

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Arbeitsmedizin  
-Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Ute Witting-

Entwicklung und Validierung einer neuen Messmethode  
zur Bestimmung luftgetragener aliphatischer Aldehyde

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Christoph Dresen  
aus Essen  
2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Norbert Binding

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mußhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Arbeitsmedizin  
- Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Ute Witting -  
Referent: Prof. Dr. rer. nat. Norbert Binding  
Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mußhoff  
Zusammenfassung

Entwicklung und Validierung einer neuen Messmethode  
zur Bestimmung luftgetragener aliphatischer Aldehyde

Christoph Dresen

Zur Quantifizierung luftgetragener aliphatischer Aldehyde sind zahlreiche Methoden entwickelt worden. Als aktuelles Standardverfahren kann die Derivatisierung der Carbonylverbindungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2,4-DNPH) und nachfolgender hochdruckflüssigchromatographischer Trennung mit UV-Detektion gelten. Ziel dieser Arbeit war es, ein neues Derivatisierungsreagenz für die Derivatisierung aliphatischer Aldehyde einzusetzen und eine Messmethode zur quantitativen Erfassung von insgesamt 7 Aldehyden (Acetaldehyd, Isovaleraldehyd, 2-Ethylhexanal, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd und Capronaldehyd) zu entwickeln und zu validieren.

Das neue Reagenz 4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin (MMNTH) trägt an einem zentralen Triazinring eine reaktive Hydrazingruppe, eine detektierbare Methoxynaphthylgruppe und eine die Löslichkeit und die chromatographischen Eigenschaften beeinflussende Methoxygruppe. Von erheblicher Bedeutung ist der Triazinring, der durch seine elektronische Isolatorfunktion die Übertragung mesomerer und induktiver Effekte der derivatisierten Analyten auf die detektierbare Gruppe verhindern sollte. Unterschiedliche Derivate sollten dann identische Detektionseigenschaften aufweisen.

Es konnte gezeigt werden, dass MMNTH ein effektives Reagenz zur Derivatisierung aliphatischer Aldehyde ist. Ein hochdruckflüssigchromatographisches Verfahren wurde entwickelt, mit dem die entstehenden Hydrazone getrennt und sowohl UV- als auch fluoreszenzspektrometrisch detektiert werden können.

Die für die verschiedenen Analyten ermittelten Qualitätskriterien (Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, Standardabweichungen in der Serie und von Tag zu Tag) belegen die Eignung der MMNTH-Methode für die Messung luftgetragener aliphatischer Aldehyde sowohl an Arbeitsplätzen als auch im Umweltbereich.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten die erwarteten identischen UV- und Fluoreszenzeigenschaften unterschiedlicher Derivate gezeigt werden. Im Vergleich zu bisher verwendeten Verfahren zur Bestimmung aliphatischer Aldehyde stellt dies eine wesentliche Verbesserung dar, da unterschiedliche Aldehyde mit der Kalibration eines einzigen Analyten mit gleicher Qualität quantifiziert werden können.

Damit steht mit der MMNTH-Methode ein neues sensitives, spezifisches und reproduzierbares Verfahren zur Bestimmung aliphatischer Aldehyde in der Luft zur Verfügung, das alle Anforderungen an ein Analysenverfahren zur Überwachung arbeits- und umweltbedingter Expositionen erfüllt.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2009

Diese Arbeit ist meinen Eltern Margrit und Herbert Dresen gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>3</b>
2.1	Geräte .....	3
2.2	Reagenzien und Chemikalien.....	3
2.3	Synthese von MMNTH und Herstellung der Sammelphase .....	4
2.3.1	Synthese von MMNTH .....	5
2.3.2	Unabhängige Synthese der Hydrazone .....	7
2.3.3	Prinzip der 4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin- (MMNTH)-Methode .....	9
2.4	Herstellung der Aldehyd-Stammlösungen .....	9
2.5	Probenahme und Aufarbeitung.....	10
2.5.1	Probenahme für die Kalibration und für die Bestimmung der Qualitätskriterien .....	11
2.6	Hochdruckflüssigchromatographische Analyse.....	11
2.6.1	Chromatographische Bedingungen .....	11
2.7	Qualitätskriterien.....	12
2.7.1	Ermittlung der Nachweisgrenze und der Bestimmungsgrenze .....	12
2.7.2	Bestimmung der Standardabweichung.....	13
2.7.3	Bestimmung der Wiederfindungsrate.....	14
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1	Hochdruckflüssigchromatographische Trennung .....	15
3.2	Kalibrationen.....	19
3.3	Analytische Validität und Qualitätskriterien.....	28
3.3.1	Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze und Kapazitätsgrenze .....	28
3.3.2	Wiederfindungsrate .....	29
3.3.3	Standardabweichung .....	31
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>33</b>
4.1	Verwendung, industrielle Bedeutung und Wirkung der untersuchten aliphatischen Aldehyde .....	33
4.1.1	Acetaldehyd.....	33
4.1.2	Isovaleraldehyd .....	35
4.1.3	2-Ethylhexanal .....	36
4.1.4	Propionaldehyd.....	36
4.1.5	Butyraldehyd .....	37

4.1.6	Isobutyraldehyd.....	38
4.1.7	Capronaldehyd .....	38
4.2	Arbeitsmedizinische Prävention.....	39
4.2.1	Grenzwerte am Arbeitsplatz.....	40
4.2.1.1	Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) .....	40
4.2.1.2	Biologischer Grenzwert (BGW).....	40
4.2.1.3	Grenzwerte für verwendete Stoffe .....	40
4.3	Messverfahren zur Überwachung von Arbeitsplatzgrenzwerten .....	41
4.3.1	Messverfahren für die untersuchten Aldehyde.....	42
4.3.2	MMNTH-Methode .....	51
4.4	Vergleichende Bewertung der Qualitätskriterien der MMNTH-Methode.....	52
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>Danksagungen .....</b>	<b>61</b>

# 1 Einleitung

Aliphatische Aldehyde finden in der chemischen Industrie auf Grund ihrer hohen Reaktivität als Zwischenverbindungen in zahlreichen synthetischen Prozessen Verwendung. Zu den Endprodukten, bei deren Herstellung Aldehyde eingesetzt werden, gehören so unterschiedliche Produkte wie z.B. Essigsäure, Pyridin, Vitamine, Duftstoffe, Kunststoffe, Gummi oder Desinfektionsmittel (IARC 1990). In der Umwelt entstehen zahlreiche Aldehyde bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe wie z.B. in Verbrennungsmotoren oder sind natürliche Bestandteile von Blumen oder Früchten (ZHANG 1999). Diese kurze Zusammenstellung zeigt bereits, dass der Mensch in allen Lebensbereichen vom Arbeitsplatz über die Umwelt bis hin zur Wohnumgebung mit Aldehyden in Kontakt kommen kann.

Reizungen der Augen und der oberen Atemwege stehen im Vordergrund der akuten Einwirkung luftgetragener Aldehyde (BRABEC 1982). In höheren Konzentrationen können einige Vertreter dieser Substanzgruppe zu zentralnervösen Störungen führen (GESTIS 2008). Für Acetaldehyd wird zudem eine krebserzeugende Wirkung diskutiert (ANNOVAZZI 2004). In Kenntnis dieser Wirkungen aliphatischer Aldehyde ist eine wesentliche Aufgabe von Arbeits- und Umweltschutz bzw. -Arbeits- und Umweltmedizin, die Bevölkerung und im Speziellen Arbeitnehmer vor belästigenden oder gesundheitsgefährdenden Expositionen zu schützen. Hierzu ist es unerlässlich, Aldehydexpositionen am Arbeitsplatz und in der Umwelt quantitativ zu erfassen und zu beurteilen, um gesundheitsgefährdende Bedingungen möglichst rechtzeitig zu erkennen und Interventionsstrategien zum Schutz der Exponierten zu erarbeiten. Sensitive und spezifische analytische Methoden zur sicheren und reproduzierbaren Quantifizierung luftgetragener Aldehyde sind daher wesentliche Grundvoraussetzung für die Erfüllung dieses präventiven Auftrags von Arbeits- und Umweltmedizin.

Als Standardverfahren für die Bestimmung luftgetragener Aldehyde gilt die 2,4-Dinitrophenylhydrazin- oder kurz 2,4-DNPH-Methode, bei der die Analyten zu den entsprechenden Hydrazonen derivatisiert, hochdruckflüssigchromatographisch getrennt und UV-photometrisch detektiert werden. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist, dass die UV-Absorptionswellenlängen der unterschiedlichen Hydrazone vom jeweils derivatisierten Analyten abhängen, da sich elektronische Einflüsse der Analyten auf die

chromophore Dinitrophenylgruppe des Derivatisierungsreagenzes übertragen und die Detektionswellenlänge verschieben. Bei Simultanbestimmungen mehrerer Aldehyde in einer Probe führt dies zu einem erheblichen Kalibrationsaufwand, da für jeden Analyten eine eigene Kalibrationsfunktion erstellt werden muss. Dies war Anlass für die Entwicklung einer neuen Generation von modular aufgebauten Derivatisierungsreagenzien, bei der die chromophore Gruppe des Reagenzes durch ein als elektronischer Isolator wirkendes Zentralmolekül gegen elektronische Einflüsse der derivatisierten Analyten geschützt wird (Kempter et al. 2000). Für die Derivatisierung von Aldehyden wurde 4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin (MMNTH) als Vertreter dieser neuen Reagenziengruppe synthetisiert (Binding und Kläning 2001). Mittlerweile wurde dieses Reagenz für die Bestimmung von Formaldehyd validiert (Mündelein 2006).

Ziel dieser Arbeit war es, MMNTH für die Bestimmung weiterer aliphatischer Aldehyde zu validieren, entsprechende Methoden zu entwickeln und die analytischen Qualitätskriterien zu ermitteln. Insbesondere sollten dabei

- die Eignung des Reagenzes für die Derivatisierung von 7 aliphatischen Aldehyden (Acetaldehyd, Isovaleraldehyd, 2-Ethylhexanal, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Capronaldehyd) geprüft werden,
- hochdruckflüssigchromatographische Analysemethoden mit UV- und Fluoreszenzdetektion entwickelt werden,
- im Rahmen der Qualitätssicherung Richtigkeit und Reproduzierbarkeit anhand der analytischen Qualitätskriterien ermittelt werden und
- die Leistungsfähigkeit der Methode im Vergleich zu anderen in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Methoden diskutiert werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Geräte

Hochdruckflüssigchromatographie

Pumpen: System Gold HPLC Programmable Solvent Module 126 (Beckman Coulter)

UV-Detektor: System Gold 168 Detector (Beckman Coulter)

Fluoreszenzdetektor: 1046A Programmable Fluorescence Detector (Agilent Technologies)

Software: 32 Karat Software (Beckman-Coulter): Pumpensteuerung und UV-Detektion

ChemStation (Agilent Technologies): Fluoreszenzdetektion

Probenahme

Pumpen: Intrinsically Safe Portable Air Sampling Pump  
Modell: ALPHA 1 (DEHA Hahn und Wittmer)

Rotameter: 0,4 - 4 l/min und 0 - 10 ml/min (DEHA Hahn und Wittmer)

Spektroskopische Datenermittlung

<sup>1</sup>H-NMR Spektrometer: AC 200 Spektrometer (Bruker, 200,13 MHz)

FT-IR Spektrometer: IFS48 Spektrometer (Bruker)

Fluoreszenzspektrometer: RF-5301 PC Spektrofluorometer (Shimadzu)

Massenspektrometer: MAT 212 (Varian)

Flugzeitmassenspektrometer: microTOF (Bruker Daltonics)

### 2.2 Reagenzien und Chemikalien

Wenn nicht gesondert angegeben, stammen die ausnahmslos in p.a. Qualität verwendeten Reagenzien und Chemikalien von Sigma Aldrich.

Salzsäure (HCl) 35%

Cyanurchlorid

Toluol (Merck)  
Aluminiumchlorid  
1-Methoxynaphthalin  
Natriummethanolat  
Magnesiumsulfat  
Acetonitril  
Hydrazinhydrat (98%)  
Acetaldehyd  
Isovaleraldehyd  
2-Ethylhexanal  
Propionaldehyd  
Butyraldehyd  
Isobutyraldehyd  
Capronaldehyd

### **2.3 Synthese von MMNTH und Herstellung der Sammelphase**

Zur Derivatisierung der Carbonylverbindungen wurde das Reagenz 4-Methoxy-6(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin (MMNTH) verwendet. Entworfen und synthetisiert wurde es von einer Arbeitsgruppe des Instituts für Arbeitsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (BINDING und KLÄNING 2001). Die erstmalige Validierung von MMNTH als Derivatisierungsreagenz für Carbonylverbindungen erfolgte mit Formaldehyd in der Arbeit von MÜNDELEIN (2006). Im Folgenden werden die Synthese von MMNTH beschrieben und die physikalisch-chemischen sowie spektroskopischen Daten aufgeführt.

### 2.3.1 Synthese von MMNTH

Die Synthese von MMNTH erfolgt in drei Stufen, wie in Abbildung 1 dargestellt.

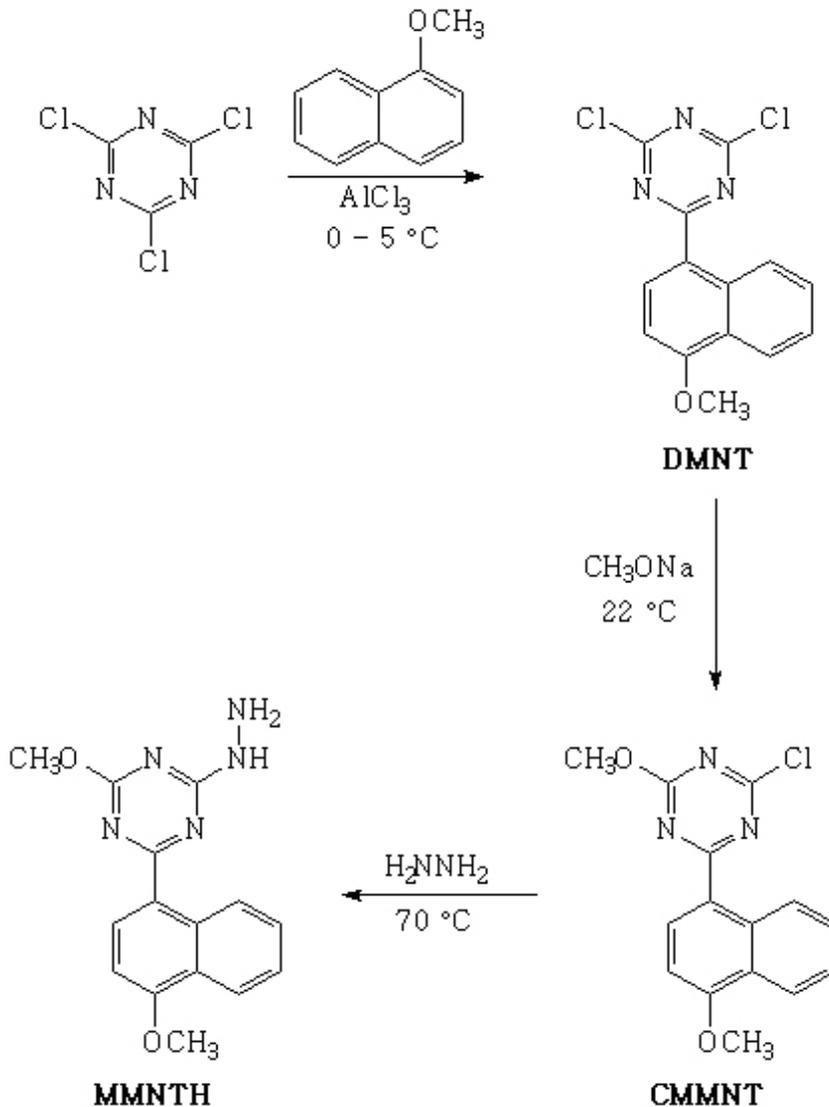


Abb.1: Synthese von MMNTH

In der ersten Stufe wird aus Cyanurchlorid 2,4-Dichlor-6-(4-methoxy-1-naphtyl)-1,3,5-triazin (DMNT) nach einem Verfahren von Brückner und Strecker (1992) hergestellt.

9,3 g Cyanurchlorid (150 mmol) werden in 80 ml Toluol gelöst. Mit Hilfe eines Eisbades wird die Lösung auf etwa  $0 - 5^\circ\text{C}$  abgekühlt. Unter stetigem Rühren werden 6,7 g (150 mmol) Aluminiumchlorid und 7,5 g (150 mmol) 1-Methoxynaphthalin zugegeben. Nach 15 Stunden wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und dreimal mit Toluol gewaschen. Dann werden 250 ml 0,1 M HCl zugegeben und das Gemisch für zwei Stunden

gerührt. Die ungelösten Bestandteile werden abfiltriert. In einem Rotationsverdampfer wird das gewonnene Filtrat zur Trockne eingedampft. Das Produkt fällt als gelbes amorphes Pulver aus.

Ausbeute (Rohprodukt): 31,5 g (68%)

In der zweiten Stufe wird DMNT zu *2-Chlor-4-methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5-triazin (CMMNT)* umgesetzt.

Hierzu werden 25,0 g (81,67 mmol) DMNT in 750 ml Toluol gelöst. 80 ml 1 M Natriummethanolat werden unter Eisbadkühlung und ständigem Rühren zugetropft. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird die Lösung dreimal mit je einem Liter Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat ( $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Nach Filtration wird die organische Phase am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft.

