in künstlichem Magensaft ist der 99%ige Stoff noch 24 Stunden lang stabil, bei niedrigeren pH-Werten nimmt die Stabilität ab. Bei einem pH-Wert von 7 wurde für 25%iges wässriges Dimethoxymethan nach 28 Tagen eine Formaldehydkonzentration von 7 mg/l gemessen (ECHA 2017). Bei physiologischem pH-Wert ist somit in wässrigen Medien nur eine sehr geringe Hydrolyse zu Methanol und Formaldehyd zu erwarten.

## **Toxikokinetik und Metabolismus**

Nach intravenöser Gabe von ca. 1,1 g Dimethoxymethan/kg KG an Hunde betrug die höchste Konzentration im Blut 3500 mg/l. Diese fiel innerhalb von einer Stunde auf 1940 mg/l und betrug 7 Stunden nach der Gabe 340 mg/l (Virtue 1951; Begründung 2003). Daraus kann eine Halbwertszeit der Elimination aus dem Blut von 1 bis 2 Stunden abgeschätzt werden. Durchschnittlich wurde etwas weniger als die Hälfte der applizierten Menge in der ersten Stunde abgeatmet (aus Angaben in Tabelle berechnet; Virtue 1951). Dies bestätigt eine Halbwertszeit von knapp über einer Stunde, und damit wird sich das Fließgleichgewicht bei inhalativer Exposition rasch einstellen.

Mit einem mathematischen Modell wurde eine dermale Aufnahme von 2480 mg unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition, 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche) errechnet (Fiserova-Bergerova et al. 1990 in Begründung 2003).

## **Erfahrungen beim Menschen**

Bei der Herstellung von Dimethoxymethan wurde an Arbeitsplätzen in China bei 14 von 165 Luftproben eine Konzentration von mehr als 3000 mg/m<sup>3</sup> (ca. 1000 ml/m<sup>3</sup>) gemessen. Bei Exposition gegen mehr als 6000 mg/m<sup>3</sup> (ca. 2000 ml/m<sup>3</sup>) klagten die Exponierten über Symptome (k. w. A.). Zwischen den Exponierten und einer Kontrollgruppe wurden bei der medizinischen Untersuchung (k. w. A.) keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Studie ist in chinesischer Sprache mit englischem Abstract publiziert (Chen et al. 2013). Aufgrund der limitierten Darstellung kann die Studie nicht zur Bewertung von Dimethoxymethan herangezogen werden.

Außer zur narkotischen Wirkung (Begründung 2003) liegen weiterhin keine Daten vor.

## Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Der MAK-Wert wurde aus einer 13-Wochen-Studie mit Exposition von Ratten über die Nase an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche und einer NOAEC von 1908 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet. Das Dimethoxymethan hatte eine Reinheit von 99,9 %. Bei 9650 ml/m<sup>3</sup> traten ZNS-Depression und erhöhte Lebergewichte sowie erhöhter Wasserkonsum auf. Adverse Befunde an den Nasentubinalien und Augen wurden nicht festgestellt (Begründung 2003; ECHA 2017).

Bei einer Konzentration von 10 068 ml/m<sup>3</sup>, nicht aber bei 1954 ml/m<sup>3</sup>, kam es in einer Entwicklungstoxizitäts-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Ratten bei 10-tägiger Exposition zu maternaltoxischen Effekten in Form von ZNS-Depression und Reizwirkung (Nachtrag 2007). Der Vergleich mit der 13-Wochen-Studie zeigt, dass die NOAEC mit zunehmender Expositionszeit gleich bleibt, wie für einen prä-narkotischen Effekt bei einem nicht akkumulierenden Stoff zu erwarten ist.

## Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine neuen Daten vor. Im Maximierungstest an Meerschweinchen war Dimethoxymethan nicht sensibilisierend (Begründung 2003).

## Entwicklungstoxizität

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Ratten mit Ganzkörper-Exposition gegen dampfförmiges Dimethoxymethan war die höchste getestete Konzentration von 10 068 ml/m<sup>3</sup> die NOAEC für Entwicklungstoxizität (Nachtrag 2007). Weitere Daten zur entwicklungstoxischen Wirkung liegen nicht vor.

## Bewertung

Kritischer Effekt ist die ZNS-depressive Wirkung bei Ratten in einer 13-Wochen-Studie bei etwa 10 000 ml/m<sup>3</sup>.

**MAK-Wert.** Für 99,9%iges Dimethoxymethan beträgt die subchronische NOAEC an Ratten 1908 ml/m<sup>3</sup>. Die ZNS-depressive Wirkung ist konzentrationsabhängig, daher ist bei chronischer Exposition keine niedrigere NOAEC als bei subchronischer Exposition zu erwarten. Da sich bei einer Halbwertszeit von knapp über einer Stunde das Fließgleichgewicht nach 6 Stunden eingestellt hat, ist die längere tägliche Expositionszeit am Arbeitsplatz im Vergleich zum Tierversuch für die Berechnung des MAK-Werts vernachlässigbar. Wegen des hohen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten ist das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz zu berücksichtigen. Damit beträgt die äquivalente Konzentration am Arbeitsplatz zwei Drittel der im Versuch eingesetzten Konzentration (1:1,5) (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I c). Nach Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) beträgt die entsprechende Konzentration am Arbeitsplatz 636 ml/m<sup>3</sup>. Unter

Anwendung des Preferred-Value-Approach kann ein MAK-Wert von 500 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet werden. Bei dieser Konzentration ist auch keine Wirkung von eventuell lokal entstehendem Formaldehyd zu erwarten, da an den Nasenturbinalien und Augen der Tiere selbst bei 9650 ml Dimethoxymethan/m<sup>3</sup> keine adversen Befunde auftraten.

**Spitzenbegrenzung.** Wegen der systemischen Wirkung bleibt Dimethoxymethan weiterhin der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet. Aus den Daten nach intravenöser Gabe an Hunde kann eine Halbwertszeit von knapp über einer Stunde abgeschätzt werden. Dem entspricht der bisherige Überschreitungsfaktor von 2.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Da der MAK-Wert auf 500 ml/m<sup>3</sup> gesenkt wird, entspricht die NOAEC für Entwicklungstoxizität bei Ratten mit 10 068 ml/m<sup>3</sup>, unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:1,5; siehe oben), dem 13-Fachen des MAK-Werts, so dass die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe C beibehalten wird.

**Hautresorption.** Mit einem mathematischen Modell wurde eine dermale Aufnahme von 2480 mg unter Standardbedingungen errechnet (Begründung 2003). Bei Übertragung der systemischen NOAEC aus der Ratten-Inhalationsstudie auf den Menschen (siehe oben) resultiert eine Konzentration von 636 ml/m<sup>3</sup>. Bei 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen und 100 % Resorption entspricht dies einer Menge von ca. 20 000 mg. Damit liegt die errechnete Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge und Dimethoxymethan wird weiterhin nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Dimethoxymethan liegen weiterhin keine Befunde beim Menschen und keine positiven experimentellen Untersuchungen am Tier vor. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor. Dimethoxymethan wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Literatur

- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Chen H, Lin L, Zhang MT, Liu Q, Li G, Yu BK, Cui L (2013) Study on occupational exposure limit of dimethoxymethane in workplace air (chin). *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 31: 787–791
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on dimethoxymethane (CAS Number 109-87-5), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 06.05.2017,  
<https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Virtue RW (1951) Anesthesia with methylal in dogs, mice and rats. *Anesthesiology* 12: 100–108

abgeschlossen am 21.03.2018