Ausbeute (Rohprodukt): 21,22 g (86,4%)

In der abschließenden dritten Stufe wird CMMNT zu *4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5-triazin-2-hydrazin (MMNTH)* umgesetzt.

Zunächst werden 50 ml Acetonitril mit 17,1 ml einer 98%igen Hydrazinhydrat-Lösung (entsprechend 16,6 g (331,7 mmol) Hydrazinhydrat) in einem 1000 ml Kolben unter Rückflusskühlung gemischt. Dann werden 50 ml 1M  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und das Gemisch auf 70 °C erhitzt. 20 g (66 mmol) CMMNT gelöst in 200 ml Acetonitril werden langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird unter Rückfluss für etwa 2-3 Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt und mit 800 ml Wasser versetzt. Für 48 h wird die Lösung bei 5 °C im Kühlschrank gelagert. Während dieser Zeit kristallisiert das Rohprodukt aus, das dann abfiltriert, mit Wasser gewaschen und abschließend im Exsiccator getrocknet wird. Die weitere Aufreinigung des Produktes erfolgt säulenchromatographisch mit einer Kieselgel 60 F254-Säule (Länge 400 mm, Durchmesser 45 mm).

Dazu werden jeweils 2 g des Rohproduktes in 15 ml Acetonitril gelöst, auf die Säule gegeben und mit Acetonitril eluiert. In einem Rotationsverdampfer wird das gewonnene Eluat zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 8,7 g (44,4 %)

Physikalisch-chemische und spektroskopische Daten von MMNTH:

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  = 9.3 (m, 1H, arom.); 8.71, 8.66 (d, 1H, arom.); 8.36 (m, 1H, arom.); 7.74-7.52 (m, 2H, arom.); 6.91, 6.87 (d, 1H, arom.); 4.09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , arom.) ppm

MS: m/z 297 (M+, 100%), 281 (24%), 268 (8%), 224 (10%), 198 (7%), 184 (29%), 169 (17%), 155 (7%), 140(51%), 127 (6%), 114 (13%), 99 (23%), 83 (20%), 69 (37%), 57 (72%), 55 (44%)

IR:  $\nu$  = 3304, 2950, 1562, 1511, 1470, 1426, 1395, 1364, 1344, 1320, 1270, 1246, 1209, 1160, 1094, 972, 813, 768, 716  $\text{cm}^{-1}$

Elementaranalyse ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ ): C 59.8 % (berechnet 60.5 %); H 5.4 % (berechnet 5.1 %); N 24.0 % (berechnet 23.5 %)

Schmelzpunkt 126  $^{\circ}\text{C}$ .

### 2.3.2 Unabhängige Synthese der Hydrazone

200 mg (0,672 mmol) MMNTH werden in einer Mischung aus je 20 ml Acetonitril und destilliertem Wasser gelöst. 1,344 mmol des jeweiligen Aldehyds werden zugegeben. Die Lösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 20 ml destilliertes Wasser langsam zugegeben. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeuten liegen zwischen 67 und 94 %.

Zur Bestätigung der Reinheit der Hydrazone wurden Elementaranalysen durchgeführt. Molmassen und Summenformeln wurden durch massenspektrometrische Analyse bestätigt (Flugzeitmassenspektrometrie mit positiver Elektrospray-Ionisierung).

Tab. 1: Elementaranalysen, Molmassen und Summenformeln der unabhängig synthetisierten Aldehyd-MMNThydrazone

Hydrazon	Elementaranalyse			Massenspektrometrie			
	In Klammern: berechnete Werte			M+H	M+Na	Mol-	Errechnete
	C	H	N	m/z	m/z	masse	
						[g/mol]	
Acetaldehyd-MMNThydrazon	62,53 (63,15)	5,12 (5,26)	21,41 (21,67)	324,15	346,13	323	C17H17N5O2
Isovaleraldehyd-MMNThydrazon	65,55 (65,75)	6,19 (6,30)	19,01 (19,17)	366,19	388,17	365	C20H23N5O2
2-Ethylhexanal-MMNThydrazon	67,66 (67,81)	7,04 (7,12)	17,07 (17,19)	408,24	430,22	407	C23H29N5O2
Propionaldehyd-MMNThydrazon	64,01 (64,09)	5,54 (5,63)	20,58 (20,73)	338,16	360,14	337	C18H19N5O2
Butyraldehyd-MMNThydrazon	64,82 (64,95)	5,99 (5,98)	19,31 (19,94)	352,18	374,16	351	C19H21N5O2
Isobutyraldehyd-MMNThydrazon	64,77 (64,94)	5,90 (6,02)	19,72 (19,93)	352,18	374,16	351	C19H21N5O2
Capronaldehyd-MMNThydrazon	66,36 (66,49)	6,51 (6,59)	18,56 (18,47)	380,21	402,19	379	C21H25N5O2

### 2.3.3 Prinzip der 4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin-(MMNTH)-Methode

Das Derivatisierungsreagenz 4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin (MMNTH) ist modular aufgebaut und besteht aus einem zentralen Triazinring mit einer polaritätsmodifizierenden Methoxygruppe, einer reaktiven Hydrazingruppe sowie einer die Detektionseigenschaften bestimmenden 4-Methoxynaphthylgruppe, die sowohl die UV- als auch die Fluoreszenzdetektion ermöglicht (Abb.1). Für die Bestimmung von Carbonylverbindungen in der Luft wird die zu analysierende Luft durch einen Impinger gepumpt, in dem sich in Acetonitril gelöstes Derivatisierungsreagenz als Sammelphase befindet. Carbonylverbindungen reagieren bereits während der Probenahme mit der reaktiven Hydrazingruppe zu entsprechenden MMNTHhydrazonen. Die entstandenen stabilen MMNTHhydrazone werden mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) getrennt und UV-photometrisch und fluoreszenzspektrometrisch detektiert.

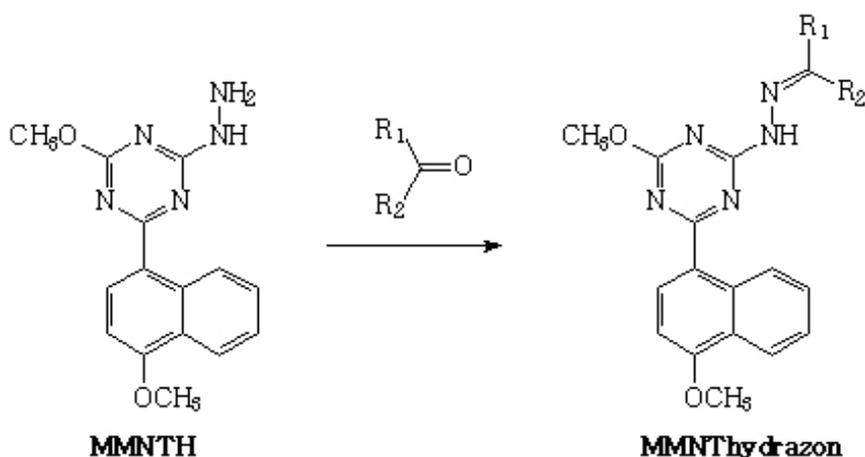


Abb. 2: Reaktionsschema der Derivatisierung einer Carbonylverbindung mit MMNTH

#### 2.3.3.1 Herstellung der Sammelphase

Zur Herstellung der Sammelphase werden in einem Glaskolben 70 mg MMNTH (0,236 mmol) in 68,6 ml Acetonitril gelöst. Es folgt die Zugabe von 1,4 ml 85 % ortho-Phosphorsäure, wobei ein gelber Farbumschlag auftritt. In einem Ultraschallbad wird die vollständige Lösung des MMNTH nach 15 min erreicht.

## 2.4 Herstellung der Aldehyd-Stammlösungen

Im Rahmen dieser Arbeit sollten insgesamt 7 aliphatische Aldehyde (Acetaldehyd, Isovaleraldehyd, 2-Ethylhexanal, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd,

Capronaldehyd) untersucht werden. Für die Probenahme wurden insgesamt drei Stammlösungen (S1 - S3) mit den in Tab.1 aufgeführten Zusammensetzungen und Konzentrationen hergestellt worden.

Zur Herstellung der Lösungen werden ca. 20 ml Acetonitril in einem Messkolben vorgelegt. Die Aldehyde werden unter Verwendung einer Glaspipette eingewogen. Diese Lösungen werden dann mit Acetonitril auf 100 ml aufgefüllt. Aus diesen Lösungen werden weitere im Verhältnis 1:4 verdünnte Stammlösungen (S1' - S3') erzeugt, um bei der Probenahme kleinerer Substanzmengen handhabbare Volumina pipettieren zu können.

Tab. 2: Zusammensetzung der Stammlösungen

Stoffname	S1 [mg/ml]	S1' [mg/ml]	S2 [mg/ml]	S2' [mg/ml]	S3 [mg/ml]	S3' [mg/ml]
Acetaldehyd	5,06	1,27				
Isovaleraldehyd	5,04	1,26				
2-Ethylhexanal	5,12	1,28				
Propionaldehyd			5,00	1,25		
Butyraldehyd			5,06	1,27		
Isobutyraldehyd					5,02	1,26
Capronaldehyd					5,05	1,26

## 2.5 Probenahme und Aufarbeitung

Die Probenahme erfolgt mit einem Impinger, der 5 ml der Sammelphase (vgl. Kap. 2.3.) enthält. Am Probeneinlass des Impingers wird ein kurzes waagrechtes Glasröhrchen zur Probenahme angebracht. Entsprechende Volumina der Stammlösungen werden in diesem Glasröhrchen abgelegt. Mit Hilfe einer kalibrierten Probenahmepumpe wird Luft durch den Impinger gepumpt. Im Luftstrom verdampfen die im Glasröhrchen vorgelegten Analyten und werden in die Sammelphase transportiert. Der Volumenstrom beträgt 0,8 l/min und wird vor der Probenahme mit einem Rotameter kontrolliert. Die Probenahmedauer beträgt jeweils 15 min.

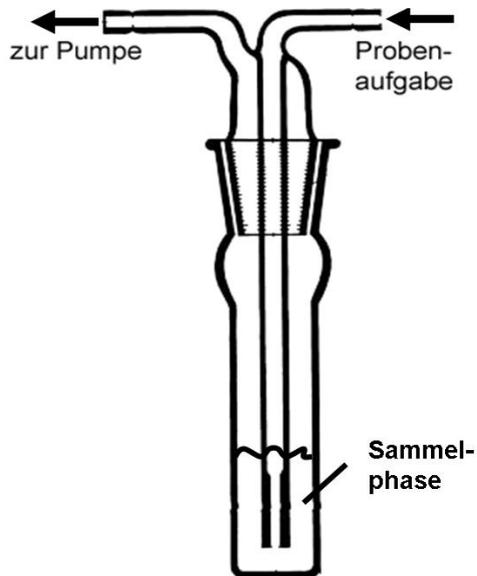


Abb. 3: Schematischer Aufbau des Impingers

### 2.5.1 Probenahme für die Kalibration und für die Bestimmung der Qualitätskriterien

Die Probenaufnahme definierter Volumina der Stammlösungen in das Glasröhrchen am Impinger wird mit einer Mikroliterspitze (SGE, 10  $\mu$ l) vorgenommen. Nach der Probenahme (s.o.) wird die Sammelphase in einen 5 ml Messkolben überführt. Da ein Teil des Lösungsmittels Acetonitril während der Probenahme aus der Sammelphase verdunstet, wird zum Ausgleich der Differenz mit Acetonitril auf 5 ml aufgefüllt. Die Sammelphase wird dann in ein Schraubdeckelglas überführt und für 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen, um eine vollständige Reaktion zu gewährleisten. Dann wird 1 ml jeder Probe entnommen und für die weitere chromatographische Analyse in ein Bördelgläschen überführt.

## 2.6 Hochdruckflüssigchromatographische Analyse

### 2.6.1 Chromatographische Bedingungen

Für die hochdruckflüssigchromatographische Analyse ist eine reversed phase Trennsäule (Prontosil 200-5-C 18 H 5.0  $\mu$ m, 150 x 3,0 mm, Bischoff Chromatography) verwendet worden. Die UV-Detektion der MMNThydrazone erfolgt bei einer Wellenlänge

von 325 nm, da hier das Absorptionsmaximum liegt. Bei der Fluoreszenzdetektion liegt die Anregungswellenlänge bei 325 nm und die Emissionswellenlänge bei 405 nm.

Die Trennung erfolgt mit einem Laufmittelgradienten:

Laufmittel A: 500 ml bidestill. Wasser  
2,42 ml Triethylamin  
Essigsäure zur Einstellung auf pH 5

Laufmittel B: Acetonitril

Gesamtvolumenstrom: 0,60 ml/min

Laufmittelgradient:

bis 1,6 min: 38% B

bis 2,6 min: auf 30% B

bis 4,0 min: 30% B

bis 6,0 min: auf 45% B

bis 8,0 min: 45% B

bis 10,0 min: auf 60% B

bis 11,0 min: 60% B

bis 18,0 min: auf 99% B

bis 21,0 min: 99% B

bis 24,0 min: auf 38% B

bis 26,0 min: 38% B

→ Stopp

Injiziertes Probenvolumen: 6 µl

## 2.7 Qualitätskriterien

### 2.7.1 Ermittlung der Nachweisgrenze und der Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze steht nach DIN 32645 für den kleinsten Messwert, der unter Voraussetzung einer festgelegten Signifikanz gerade noch vom Blindwert zu unterscheiden ist. Dieser Messwert steht somit für eine Entscheidungsgrenze, ob ein Analyt vorhanden ist oder nicht. Wird genau dieser Wert als Gehalt eines Analyten gemessen, so wird dieser Messwert in 50 % der Fälle, aufgrund des  $\beta$ -Fehlers (50 %), kleiner sein als

die Nachweisgrenze. Setzt man einen  $\alpha$ -Fehler von 1% voraus und somit eine Signifikanz von 99%, so wird ein Analyt mit einem entsprechenden Messwert im Bereich der Nachweisgrenze auch wirklich vorhanden sein.

Nach DIN 32645 ist die Bestimmungsgrenze die kleinste Menge eines Analyten, welche bei vorgegebener statistischer Sicherheit und zugelassener relativer Abweichung noch exakt quantitativ bestimmbar ist. In diesem Bereich wird also die Anwesenheit eines Analyten vorausgesetzt. Der relative Vertrauensbereich wird durch einen sogenannten k-Faktor definiert, der in der Regel 33% (k=3) beträgt.

Für die Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze wird ein Computerprogramm zur statistischen Auswertung von Kalibrationsdaten nach DIN 32645 (B.E.N. Version 2.0) eingesetzt. Es werden folgende Formeln für die Berechnung verwendet:

Nachweisgrenze: 
$$X_{NG} = S_{X0} \cdot t_{f,\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{\overline{X}^2}{Q_x}}$$

Bestimmungsgrenze: 
$$X_{BG} = k \cdot S_{X0} \cdot t_{f,\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{(X_{BG} - \overline{X})^2}{Q_x}}$$

## 2.7.2 Bestimmung der Standardabweichung

Die Berechnung der absoluten Standardabweichung erfolgt nach der Formel:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (c_i - \overline{c})^2}{n-1}} \cdot \frac{100}{c}$$

Die relative Standardabweichung ergibt sich aus folgender Formel:

$$S_{rel} = \frac{S}{c} \cdot 100[\%]$$

### 2.7.3 Bestimmung der Wiederfindungsrate

Zur Bestimmung der Wiederfindungsrate (WR) werden Proben der Analyten sowie äquimolare Mengen unabhängig synthetisierter Hydrazone dieser Analyten hochdruckflüssigchromatographisch analysiert. Die Peakflächen der unabhängig synthetisierten Hydrazone werden gleich 100% gesetzt. Die Wiederfindungsraten WR der nach Kap.2.5 derivatisierten Analyten errechnen sich dann nach folgender Formel, mit  $x$  = Peakfläche des Analyten und  $x_{ref}$  = Peakfläche des unabhängig synthetisierten Hydrazons:

$$WR = \frac{x}{x_{ref}} \cdot 100$$

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Hochdruckflüssigchromatographische Trennung

Die chromatographischen Bedingungen sind entscheidend für die Spezifität und Reproduzierbarkeit der Methode. Spezifität ist erst erreicht, wenn die Hydrazone verschiedener Aldehyde basisliniengetrennt eluieren und die Peaks reproduzierbare Flächen aufweisen. Das in Kap.2.6.1. beschriebene Acetonitril/Wasser-Gradientenprofil wurde für alle Trennungen genutzt und ist in Abb. 4 exemplarisch über das Chromatogramm gelegt. Bei diesen chromatographischen Bedingungen ergeben sich die in Tab. 3 aufgeführten Retentionszeiten für die einzelnen MMNThydrazone. Die um ca. 0,5 min verlängerten Retentionszeiten bei Fluoreszenzdetektion resultieren aus dem verlängerten Laufweg des Eluates durch die Verbindungskapillare vom UV- zum Fluoreszenzdetektor.

Tab. 3: Retentionszeiten der MMNThydrazone

Analyt	Retentionszeit	
	UV [min]	Fluoreszenz [min]
Acetaldehyd	8,9	9,4
Isovaleraldehyd	15,46 / 15,8	15,9 / 16,4
2-Ethylhexanal	18,45 / 19,1	18,9 / 19,76
Propionaldehyd	12,6	13,0
Butyraldehyd	14,45	14,9
Isobutyraldehyd	14,68	14,3 / 15,3
Capronaldehyd	17,26	17,7

Im Folgenden sind die Chromatogramme der in den verschiedenen Stammlösungen enthaltenen Aldehyde jeweils für die UV- und Fluoreszenzdetektion dargestellt (Abb. 4-9)

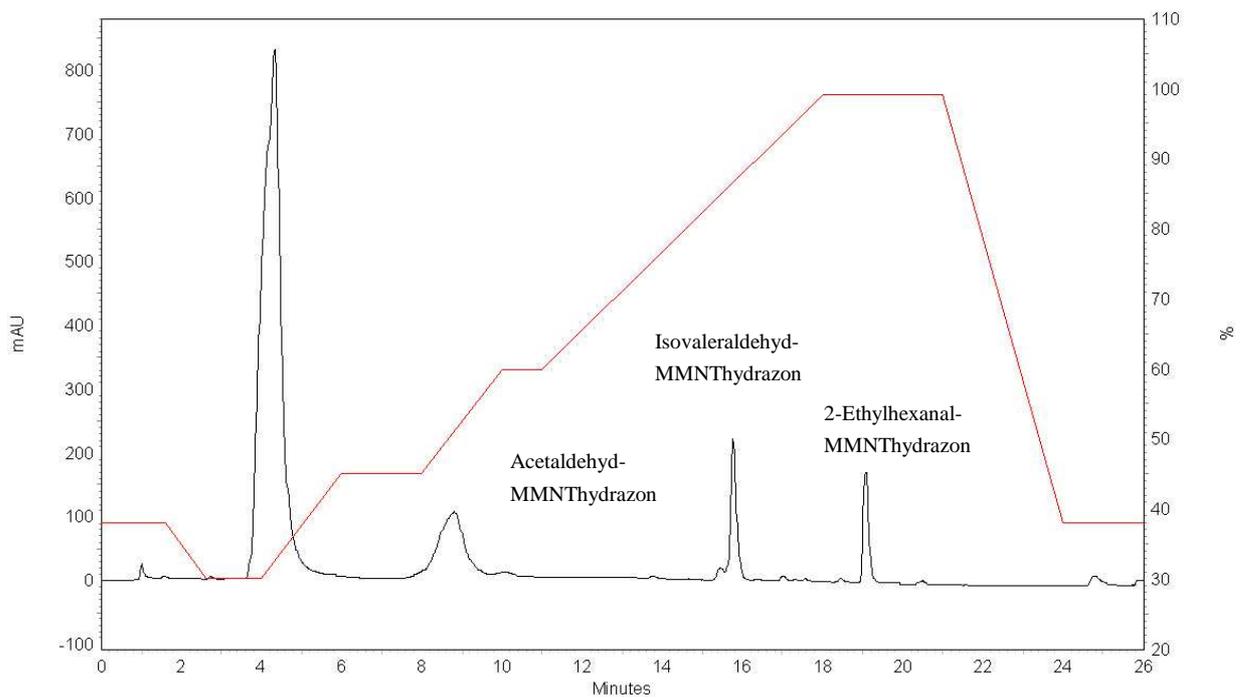


Abb. 4: Chromatogramm der Hydrazone von Acetaldehyd, Isovaleraldehyd und 2-Ethylhexanal (UV-Detektion) mit darübergelegtem Gradientenprofil (rot)

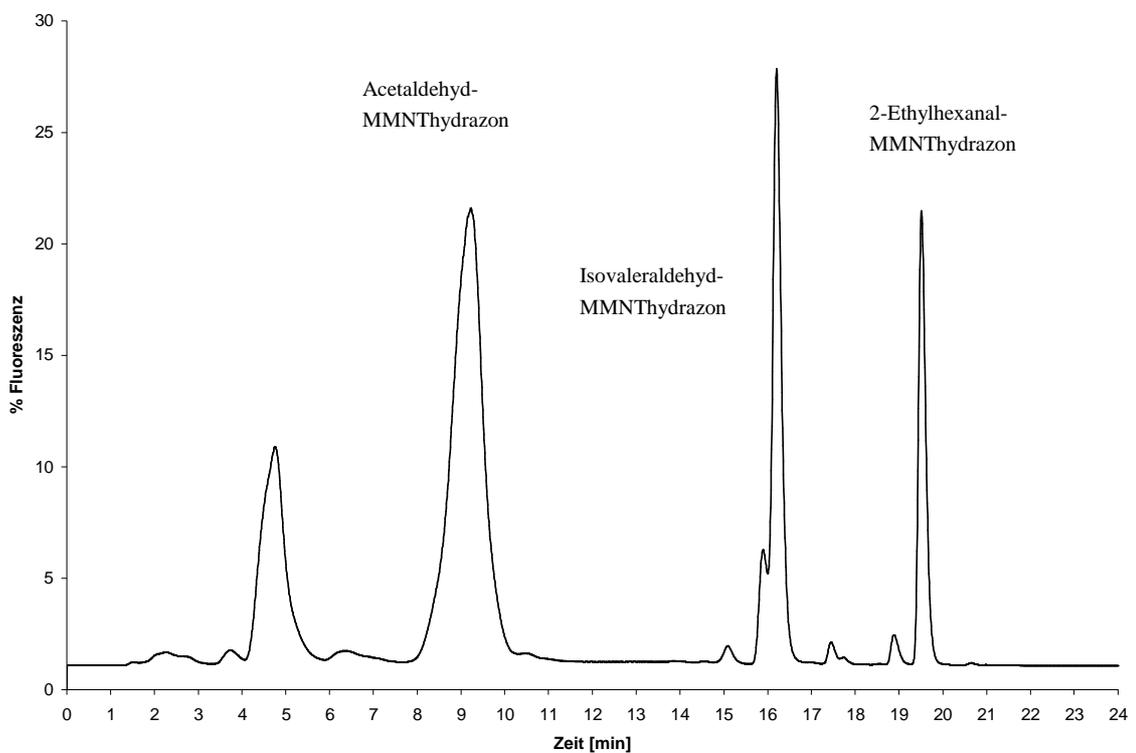


Abb. 5: Chromatogramm der Hydrazone von Acetaldehyd, Isovaleraldehyd und 2-Ethylhexanal (Fluoreszenzdetektion)

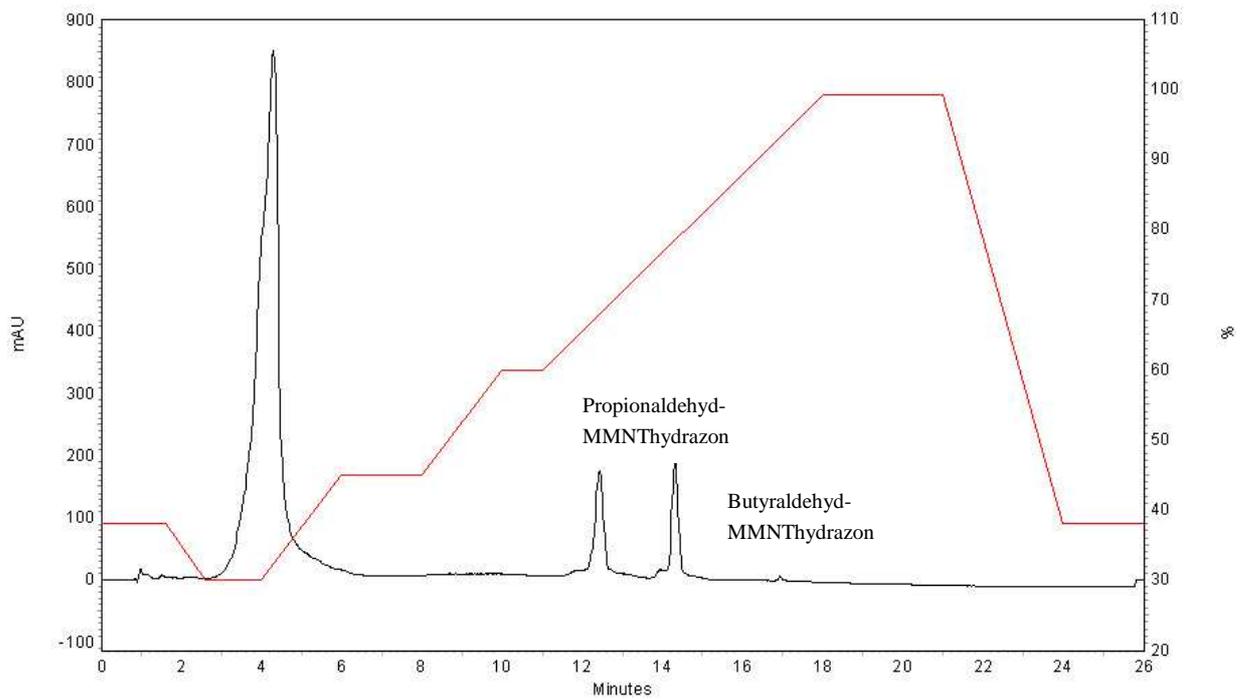


Abb. 6: Chromatogramm der Hydrazone von Propionaldehyd und Butyraldehyd (UV-Detektion) mit darübergelegtem Gradientenprofil (rot)

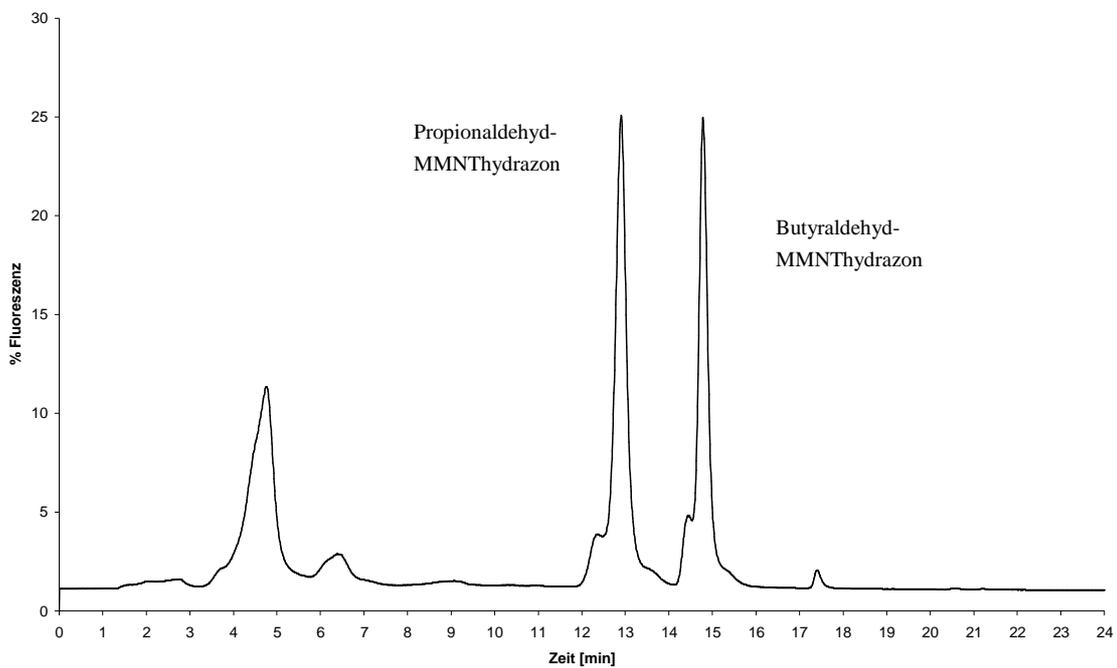


Abb. 7: Chromatogramm der Hydrazone von Propionaldehyd und Butyraldehyd (Fluoreszenzdetektion)

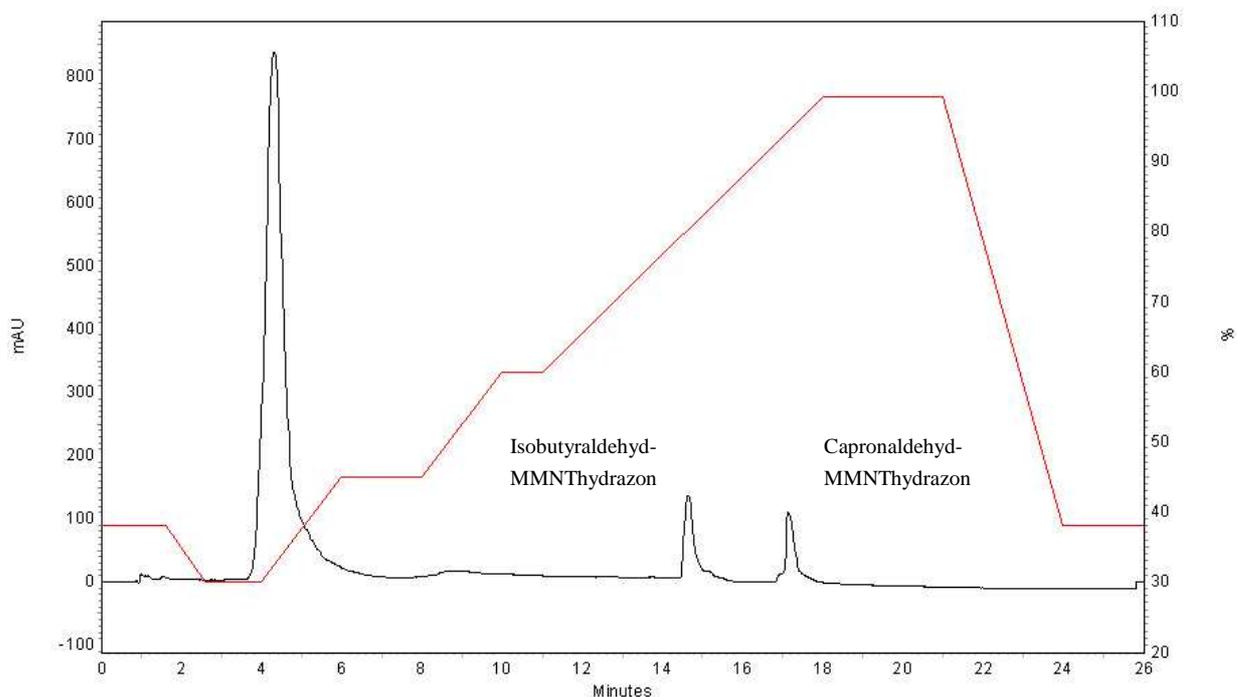


Abb. 8: Chromatogramm der Hydrazone von Isobutyraldehyd und Capronaldehyd (UV-Detektion) mit darübergelegtem Gradientenprofil (rot)

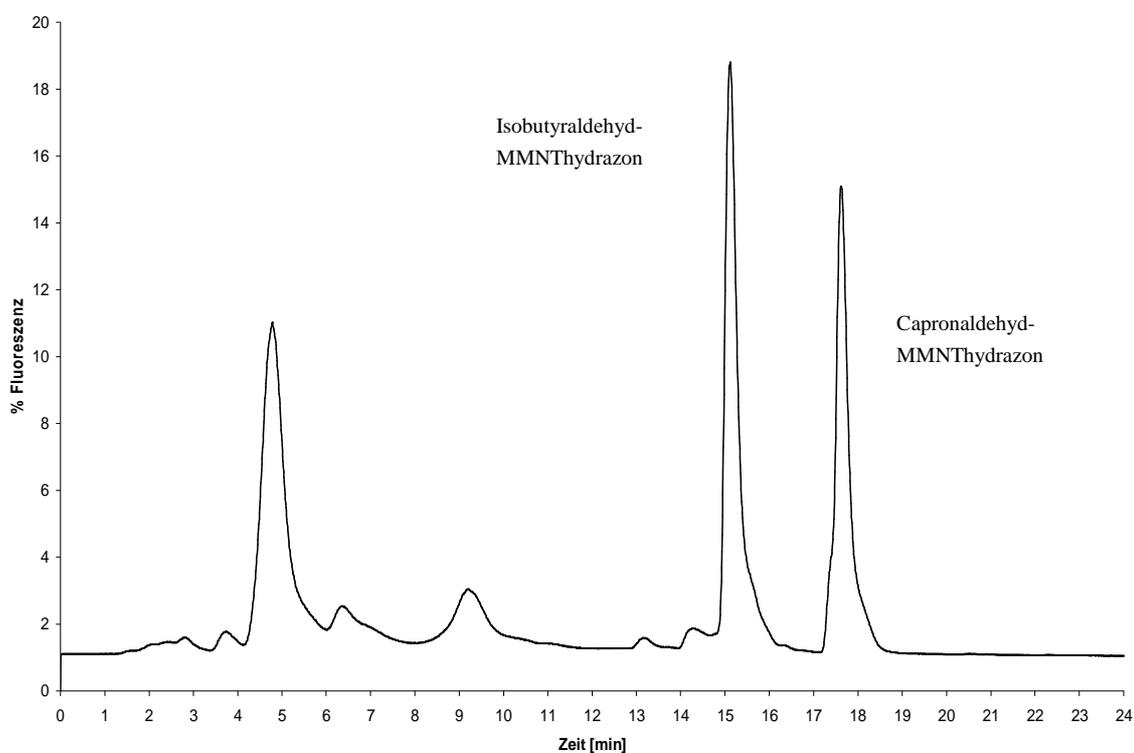


Abb. 9: Chromatogramm der Hydrazone von Isobutyraldehyd und Capronaldehyd (Fluoreszenzdetektion)

## 3.2 Kalibrationen

Kalibrationen wurden als Fünfpunkt-Kalibrationen durchgeführt. Die jeweils aufgegebenen Mengen der Analyten sind Tab. 4 zu entnehmen. Die Probenaufgabe erfolgte mit einer Mikroliterspritze nach Kap. 2.5.1, die Probenaufarbeitung und die hochdruckflüssigchromatographische Trennung nach Kap. 2.5.1 bzw. 2.6. Trägt man die Peakfläche der Analyten gegen die aufgegebenen Substanzmengen auf, so erhält man jeweils für die UV- und die Fluoreszenzdetektion entsprechende Kalibrationsfunktionen, die in den Abb. 10 - 23 mit Angabe der Funktionsgleichungen und der Korrelationskoeffizienten dargestellt sind. Die Abb. 24 (UV) und 25 (Fluoreszenz) zeigen die Kalibrationsfunktionen aller Analyten im Vergleich.

Tab. 4: Aufgegebene Substanzmengen für die Kalibrationen

Analyt	Kalibrationslevel 1		Kalibrationslevel 2		Kalibrationslevel 3		Kalibrationslevel 4		Kalibrationslevel 5	
	Aufgegebene Stamm- lösung [µl]	Aufgegebene Substanz- menge [µg]								
	Acetaldehyd		5,06		10,12		20,24		40,48	
Isovaleraldehyd	4 (S1')	5,04	8 (S1')	10,08	4 (S1)	20,16	8 (S1)	40,32	16 (S1)	80,64
2-Ethylhexanal		5,12		10,24		20,48		40,96		81,92
Propionaldehyd		5,00		10,00		20,00		40,00		80,00
Butyradehyd	4 (S2')	5,06	8 (S2')	10,12	4 (S2)	20,24	8 (S2)	40,48	16 (S2)	80,96
Isobutyraldehyd		5,02		10,04		20,08		40,16		80,32
Capronaldehyd	4 (S3')	5,05	8 (S3')	10,10	4 (S3)	20,20	8 (S3)	40,40	16 (S3)	80,80

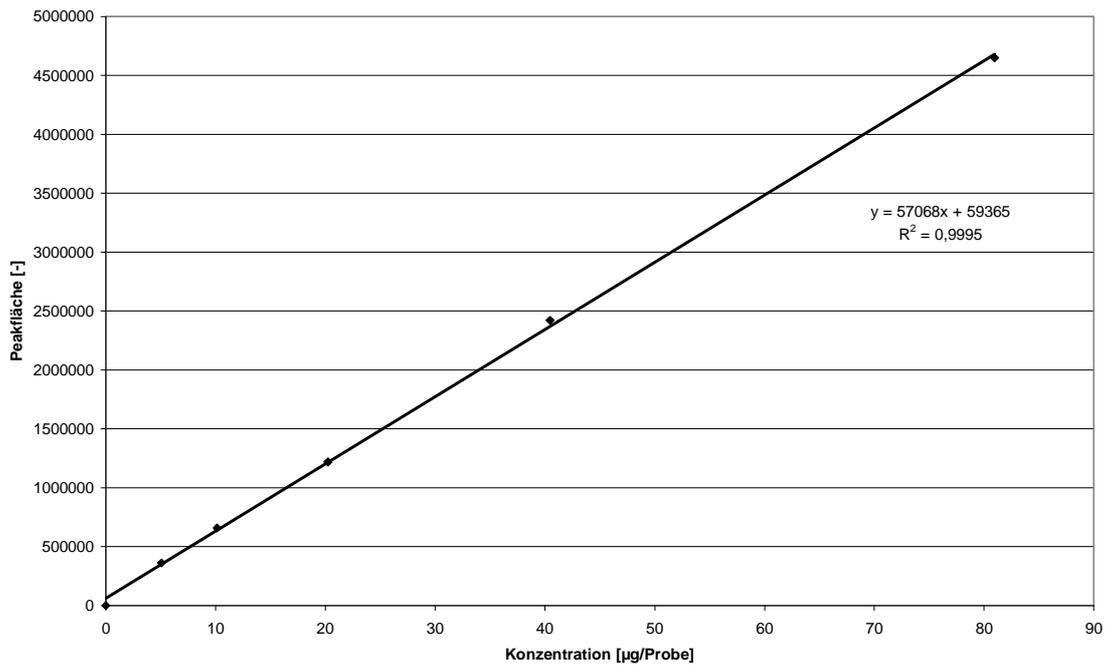


Abb. 10: Kalibrationsfunktion des Acetaldehyd-MMNThydrizons (UV)

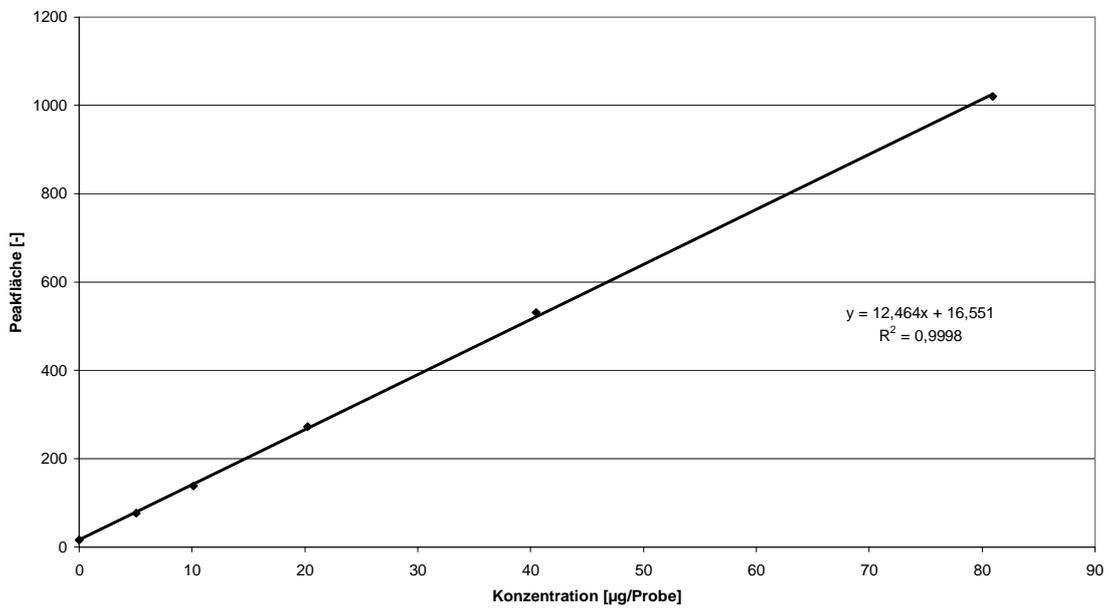


Abb. 11: Kalibrationsfunktion des Acetaldehyd-MMNThydrizons (Fluoreszenz)

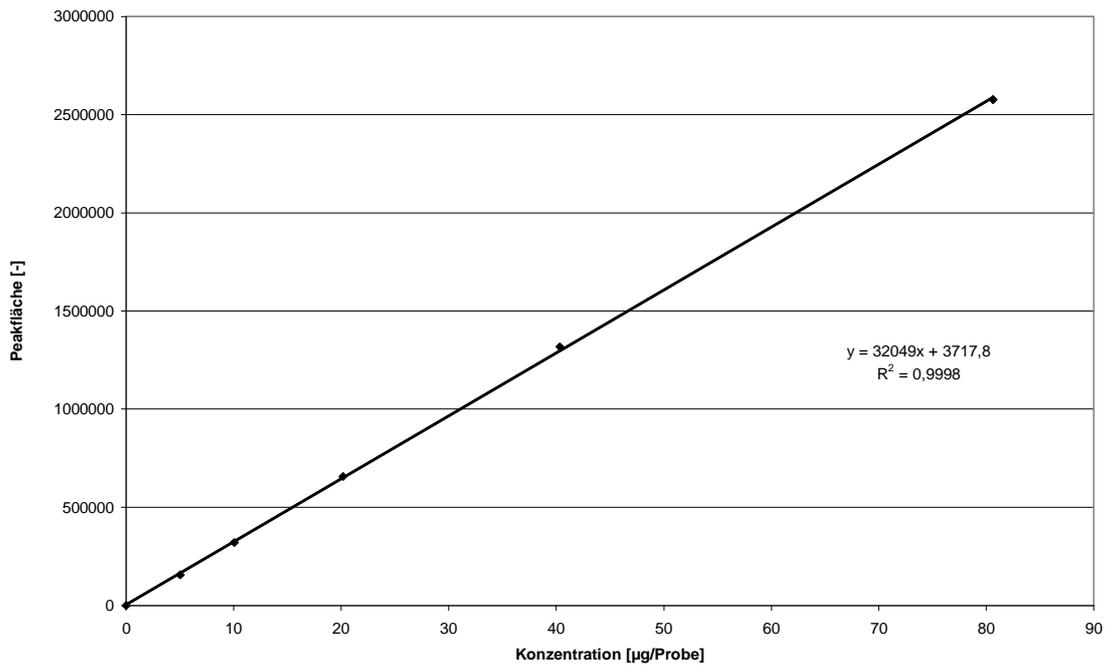


Abb. 12: Kalibrationsfunktion des Isovaleraldehyd-MMNThydrazons (UV)

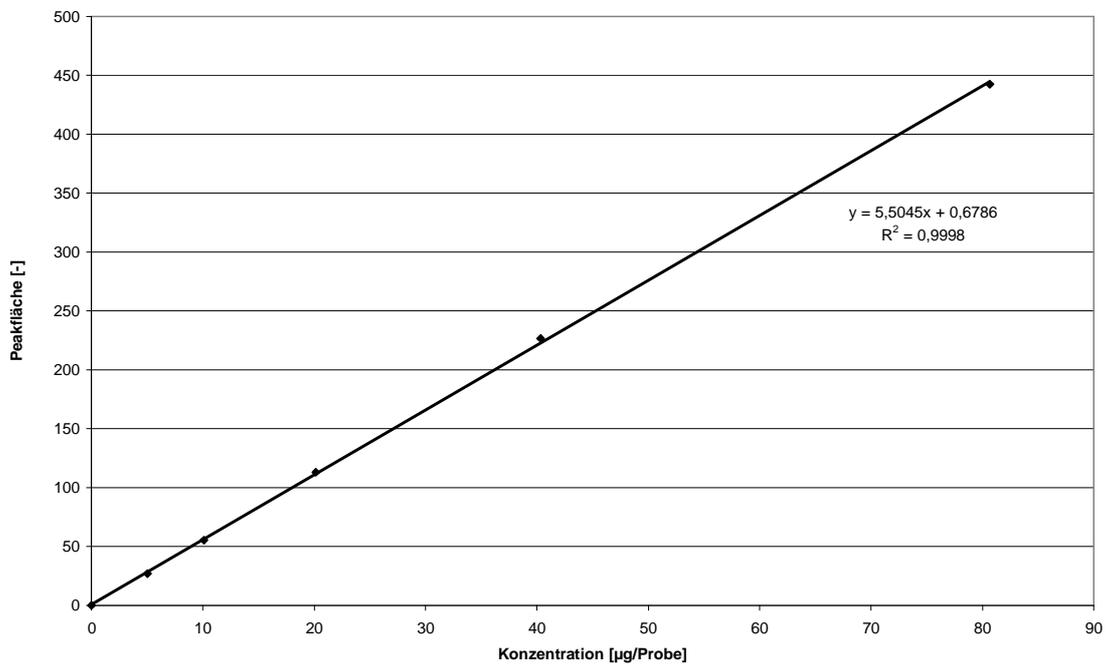


Abb. 13: Kalibrationsfunktion des Isovaleraldehyd-MMNThydrazons (Fluoreszenz)

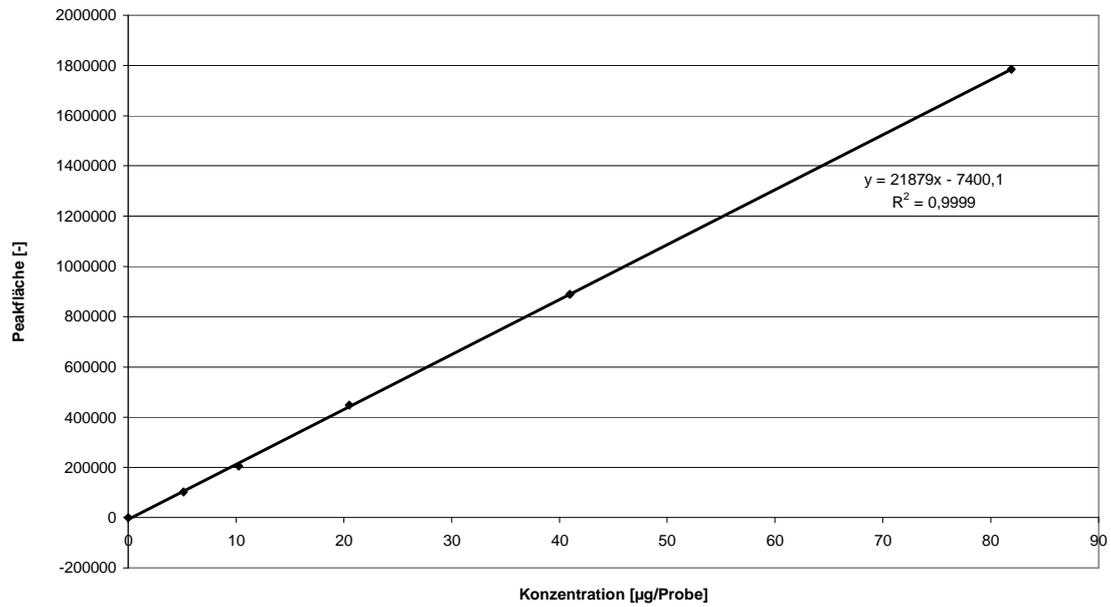


Abb. 14: Kalibrationsfunktion des 2-Ethylhexanal-MMNThydrazons (UV)

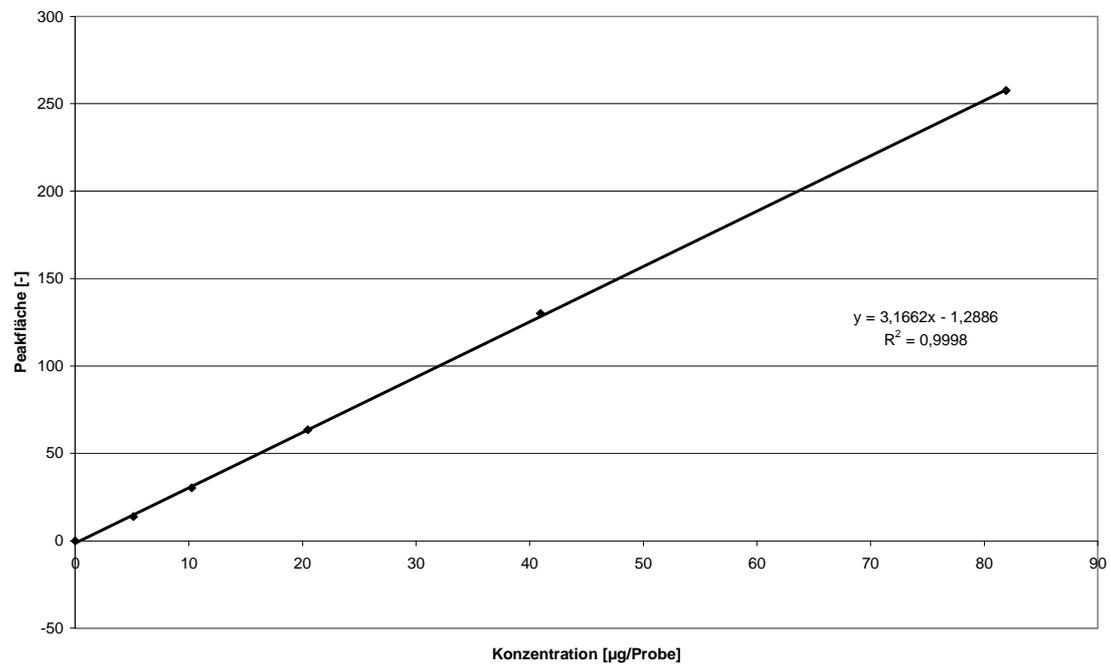


Abb. 15: Kalibrationsfunktion des 2-Ethylhexanal-MMNThydrazons (Fluoreszenz)

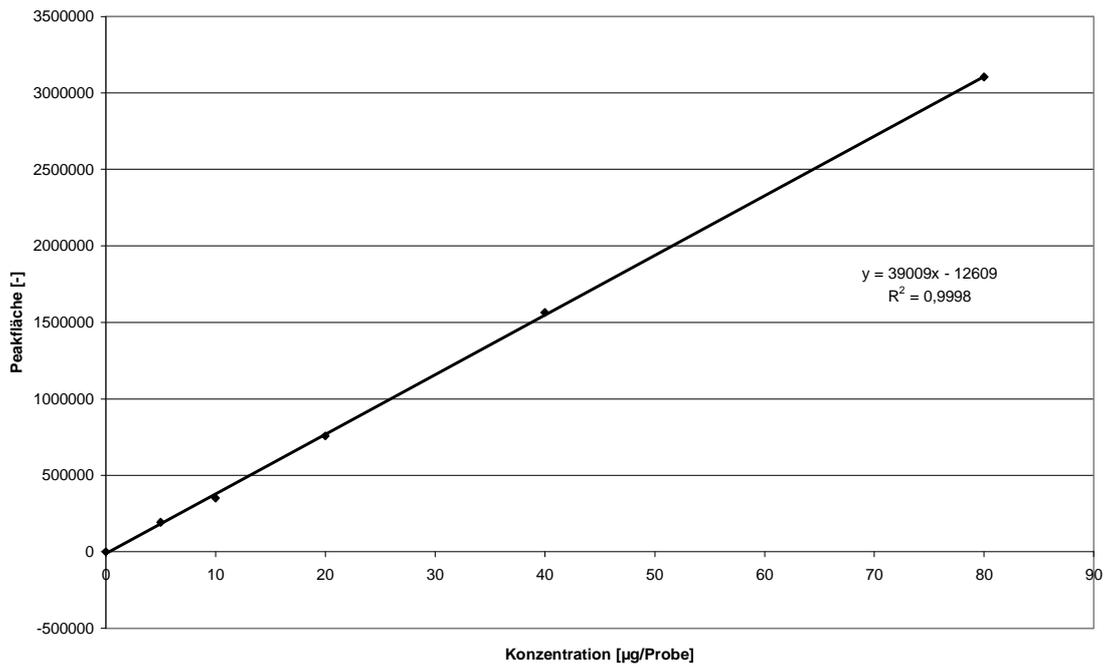


Abb. 16: Kalibrationsfunktion des Propionaldehyd-MMNThydrazons (UV)

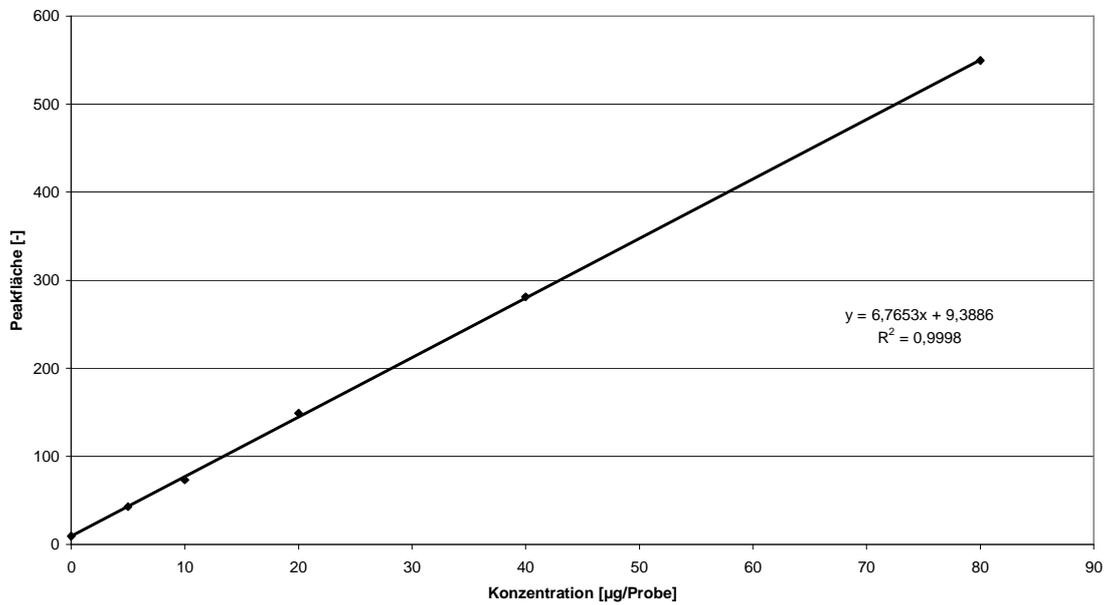


Abb. 17: Kalibrationsfunktion des Propionaldehyd-MMNThydrazons (Fluoreszenz)

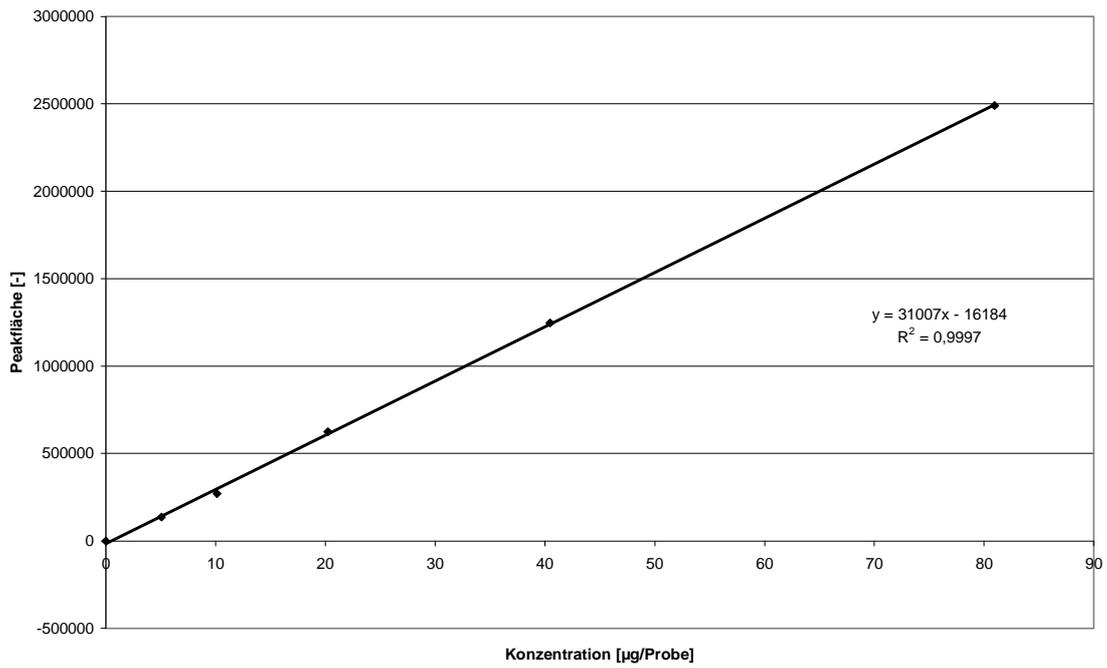


Abb. 18: Kalibrationsfunktion des Butyraldehyd-MMNThydrans (UV)

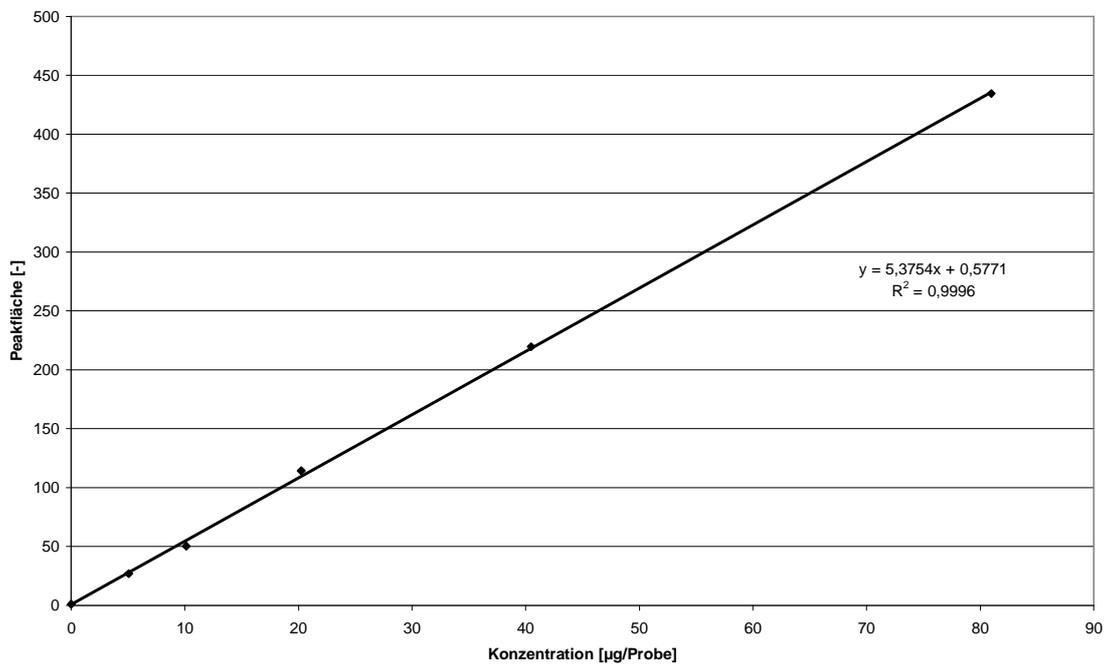


Abb. 19: Kalibrationsfunktion des Butyraldehyd-MMNThydrans (Fluoreszenz)

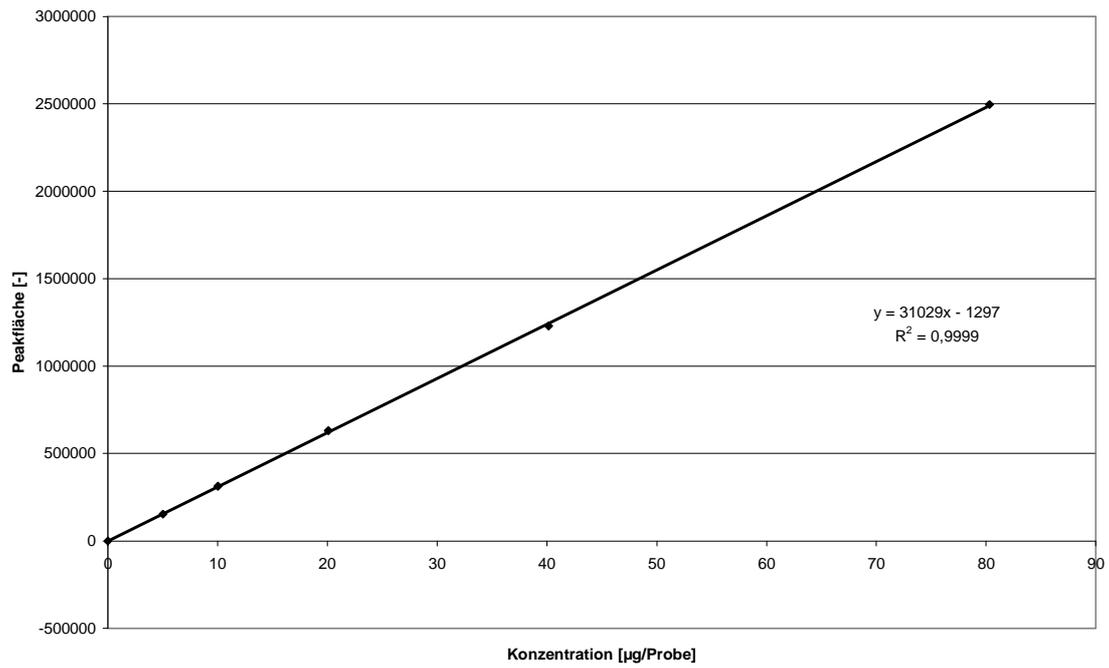


Abb. 20: Kalibrationsfunktion des Isobutyraldehyd-MMNThydrazons (UV)

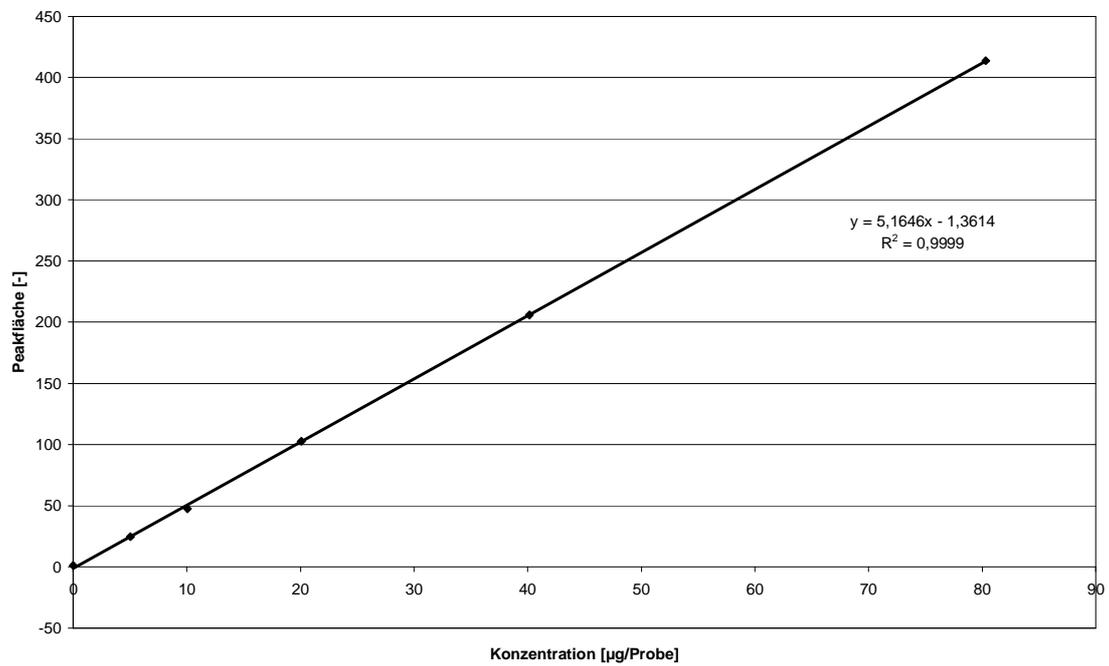


Abb. 21: Kalibrationsfunktion des Isobutyraldehyd-MMNThydrazons (Fluoreszenz)

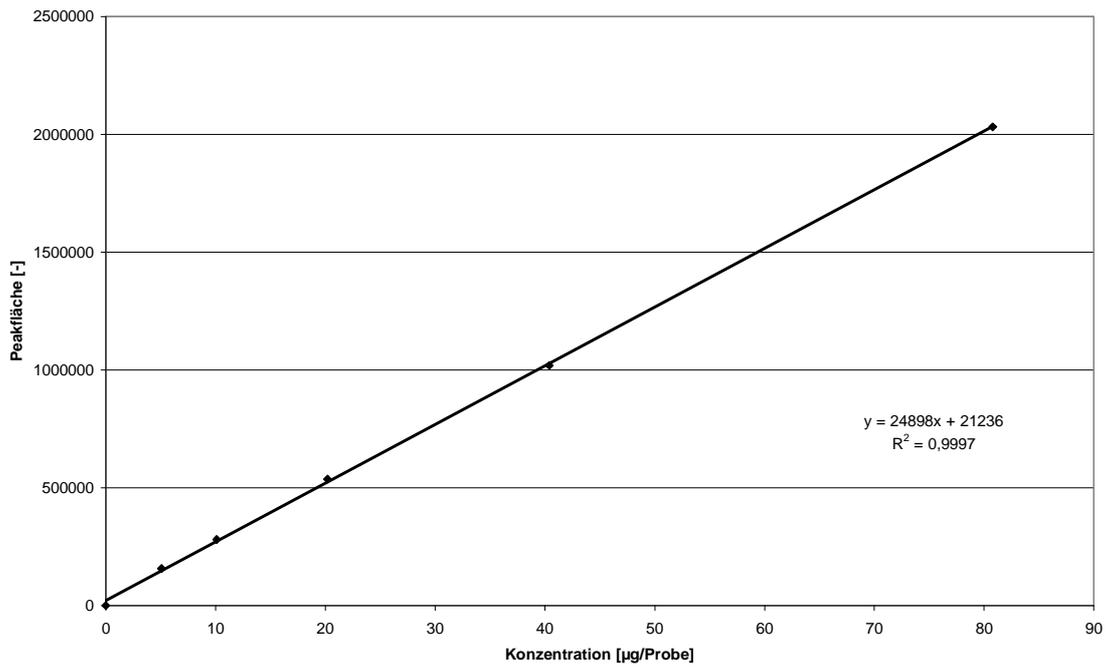


Abb. 22: Kalibrationsfunktion des Capronaldehyd-MMNThydrizons (UV)

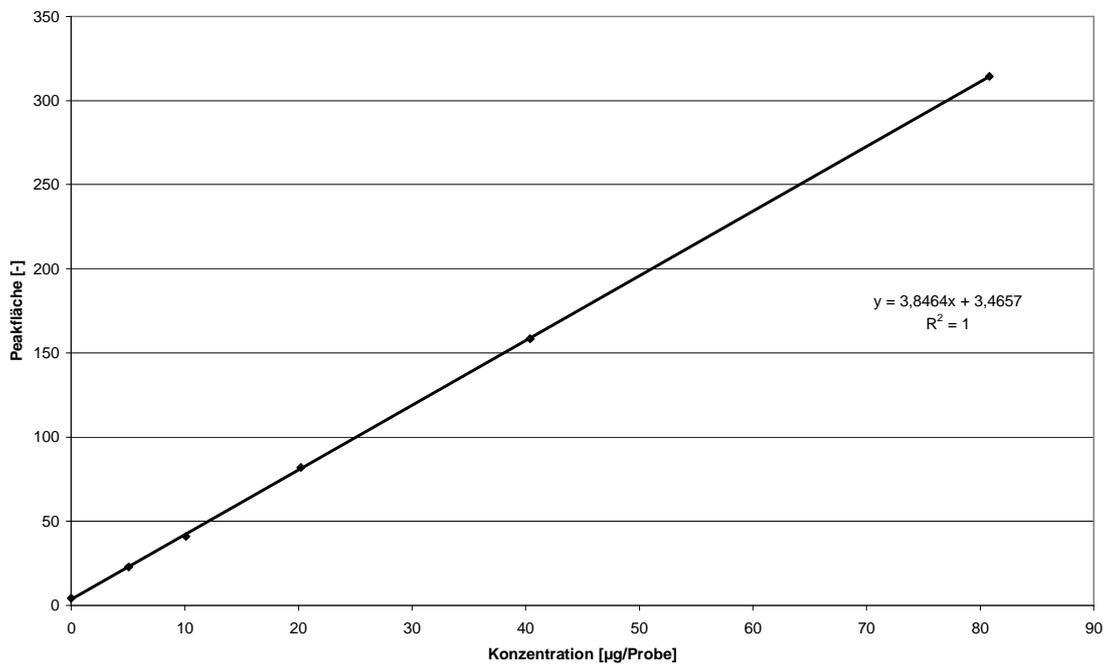


Abb. 23: Kalibrationsfunktion des Capronaldehyd-MMNThydrizons (Fluoreszenz)

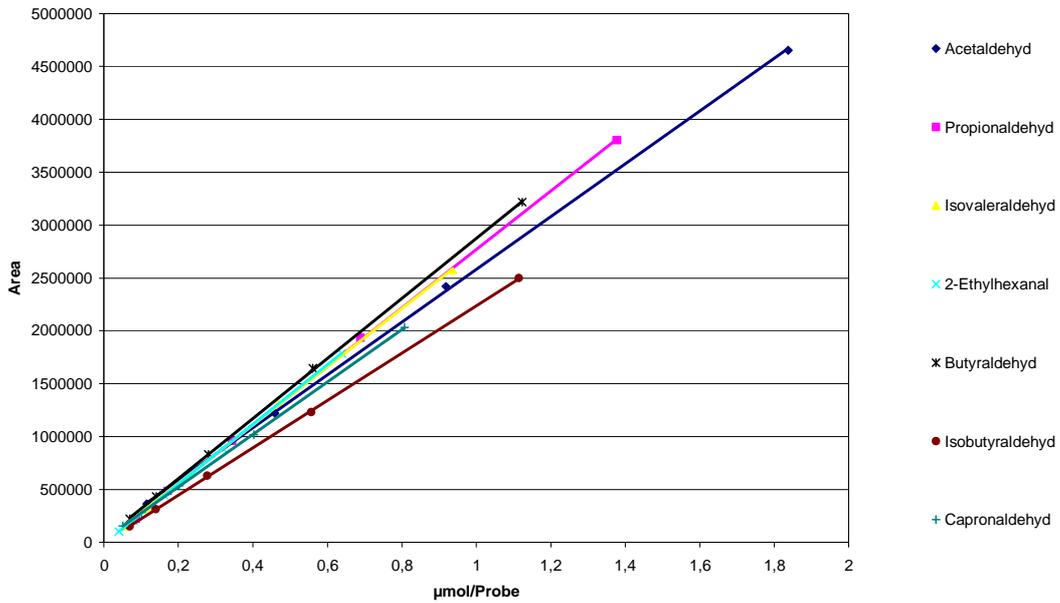


Abb. 24: Vergleichende Darstellung der Kalibrationsfunktionen aller Analyten (UV)

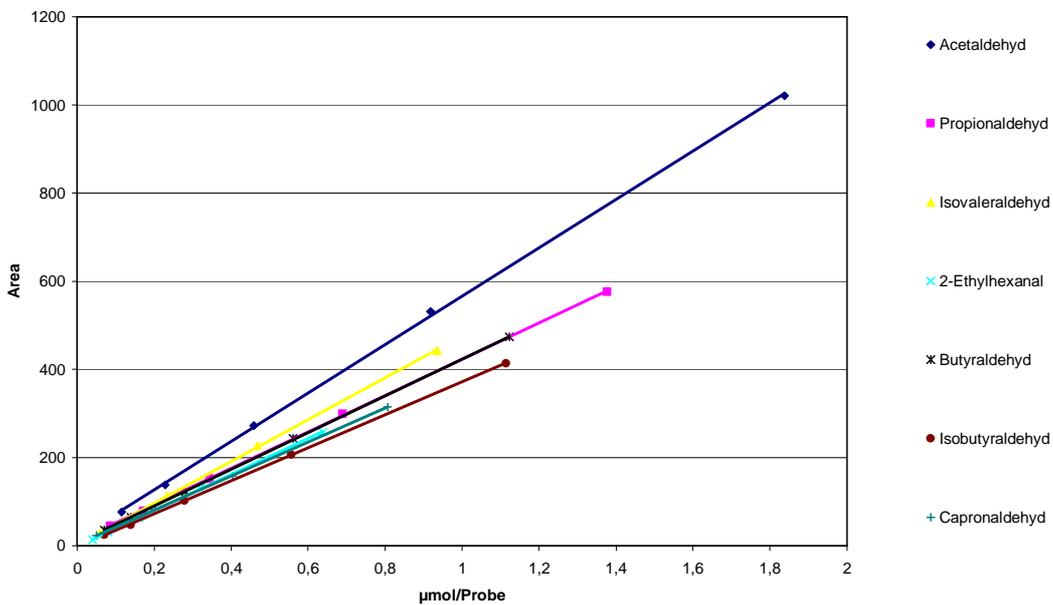


Abb. 25: Vergleichende Darstellung der Kalibrationsfunktionen aller Analyten (Fluoreszenz)

### 3.3 Analytische Validität und Qualitätskriterien

#### 3.3.1 Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze und Kapazitätsgrenze

Die Berechnung der Nachweis- sowie der Bestimmungsgrenze erfolgt nach den Vorgaben der DIN 32645 mit einem Signifikanzniveau von 95%. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 für die UV-Detektion und in Tab. 6 für die Fluoreszenzdetektion aufgeführt.

Zur Ermittlung der Kapazitätsgrenze des Probenahmesystems (Impinger mit MMNTH-Lösung, vgl. Kap. 2.5.1) wurde für jeden einzelnen Analyten eine eigene Stammlösung hergestellt. Die Konzentrationen entsprachen dabei denen in den Stammlösungen für die Kalibration. Wie in Kap. 2.5 beschrieben wurden Aliquote der Lösungen vorgelegt, wobei aber über den für die Kalibration festgelegten Messbereich hinaus gegangen wurde. Sobald nicht mehr genügend MMNTH für die Derivatisierung verfügbar ist, kommt es zu einem Abknicken der Kalibrationsfunktion. Die Kapazitätsgrenze ist dann erreicht. Die so ermittelten Kapazitätsgrenzen gelten nur bei Vorliegen eines einzigen Aldehyds in der Probe. Zusätzliche Aldehyde in der Probe würden natürlich zu einem schnelleren Verbrauch des Reagenzes führen. Die ermittelten Kapazitätsgrenzen bei UV- und Fluoreszenzdetektion sind in Tab. 5 bzw. 6 aufgeführt. Ebenfalls in den Tab. 5 und 6 aufgeführt sind Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) der Analyten nach TRGS 900 (2006).

Tab. 5: Nachweis-, Bestimmungs- und Kapazitätsgrenzen (UV-Detektion)

Analyt	NWG [µg/Probe]  UV	NWG [ml/m <sup>3</sup> ] (12 l Probe- nahme- volumen) UV	BSG [µg/Probe]  UV	BSG [ml/m <sup>3</sup> ] (12 l Probe- nahme- volumen) UV	AGW TRGS 900 (2006)  [ml/m <sup>3</sup> ]	Kapazitätsgrenze [ml/m <sup>3</sup> ] (12 l Probe- nahme- volumen) UV
Acetaldehyd	2,78	0,13	10,20	0,46	50,0	16,33
Isovaleraldehyd	2,80	0,07	10,26	0,24	10	22,41
2-Ethylhexanal	1,84	0,03	6,86	0,11	-	15,01
Propionaldehyd	2,75	0,09	10,07	0,35	-	33,38
Butyraldehyd	3,06	0,09	11,17	0,31	20	27,00
Isobutyraldehyd	1,92	0,05	7,13	0,20	-	26,74
Capronaldehyd	1,61	0,03	6,03	0,12	-	19,30

Tab. 6: Nachweis-, Bestimmungs- und Kapazitätsgrenzen (Fluoreszenzdetektion)

Analyt	NWG [µg/Probe]	NWG [ml/m <sup>3</sup> ] (12 l Probe- nahme- volumen)	BSG [µg/Probe]	BSG [ml/m <sup>3</sup> ] (12 l Probe- nahme- volumen)	TRGS 900 (2006)  [ml/m <sup>3</sup> ]	Kapazitätsgrenze [ml/m <sup>3</sup> ] (12 l Probe- nahme- volumen)
	Fluoreszenz	Fluoreszenz	Fluoreszenz	Fluoreszenz		Fluoreszenz
Acetaldehyd	2,24	0,10	8,02	0,36	50,0	8,18
Isovaleraldehyd	2,83	0,07	10,38	0,24	10	7,48
2-Ethylhexanal	2,16	0,03	8,01	0,13	-	10,00
Propionaldehyd	1,90	0,07	6,82	0,24	-	5,55
Butyraldehyd	2,85	0,08	10,13	0,28	20	27,00
Isobutyraldehyd	1,62	0,05	5,85	0,16	-	4,45
Capronaldehyd	0,97	0,02	3,54	0,07	-	6,43

### 3.3.2 Wiederfindungsrate

Für die Bestimmung der Wiederfindungsraten werden entsprechend den bei der Probenahme vorgelegten Substanzmengen äquimolare Lösungen von unabhängig synthetisierten MMNThydrazonen hergestellt. Die Analyse der Proben und der Lösungen der synthetisierten Hydrazone erfolgt wie in Kap.2.6 beschrieben. Nach Auswertung der Peakflächen werden diese gleich 100% gesetzt und mit den Peakflächen der MMNThydrzone aus den Probenahmen verglichen. Das prozentuale Verhältnis zwischen der Fläche der Analyten einer Probe und der Peakfläche der entsprechenden unabhängig synthetisierten Hydrazone ergibt die in den Tab. 7 - 13 aufgeführten Wiederfindungsraten.

Tab. 7: Wiederfindungsraten für das Acetaldehyd-MMNThydraxon

Acetaldehyd [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,12	69,28	107,63
20,24	79,45	108,31
40,48	80,51	105,27
80,96	87,37	99,71

Tab. 8: Wiederfindungsraten für das Isovaleraldehyd-MMNThydraxon

Isovaleraldehyd [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,08	94,96	97,87
20,16	92,77	96,58
40,32	90,85	94,57
80,64	87,47	94,05

Tab. 9: Wiederfindungsraten für das 2-Ethylhexanal-MMNThydraxon

2-Ethylhexanal [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,24	79,46	96,17
20,48	94,46	95,76
40,96	91,09	94,89
81,92	88,32	89,49

Tab. 10: Wiederfindungsraten für das Propionaldehyd-MMNThydraxon

Propionaldehyd [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,00	71,60	84,11
20,00	76,79	85,94
40,00	71,86	81,21
80,00	72,47	78,56

Tab. 11: Wiederfindungsraten für das Butyraldehyd-MMNThydraxon

Butyraldehyd [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,12	81,55	79,65
20,24	75,89	82,86
40,48	78,12	82,52
80,96	75,86	84,37

Tab. 12: Wiederfindungsraten für das Isobutyraldehyd-MMNThydrazon

Isobutyraldehyd [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,04	78,31	71,39
20,08	70,33	72,93
40,16	63,56	66,30
80,32	66,22	69,80

Tab. 13: Wiederfindungsraten für das Capronaldehyd-MMNThydrazon

Capronaldehyd [µg/Probe]	Wiederfindungsrate [%]	
	UV	Fluoreszenz
10,10	108,20	106,62
20,20	99,40	103,86
40,40	90,81	94,88
80,80	89,06	93,99

### 3.3.3 Standardabweichung

Für jede verwendete Substanz wurde die relative Standardabweichung  $\sigma_{rel}$  in der Serie (10 Messungen) und von Tag zu Tag (5 Messungen) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 14 jeweils für UV- und Fluoreszenzdetektion dargestellt

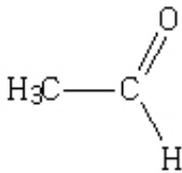
Tab. 14: Standardabweichungen für die MMNThydrazone

Analyt	Konzentration [µg/Probe]	UV		Fluoreszenz	
		$\bar{\delta}_{rel.}$ in der Serie (n = 10)	$\bar{\delta}_{rel.}$ von Tag zu Tag (n = 5)	$\bar{\delta}_{rel.}$ in der Serie (n = 10)	$\bar{\delta}_{rel.}$ von Tag zu Tag (n = 5)
Acetaldehyd	5,06	9,09	6,99	5,19	4,83
	20,24	2,81	7,37	2,07	6,24
	80,96	3,00	4,69	2,79	4,70
Isovaleraldehyd	5,04	7,15	10,76	9,27	8,30
	20,16	2,74	2,64	2,43	4,11
	80,64	3,79	4,73	2,70	2,52
2-Ethylhexanal	5,12	7,89	8,62	9,59	6,54
	20,48	2,97	4,23	2,25	5,43
	81,92	3,11	3,03	2,77	3,21
Propionaldehyd	5,00	5,30	1,79	3,72	5,80
	20,00	3,90	6,07	3,28	1,90
	80,00	3,63	5,35	3,03	5,40
Butyraldehyd	5,06	6,83	7,07	7,96	4,96
	20,24	10,11	7,34	4,34	5,89
	80,96	7,65	6,40	3,77	6,74
Isobutyraldehyd	5,02	6,35	2,88	3,35	7,70
	20,08	5,81	4,76	5,31	1,41
	80,32	3,58	5,33	2,30	4,0
Capronaldehyd	5,05	6,65	4,93	6,98	2,35
	20,20	4,23	5,97	4,85	1,96
	80,80	3,29	5,82	3,19	2,80

## 4 Diskussion

### 4.1 Verwendung, industrielle Bedeutung und Wirkung der untersuchten aliphatischen Aldehyde

#### 4.1.1 Acetaldehyd



Acetaldehyd ist eine hochentzündliche, farblose Flüssigkeit, die bereits bei Raumtemperatur Dämpfe freisetzt und mit Luft ein explosionsfähiges Gemisch bilden kann. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von Acetaldehyd wird sehr schnell ein stechender Geruch wahrgenommen, der jedoch in geringeren Konzentrationen als angenehm fruchtig empfunden wird (IARC 1999). Der Schmelzpunkt liegt bei  $-123\text{ °C}$  und der Siedepunkt bei  $20\text{ °C}$ . Acetaldehyd ist mit Wasser vollständig mischbar.

In den USA lag die Produktionskapazität für Acetaldehyd im Jahr 1989 bei 443000 t/Jahr (HAGEMeyer 1991). Er wird in der chemischen Industrie als Zwischenprodukt für die Herstellung von Essigsäure und Pyridin verwendet sowie bei der Herstellung von synthetischen Geschmacksverstärkern in Lebensmitteln wie Milchprodukten, Backwaren, Fruchtsäften, Süßwaren und Desserts (IARC 1990).

Neben der industriellen Nutzung wird Acetaldehyd in vielen Bereichen des täglichen Lebens freigesetzt. Durch die unvollständige Verbrennung fossiler Brennstoffe werden je nach Reinheit des verwendeten Brennmaterials unterschiedlich hohe Konzentrationen von Acetaldehyd freigesetzt (ZHANG 1999). In einer Studie von YASUHARA und Mitarbeitern (1994) wurden die Abgase von PKW mit unterschiedlichen Laufleistungen gemessen. Fahrzeuge mit einer Laufleistung von 5000 km emittierten kein Acetaldehyd. Bei einer Laufleistung von 20000 km betrug die Freisetzung von Acetaldehyd  $1,32\text{ }\mu\text{g/l}$ , bei 50000 km Laufleistung wurden  $6,6\text{ }\mu\text{g/l}$  freigesetzt. In der Atmosphäre entsteht Acetaldehyd durch Photo-Oxidation von Kohlenwasserstoffen (IARC 1999). Ebenfalls durch Oxidation und verstärkt unter UV-Bestrahlung entstehen in Speiseölen mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren Aldehyde. Dies führt zu einer frühen Verderblichkeit solcher Lebensmittel und äußert sich in einem ranzigen Geschmack. So

konnte NIYATA-SHIRKHODAE (1992) in Lebertran nach 12 h UV-Bestrahlung eine Acetaldehydkonzentration von 49,1 nmol/mg Fischöl messen.

Einer sehr hohen Acetaldehyd-Exposition sind Raucher ausgesetzt. Acetaldehyd wurde mit 50,6 µg/l als ein Hauptprodukt des Verbrennungsprozesses einer Zigarette bestimmt (ZUREK 2000). In einer Studie von SUGAYA und Mitarbeitern (2001) wurde gezeigt, dass bis zu 260 µg/l Acetaldehyd in handelsüblichem Mineralwasser vorhanden sein können. Dies wurde weniger auf die Verwendung von PET-Flaschen zurückgeführt als auf die Qualität des Abfüllprozesses sowie des verwendeten Behälters. Auffällig war jedoch, dass hohe Werte nur dann auftraten wenn PET-Flaschen verwendet wurden. Bei Verwendung von Glasflaschen und Papierbehältern lagen stets keine messbaren Konzentrationen vor.

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit gesundheitsgefährdenden Wirkungen von Acetaldehyd. SKOG (1950) gab für die Inhalation von Acetaldehyd bei Ratten eine LD<sub>50</sub> von 37 mg/l an. Als erste akute Reaktionen auf eine Acetaldehydexposition kommt es zu Reizungen der Augen und der oralen und nasalen Atemwege bis hin zu einer Bronchokonstriktion und Tachypnoe (BRABEC 1982). Die Arbeitsgruppe von CATTANEO (2000) stellte fest, dass Acetaldehyd die Proliferationsfähigkeit menschlicher Fibroblasten der Mundschleimhaut entscheidend vermindert und somit an der Entstehung parodontaler Erkrankungen bei Rauchern beteiligt ist.

In einer Studie von REIMERS und Mitarbeitern (2004) wurde die direkte Wirkung von Acetaldehyd auf embryonale Zellen von Zebrafischen gezeigt. Es kam dabei unter zunehmenden Acetaldehydkonzentrationen zu Wachstumsverzögerungen und Missbildungen. Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Alkohol konsumierten, könnten ebenso auf Acetaldehyd als Alkohol-Abbauprodukt (s.u.) zurückzuführen sein.

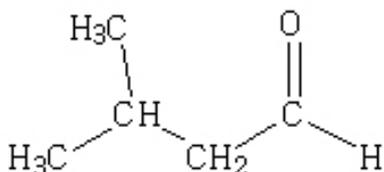
Eine mögliche karzinogene Wirkung von Acetaldehyd ist Gegenstand vieler Studien. ANNOVAZZI (2004) konnte zeigen, dass die Speichelkonzentration von Acetaldehyd bei Rauchern in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten steht. Neben der allgemein bekannten Gefahr des Rauchens für die Entstehung von Herz-Kreislauferkrankungen und Bronchialkarzinomen bestehen ebenfalls hohe Risiken für die Entwicklung eines Oralkarzinoms.

Das erste Abbauprodukt von Alkohol im menschlichen Organismus mittels Alkoholdehydrogenase (ADH) ist Acetaldehyd. Es ist bekannt, dass durch den erhöhten Konsum von Alkohol ein Krebsrisiko besonders im oropharyngealen Bereich besteht (IARC 1990).

WOUTERSEN und Mitarbeiter (1986) zeigten in einem Tierversuch, dass durch erhöhte Luftkonzentrationen von Acetaldehyd zytotoxische wie auch kanzerogene Wirkungen auf die Nasen- und Rachenschleimhaut von Ratten bestehen. Die

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (1999) kam in einem zusammenfassenden Bericht über Acetaldehyd-Studien zu dem Schluss, dass zwar eine ausreichende Evidenz für die Karzinogenität bei Tieren vorliegt, aber nicht sicher auf diese Wirkung beim Menschen geschlossen werden kann. Daher wurde Acetaldehyd der Karzinogenitätsgruppe 2B (möglicherweise krebserzeugend für den Menschen) zugeordnet.

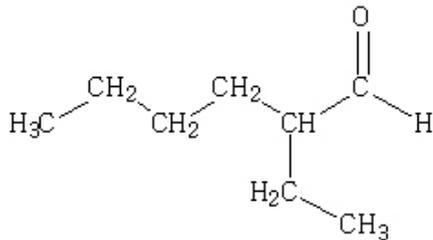
#### 4.1.2 Isovaleraldehyd



Isovaleraldehyd ist eine farblose Flüssigkeit. Bei einer Verteilung auf große Flächen neigt Isovaleraldehyd zur Selbstentzündung. Mit 20 g/l ist er nur mäßig in Wasser löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei -51 °C und der Siedepunkt bei 92 °C (GESTIS 2008). Bei der industriellen Herstellung wird Isovaleraldehyd durch Hydroformulierung von Isobuten gewonnen. Als großtechnisches Zwischenprodukt der chemischen Industrie wird er z.B. für die Herstellung von Vitaminen verwendet. Die Arbeitsgruppe von CHAO (2000) konnte zeigen, dass bei einer Verwendung von Methanol (15%) im Sinne eines alternativen Kraftstoffzusatzes in Dieselfahrzeugen bis zu 1,9fach erhöhte Emissionen von Isovaleraldehyd auftreten. Sollte in Zukunft vermehrt Methanol als alternativer Kraftstoffzusatz verwendet werden, so käme es auch zu einer vermehrten Umweltbelastung durch eine höhere Freisetzung von Carbonylverbindungen. Auch bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe wird Isovaleraldehyd freigesetzt (ZHANG 1999). Bei der Lebensmittelproduktion entsteht ebenfalls Isovaleraldehyd und beeinflusst die geschmackliche Qualität eines Produktes, wie z.B. bei der Herstellung von Weinen (FERREIRA 2006).

Bei akuter Isovaleraldehyd-Exposition kommt es zu Augenreizungen, Reizungen der Atemwege sowie zu zentralnervösen Störungen, über die im Einzelnen aber keine standardisierte Studienlage nach OECD-Richtlinie 405 bzw. 404 vorliegen (GESTIS 2008). Im menschlichen Organismus ist Isovaleraldehyd ein Abbauprodukt der Aminosäure Leucin. Diesbezüglich wurde in einer Studie von AL MARDINI und Mitarbeitern (1987) untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen erhöhten Isovaleraldehyd-Plasmakonzentrationen und einer hepatischen Enzephalopathie beim Menschen besteht. Die Arbeitsgruppe kam jedoch zu dem Ergebnis, dass Isovaleraldehyd kein maßgeblicher Faktor in der Pathogenese ist.

### 4.1.3 2-Ethylhexanal

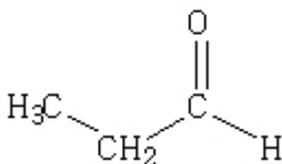


Der Aldehyd 2-Ethylhexanal ist eine bei Raumtemperatur gelbliche Flüssigkeit mit einem scharfen und kräftigen Geruch. Er ist leicht entzündlich, bildet mit Luft ein explosionsfähiges Gemisch und ist nicht in Wasser löslich. Der Schmelzpunkt liegt  $< -100\text{ °C}$  und der Siedepunkt bei  $163\text{ °C}$  (GESTIS 2008).

Die industrielle Herstellung erfolgt über eine Aldol-Kondensation von Butyraldehyd. In der chemischen Industrie ist 2-Ethylhexanal ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von Parfüm und findet Anwendung in Flächendesinfektionsmitteln (HSDB 2008). In einer Studie von SHEFTER und Mitarbeitern (1984) wurde die Arbeitsplatzkonzentration von 2-Ethylhexanal während der Herstellung von Butylalkohol (Biobutanol) in einem Bereich von 4 bis  $100\text{ mg/m}^3$  ermittelt.

Bei akuter Exposition kommt es zu Reizwirkungen an den Augen, der Haut sowie den Atemwegen. Über chronische Wirkungen bei Langzeitexposition liegen keine Daten vor. Von einer zentralnervösen depressiven Wirkung wird ausgegangen, da auch andere Aldehyde eine solche Wirkung zeigen. Bezüglich Mutagenität und Kanzerogenität ist keine ausreichende Datenlage vorhanden (GESTIS 2008).

### 4.1.4 Propionaldehyd



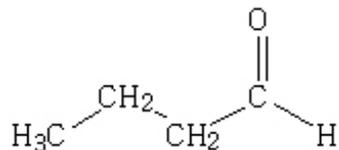
Propionaldehyd ist bei Raumtemperatur eine leicht flüchtige, farblose Flüssigkeit mit stechem Geruch. Mit Luft kann er ein explosionsfähiges Gemisch bilden. Propionaldehyd ist leicht in Wasser löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei  $-81\text{ °C}$ , der Siedepunkt bei  $49\text{ °C}$  (GESTIS 2008).

In der chemischen Industrie wird Propionaldehyd bei der Herstellung von Kunststoffen, Desinfektionsmitteln sowie als synthetischer Geschmacksverstärker in Lebensmitteln

verwendet. Durch Autoabgase und mittels Verbrennung von Holz gelangt er in die Atmosphäre (HSDB 2008). Geringe Mengen von Propionaldehyd können im Bereich um 0,9 µg/l in handelsüblichem Mineralwasser auftreten (SUGAYA 2001). In einer Studie von NIYATI-SHIRKHODAE (1992) wurde in Speiseöl nach zweistündiger UV-Bestrahlung ein Propionaldehydgehalt von 35,8 nmol/mg gemessen. Dies wurde auf einen hohen Gehalt des Öls an mehrfach ungesättigten ω-3 Fettsäuren zurückgeführt.

Bei Inhalation von Propionaldehyd kann es zu Irritationen der Atemwege kommen (HSDB 2008). In einem Tierversuch wurden Ratten inhalativ hohen Propionaldehyd-Konzentrationen ausgesetzt. Dabei kam es zu narkotisierenden Wirkungen. Die Mehrzahl der Versuchstiere verstarb bereits wenige Minuten nach Exposition. Die inhalative LD<sub>50</sub> wurde in dieser Studie von SKOG (1950) mit 62 mg/l angegeben.

#### 4.1.5 Butyraldehyd

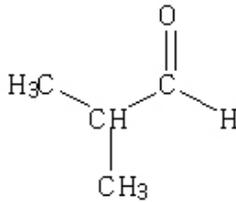


Butyraldehyd ist ein farbloser, bei Raumtemperatur flüssiger und in Wasser löslicher Aldehyd mit einem stechenden Geruch. Er ist leicht flüchtig und bildet mit Luft ein explosionsfähiges Gemisch. Der Schmelzpunkt liegt bei -97,1 °C, der Siedepunkt bei 75 °C (GESTIS 2008).

Butyraldehyd ist ein natürlicher Bestandteil essentieller Öle von Blumen und Früchten wie z.B. im Aroma von Äpfeln. Er wird aber auch durch die Verbrennung von Holz sowie als Bestandteil von Autoabgasen freigesetzt. In der chemischen Industrie findet er hauptsächlich bei der Herstellung von Gummi, Kunstharzen sowie Weichmachern Verwendung.

Butyraldehyd reizt die Augen sowie die Schleimhäute der Nase und der Atemwege, wodurch ein brennender Schmerz auftreten kann. Insgesamt wird er jedoch bei einer inhalativen Exposition als nur gering toxisch angesehen (HSDB 2008). Im Tierversuch mit Ratten von SKOG (1950) wurde einer Testgruppe Butyraldehyd subkutan injiziert und eine weitere Testgruppe inhalativ exponiert. Durch die subkutane Injektion kam es zu einem anästhesierenden Effekt sowie zu einer verstärkten Hämolyse, welche sich in einer zunehmenden Hämoglobinurie äußerte. Alle Versuchstiere verstarben innerhalb von 24 h nach Injektion. Während der Inhalation hoher Butyraldehyd-Konzentrationen kam es zunächst zu einem anästhesierenden Effekt. Alle Versuchstiere verstarben innerhalb der ersten Stunde nach Expositionsbeginn. Die inhalative LD<sub>50</sub> für Butyraldehyd bei Ratten wurde mit 147 mg/l angegeben.

#### 4.1.6 Isobutyraldehyd

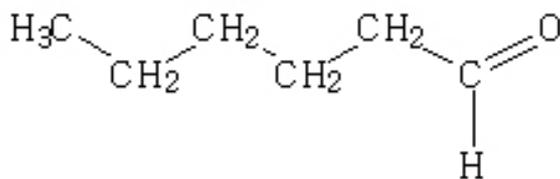


Isobutyraldehyd ist ein bei Raumtemperatur flüssiger und farbloser Aldehyd mit einem stechenden Geruch, der mit Luft ein explosionsfähiges Gemisch bildet und in Wasser löslich ist. Der Schmelzpunkt liegt bei -65 °C, der Siedepunkt bei 64 °C (GESTIS 2008).

In der Natur wird das Isobutyraldehyd durch Pflanzen freigesetzt und konnte in Trinkwasser und Lebensmitteln wie z.B. Äpfeln nachgewiesen werden. Er ist darüberhinaus Bestandteil von Zigarettenrauch und Autoabgasen. Isobutyraldehyd wird als Additiv für Motorenbenzin verwendet. In der chemischen Industrie wird er bei der Herstellung von Parfüm, bei der Herstellung von Aminosäuren und in der Lebensmittelindustrie aufgrund seines fruchtigen Geschmacks als synthetischer Geschmacksverstärker verwendet.

Isobutyraldehyd hat eine reizende Wirkung auf Haut und Augen und kann bei Inhalation größerer Mengen zu depressiven Verstimmungen führen mit ähnlichen Symptomen wie bei einer Alkoholvergiftung. In Tierversuchen konnte keine karzinogene oder mutagene Wirkung von Isobutyraldehyd festgestellt werden (HSDB 2008).

#### 4.1.7 Capronaldehyd



Capronaldehyd ist ein farbloser und bei Raumtemperatur flüssiger Aldehyd mit einem stechenden Geruch. Er ist weniger flüchtig und nur schwer in Wasser löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei -56 °C, der Siedepunkt bei 129 °C (GESTIS 2008).

Capronaldehyd findet sich in der Natur in vielen Lebensmitteln wie z.B. Äpfeln, Orangen, Kaffee und Teeblättern. Durch Freisetzung aus Pflanzen und durch Autoabgase gelangt Capronaldehyd in die Umwelt und kann daher in der Atmosphäre sowie in Wasser nachgewiesen werden. GIAMMARIOLI und Mitarbeiter (1995) konnten

Capronaldehyd in Säuglingsnahrung nachweisen. Er entsteht dabei durch Oxidationsprozesse von hauptsächlich ungesättigten Fettsäuren wie der Linolsäure und dient daher als Marker für die Qualität von Lebensmitteln mit einem hohen Fettanteil. Auch in humanem Fettgewebe sowie in Muttermilch konnte Capronaldehyd nachgewiesen werden. Aufgrund seines fruchtigen Geruchs und Geschmacks wird es in der chemischen Industrie zur Herstellung von Geschmackverstärkern verwendet sowie bei der Herstellung von Parfüm. Weiterhin wird es zur Produktion von Insektiziden und Gummi verwendet (HSDB 2008).

Die Arbeitsgruppe von SVEDBERG (2003) stellte fest, dass Capronaldehyd bei der Lagerung von Holzpellets freigesetzt wird. Dort beschäftigte Arbeitnehmer berichteten über Irritationen im Bereich der Atemwege und der Augen während des Aufenthalts in den Lager- und Herstellungsräumen. Die Arbeitsgruppe von ERNSTGARD (2006) führte eine Untersuchung zur akuten Wirkung von Capronaldehyd bei inhalativer Exposition von Menschen durch, bei der die Probanden Konzentrationen bis zu  $10 \text{ ml/m}^3$  ausgesetzt waren. Dabei kam es neben einer Zunahme der Lidschlagfrequenz zu Beschwerden im Bereich der Nase und der Augen. Es wurde keine Beeinträchtigung der pulmonalen Atemfunktion festgestellt. Capronaldehyd wurde von den Autoren als eher schwach irritativ eingestuft. In einer Studie von ANDREOLI und Mitarbeitern (2003) wurden in der Ausatemluft von Rauchern neben anderen Aldehyden insbesondere erhöhte Konzentrationen von Capronaldehyd ( $68,6 \text{ nM}$ ) im Vergleich zu Nichtrauchern gemessen ( $41,9 \text{ nM}$ ). Capronaldehyd wird dabei - neben anderen Aldehyden - als Marker für oxidativen Stress bewertet. Auch bei Lungenerkrankungen wie z.B. Asthma oder einer chronischen obstruktiven pulmonalen Erkrankung (COPD) besteht ein direkter Zusammenhang mit der Konzentration von Capronaldehyd in der Ausatemluft. Capronaldehyd hat bei Inhalation eine reizende Wirkung auf Augen, Nasenschleimhaut den oberen Respirationstrakt bis hin zur möglichen Auslösung einer Bronchokonstriktion (HSDB 2008). Zu weiteren toxischen Wirkungen des Capronaldehyds liegen keine Angaben vor.

## **4.2 Arbeitsmedizinische Prävention**

Dem Schutz von Arbeitnehmern vor gesundheitsschädigenden Wirkungen von Gefahrstoffen kommt sowohl auf nationaler als auch auf europäischer Ebene große Bedeutung zu. Dies spiegelt sich in zahlreichen EU-Richtlinien wider, aber auch in den nationalen rechtlichen Regelwerken wie z.B. dem Chemikaliengesetz (ChemG), der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) und zahlreichen Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS). Wesentliche Bestandteile der arbeitsmedizinischen Prävention sind dabei die messtechnische Überwachung und die Beurteilung der Gefahrstoff-Exposition von Arbeitnehmern anhand von Grenzwerten.

#### **4.2.1 Grenzwerte am Arbeitsplatz**

In der EU-Richtlinie 98/24/EG (1998) wird ein gesundheitsbasierter Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) als Grenzwert für Gefahrstoffe in der Luft am Arbeitsplatz definiert sowie ein ebenso gesundheitsbasierter biologischer Grenzwert (BGW). Mit dem Erlass einer neuen Gefahrstoffverordnung (GefStoffV 2004) erfolgte die verpflichtende Übernahme der EU-Vorgaben in deutsches Recht. AGW und BGW lösten die bis dahin geltenden arbeitsmedizinisch-toxikologisch begründeten Grenzwerte MAK (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) und BAT (Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert) ab. Der ebenfalls bis zum Erlass der neuen GefStoffV für krebserzeugende Stoffe in Deutschland geltende Luftgrenzwert (TRK, Technische Richtkonzentration) wurde ersatzlos gestrichen, da nach EU-Recht nur noch gesundheitsbasierte Grenzwerte zulässig sind.

In der EU-Richtlinie 2000/39/EG (2000) sind bereits für eine Vielzahl von Stoffen Arbeitsplatzgrenzwerte festgelegt worden, die in nationales Recht übernommen werden mussten. Auf nationaler Ebene werden Grenzwerte für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz (AGW, BGW) durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) festgesetzt und in den Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900 (AGW) bzw. 903 (BGW) durch das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im Jahr 2006 erstmals veröffentlicht.

##### **4.2.1.1 Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)**

In der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) vom 23. Dezember 2004 ist der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) definiert als zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz in Bezug auf einen gegebenen Referenzzeitraum. Der für einen Gefahrstoff jeweils festgelegte Wert stellt die Konzentration dar, bei der akut oder chronisch schädlichen Auswirkungen für die Gesundheit im Allgemeinen nicht zu erwarten sind (§3 Abs.6 GefStoffV).

##### **4.2.1.2 Biologischer Grenzwert (BGW)**

Der biologische Grenzwert wird in der GefStoffV (2004) definiert als die toxikologisch-arbeitsmedizinisch abgeleitete Konzentration eines Stoffes, seines Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im Allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten nicht beeinträchtigt wird (§3 Abs.7 GefStoffV).

##### **4.2.1.3 Grenzwerte für verwendete Stoffe**

Für die drei der in dieser Arbeit untersuchten Stoffe (Acetaldehyd, Butyraldehyd und Isovaleraldehyd) wurden in der TRGS 900 (2006) Arbeitsplatzgrenzwerte festgelegt, die in Tab. 15 aufgeführt sind. Für die vier anderen Aldehyde sind bisher keine AGW

festgesetzt worden. Biologische Grenzwerte (BGW) wurden für keinen der untersuchten Stoffe aufgestellt.

Tab. 15: Arbeitsplatzgrenzwerte

Stoffidentifikation			Arbeitsplatzgrenzwert	
Bezeichnung	EG-Nr.	CAS-Nr.	ml/m <sup>3</sup> (ppm)	mg/m <sup>3</sup>
Acetaldehyd	200-836-8	75-07-0	50	91
Butyraldehyd	204-646-6	123-72-8	20	64
Isovaleraldehyd	209-691-5	590-86-3	10	39

### 4.3 Messverfahren zur Überwachung von Arbeitsplatzgrenzwerten

Die Festlegung von Grenzwerten für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz macht nur Sinn, wenn ihre Einhaltung mit geeigneten Messverfahren auch überwacht werden kann. Der Entwicklung und Validierung von Verfahren zur Quantifizierung von Gefahrstoffen in der Luft am Arbeitsplatz kommt daher große Bedeutung zu.

Die Anforderungen an Messverfahren für Messungen von Gefahrstoffen in der Luft sind in der TRGS 402 (2008) definiert:

- (1) Das Messverfahren muss dem zu messenden Stoff, seinem Grenzwert, der zu erwartenden Konzentration und den Randbedingungen angepasst sein. Das Verfahren muss den Messwert in der durch den Grenzwert vorgegebenen Dimension direkt oder indirekt (z. B. durch Umrechnung) liefern.
- (2) Das Messverfahren soll sich unter praktischen Einsatzbedingungen bewährt haben. Anforderungen an die erweiterte Messunsicherheit, den Mindestmessbereich (Bestimmungsgrenze) und die Mittlungsdauer in Abhängigkeit von der Messaufgabe werden definiert.
- (3) Im Falle bekannter, nicht korrigierbarer Querempfindlichkeiten ist der volle Messwert heranzuziehen.
- (4) Die Richtigkeit des Messverfahrens soll durch qualitätssichernde Maßnahmen, wie z. B. Vergleichsversuche mit Referenzverfahren, Standardreferenzmaterialien, Ringversuche oder durch Mischversuche (z. B. Prüfgase) sichergestellt werden

(5) Die eingesetzte gerätetechnische Ausstattung muss für den jeweiligen Anwendungsfall geeignet sein.

(6) Transport und die Lagerung der Proben müssen so ausgeführt werden, dass ihr physikalischer und chemischer Zustand nicht verändert wird.

#### 4.3.1 Messverfahren für die untersuchten Aldehyde

Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten aliphatischen Aldehyde sind zahlreiche Messverfahren in der Literatur beschrieben. In Tab. 16 sind die wichtigsten bisher entwickelten und angewandten Verfahren zusammenfassend dargestellt und - soweit der Literatur zu entnehmen - die analytischen Qualitätskriterien angegeben.

Tab. 16: Übersicht über Messverfahren aus der wissenschaftlichen Literatur

Autor	Substanzen	Probenahme/Analysemethode	NWG	Relative Standardabweichung
Nash 1953	k.A.	Derivatisierung: Acetylaceton und Ammonium-Ionen  Photometrische Methode	k.A.	k.A.
Sawicki 1961	k.A.	Derivatisierung: MBTH (3-Methyl-2-benzthiazolonhydrazon-hydrochlorid)  Photometrische Methode	k.A.	k.A.
Syrjala 1977	k.A.	Infrarotanalysatoren	k.A.	k.A.

Tab. 16 Fortsetzung

Rocklin 1985	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd	Ionenchromatographie gepulste amperometrische Detektion	2-3 ppm	k.A.
Schmied 1989	k.A	Derivatisierung: Dansylhydrazin (DNSH, 5- Dimethylaminonaphthalin-1- sulfohydrazid) HPLC fluorimetrische Detektion	k.A.	k.A.
NIOSH 1994a	Acetaldehyd	Derivatisierung: 2-(Hydroxymethyl)piperidin (2- HMP) Gaschromatographie	180 mg/m <sup>3</sup>	k.A.
NIOSH 1994b	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd 4.Isobutyraldehyd 5.2-Ethyl- hexanal 6.Isovaleraldehyd	Derivatisierung: 2-(Hydroxymethyl)piperidin (2- HMP) Gaschromatographie FID GC/MS	k.A.	k.A.

Tab. 16 Fortsetzung

Yasuhara et al. 1994	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd 4.Isobutyraldehyd	Derivatisierung: Cysteamin Gaschromatographie Stickstoff-/Phosphordetektor	k.A.	1. - 2. 1,2 % 3. 0,6 % 4. 2,3 %
Hirayama et al. 1994	1.Acetaldehyd 2.Propionaldehyd 3.Butyraldehyd 4.Capronaldehyd	Derivatisierung: Acetylaceton HPLC fluorimetrische Detektion	29 ng -39 ng	k.A.
Toyo`oka et al. 1995	Butyraldehyd	Derivatisierung: DBD-ProCZ (4-(2-Carbazoylpyrrolidin-1-yl)-7-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-2,1,3-benzoxadiazol) HPLC fluorimetrische Detektion	100-150 fmol	3,1 %
Possanzini et al. 1997	Acetaldehyd	Derivatisierung: DAIH (2-Diphenylacetyl-1,3-indandion-1-hydrazin) HPLC fluorimetrische Detektion	15 pg	k.A.

Tab. 16 Fortsetzung

Binding et al. 1998	Acetaldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin)  HPLC  UV-Detektion	21,1 µg/Probe  =2,3ppm bei 5 l Probenvolumen	1,16%
Houdier et al. 1999	Acetaldehyd	Derivatisierung: DNSOA (Dansyloxyamin)  HPLC  fluorimetrische Detektion	5 pmol	k.A.
Kempter et al. 1999	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd 4.Capron- aldehyd	Derivatisierung: DMNTH (4-Dimethylamino-6-(4-methoxy-1- naphthyl)-1,3,5-triazin-2-hydrazin)  HPLC-MS	1.2 · 10 <sup>-8</sup> mol l <sup>-1</sup> 2.5 · 10 <sup>-8</sup> mol l <sup>-1</sup> 3.2 · 10 <sup>-8</sup> mol l <sup>-1</sup> 4.2 · 10 <sup>-8</sup> mol l <sup>-1</sup>	k.A.
Zurek et al. 2000	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd	Derivatisierung: MNBDH (N-methyl-4-hydrazino-7- nitrobenzofurazan)  LC/MS  (Flüssigchromatographie/ Massenspektrometrie)	1.10 <sup>-6</sup> [mol/l] 2.5 · 10 <sup>-7</sup> [mol/l] 3.5 · 10 <sup>-7</sup> [mol/l]	1. 6%

Tab. 16 Fortsetzung

Fung et al. 2001	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Isobutyraldehyd 4.Butyraldehyd 5.Isovaleraldehyd 6.Capronaldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin)  Elektrochromatographie/  Massenspektrometrie	1.0,28 mg/l 2.0,19 mg/l 3.0,36 mg/l 4.0,32 mg/l 5. 0,41 mg/l 6.0,26 mg/l	1.4,9% 2.7,2% 3.7,8% 4.9,2% 5.2,3% 6.5,1%
Cao et al. 2003	Acetaldehyd	Gassensor mit BaCO <sub>3</sub>  Katalysierte Lumineszenz	0,5ppm	20 ppm; 3,24%  200 ppm; 1,77%  2000 ppm; 3,45%
12 Yang et al. 2003	1.Propionaldehyd 2.Butyraldehyd 3.Isobutyraldehyd	Sensor-Reagenz: TMAB (3,3',5,5'-Tetramethyl-N-(9-anthrylmethyl)benzidin)  Optischer chemischer Sensor	1.- 2.0,003 mM 3.-	1.- 2.1,73 – 2,04% 3.-
Pereira et al. 2003	1.Acetaldehyd 2.Propionaldehyd	Derivatisierung: MBTH (3-Methyl-2-benzothiazolinhydrazon)  Micellare elektrokinetische Chromatographie	1.3,5 µg l <sup>-1</sup> 2.4,0 µg l <sup>-1</sup>	k.A.
Pereira et al. 2003	1.Acetaldehyd 2.Propionaldehyd	Derivatisierung: HBA (4-Hydrazinbenzoesäure)  Kapillarelektrophorese	1.4,6 [ng ml <sup>-1</sup> ] 2.8,8 [ng ml <sup>-1</sup> ]	k.A.

Tab. 16 Fortsetzung

Sai Hang Ho et al. 2004	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd	a.) Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) HPLC mit Photodiodenarray- Detektor b.) Derivatisierung:PFBHA (O-Pentafluorbenzylhydroxylamin) GC/MS	2,4-DNPH: 1. 5,7 nmol 2. 2,1 nmol 3. 3,0 nmol PFBHA: 1.0,097 nmol 2.0,042 nmol 3.0,096 nmol	2,4- DNPH: 1,6 – 7,7 % PFBHA: 0,7 – 7,5 %
Feng et. al 2004	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd 4.Capron- aldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) Gradienten- Elektrochromatographie Diodenarray-Detektor	1.1,0µg/samp le 2.0,6µg/samp le 3.0,2µg/samp le 4.1,0µg/samp le	1.7,6% 2.15,9% 3.5,2% 4.17,8%
Deng et al. 2005	1.Acetaldehyd 2.Propion- aldehyd 3.Butyraldehyd 4.Capron- aldehyd	Derivatisierung: PFBHA (O-Pentafluorbenzylhydroxylamin- hydrochlorid) Headspace single-drop Mikroextraktion GC/MS	1.0,32 ppb 2.0,32 ppb 3.0,16 ppb 4.0,08 ppb	1.9,5 % 2.10,6% 3.7,3% 4.9,8%
Rodgher et al. 2005	Acetaldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) Elektroanalyse mit Quecksilber und Kohlenstoffelektroden	$8,14 \cdot 10^{-7} \text{ M}$	k.A.

Tab. 16 Fortsetzung

Saczk et al. 2005	Butyraldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) HPLC mit elektrochemischer Detektion)	1,9 ng ml <sup>-1</sup>	k.A.
Wang et al. 2005	1.Acetaldehyd 2.Butyraldehyd 3.Isobutyraldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) Cambridge Filter HPLC, Diodenarray-Detektor	1.27,7 ng/ml 2.6,7 ng/ml 3.7,0 ng/ml	k.A.
Saitho et al. 2006	1.Acetaldehyd 2.Propionaldehyd 3.Butyraldehyd 4.Capronaldehyd	Hantzsch-Reaktion mit Dimedon HPLC fluorimetrische Detektion	Allgemein im Bereich von µgm <sup>-3</sup> (sub-ppb)	1.2,0% 2.5,3% 3.4,4% 4.7,7%
Chi et al. 2006	1.Acetaldehyd 2.Propionaldehyd 3.Butyraldehyd 4.Capronaldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) HPLC LC-ESI-MS/MS	1.5,2 ng/m <sup>3</sup> 2.5,3 ng/m <sup>3</sup> 3.3,3 ng/m <sup>3</sup> 4.3,3 ng/m <sup>3</sup>	1.2% 2.1,8% 3.4,3% 4.4,6%
Pastorelli et al. 2006	Capronaldehyd	SPME (Festphasen- Mikroextraktion) GC-FID	0,08 ng ml <sup>-1</sup>	5,32%
Zhang et al. 2007	Capronaldehyd	Derivatisierung: 2,4-DNPH (2,4-Dinitrophenylhydrazin) PMME (Polymermonolith- Mikroextraktion) HPLC	2,4 nmol/L	6,8%
Yang et al. 2007	Acetaldehyd	Katalysierte Lumineszenz Katalysator: CsNaY zeolite	0,02 µg/ml	3,38% bei 5,00 µg/ml

Die in Tab. 16 aufgeführten Methoden lassen sich prinzipiell nach der Art einer Derivatisierung, der Probenahme, des Trennverfahrens sowie der unterschiedlichen Detektionsverfahren unterscheiden. Es sind direktanzeigende Nachweismethoden entwickelt worden, die in kürzester Zeit Konzentrationsbestimmungen in der Luft ermöglichen („real-time-monitoring“). Eine von SYRJALA (1977) entwickelte Methode basiert auf der Verwendung von tragbaren Infrarotanalysatoren, die charakteristische IR-Absorptionen zur Quantifizierung des Analyten benutzen. Konzentrationsverläufe können mit kompatiblen Registrierungsgeräten ermittelt und aufgezeichnet werden. Jedoch führen Inhaltsstoffe der Luft, die im gleichen Wellenlängenbereich absorbieren, zu erheblichen Querempfindlichkeiten bei der Quantifizierung des Analyten. Zudem ist die Kalibration der Analysatoren problematisch, so dass ein Einsatz für die exakte Bestimmung von Grenzwerten bei der Arbeitsplatzüberwachung nicht ermöglichen. In den verwendeten Kalibrationssystemen führten Substanzverluste über Wandadsorptionen zu Messfehlern, die von SAMIMI (1983) im Bereich von 4,2 bis 29,3% angegeben wurden.

Direktanzeigenden Messröhrchen (Firma Dräger) bieten ebenfalls die Möglichkeit der zeitnahen Konzentrationsbestimmung von Analyten in der Luft. So kann z.B. Acetaldehyd mit einem entsprechenden Röhrchen in Messbereichen zwischen 100 und 1000 ml/m<sup>3</sup> nachgewiesen werden. Auch hier bestehen Querempfindlichkeiten gegenüber verschiedenen Substanzen wie insbesondere weitere Carbonylverbindungen. Daher erlauben Messröhrchen allenfalls grob orientierende Messungen.

Eine von SAWICKI und Mitarbeitern (1961) vorgestellte Methode basiert auf der Reaktion einer Carbonylverbindung mit 3-Methyl-2-benzthiazolon-hydraxon-hydrochlorid (MBTH). Diese Methode wurde von RODRIGUEZ und Mitarbeitern (1995) modifiziert. In Gegenwart eines Oxidationsmittels, z.B. Eisen(III)-chlorid, entsteht bei dieser Derivatisierungsreaktion ein blau gefärbter Tetraazapentamethincyanin-Farbkomplex. Für die Konzentrationsbestimmung von Carbonylverbindungen in den Bereichen der jeweiligen Grenzwerte ist diese Methode jedoch nicht ausreichend.

In einer Arbeit von SCHMIED und Mitarbeitern (1989) erfolgt die Derivatisierung von Aldehyden und Ketonen zu Hydrazonen mit 5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfohydrazid (Dansylhydrazin, DNSH) unter Säurekatalyse. Nach hochdruckflüssigchromatographischer Trennung werden die Derivate fluorimetrisch detektiert. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist die Instabilität der Derivate.

Auf Basis der Gaschromatographie wurden weitere Methoden zur Analyse von Carbonylverbindungen entwickelt. Das National Institute of Occupational Safety and Health empfiehlt für Acetaldehyd die Analysenmethode Nr. 2538 (NIOSH 1994a), bei der als Derivatisierungsreagenz 2-(Hydroxymethyl)piperidin (2-HMP) verwendet wird. Für das Acetaldehyd wird dabei eine Nachweisgrenze von 180 mg/m<sup>3</sup> angegeben, bei einem Probenahmenvolumen von 3 l. Das 2-HMP wird ebenfalls als Screeningverfahren (Methode Nr. 2539) für weitere Aldehyde empfohlen (NIOSH 1994b).

Neuere Arbeiten beschäftigen sich zunehmend mit der Entwicklung von direkt anzeigenden Sensortechniken. YANG und Mitarbeiter (2003) entwickelten einen optischen Sensor auf der Basis eines fluoreszenzaktiven Reagenzes, der den Mechanismus eines photoinduzierten Elektronen-Transfers (PET) nutzt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode ist die schnelle Erzielung eines Messergebnisses, da Derivatisierungs- und Trennschritte entfallen. Für n-Butyraldehyd wird eine Nachweisgrenze von 0,003 mM angegeben, der Messbereich liegt zwischen 0,017 und 4,2 mM.

Zukunftsweisende Verbesserungen zeigt die Methode von YANG und Mitarbeitern (2007) zur Bestimmung von Acetaldehyd. Diese Methode nutzt das Phänomen der Lumineszenz: Acetaldehyd reagiert mit Sauerstoffatomen in den Poren eines Zeolith-Minerals unter Lichtemission. Aufgrund des Acetaldehyd-spezifischen Reaktionsmechanismus wurde keine Querempfindlichkeit gegenüber anderen Analyten festgestellt.

Zur simultanen Bestimmung mehrerer Carbonylverbindungen in einer Probe hat sich die Derivatisierung der Analyten mit anschließender Auftrennung bewährt. Die Technik der Hochdruckflüssigchromatographie, die in den 60er Jahren entwickelt wurde (RÖMPP 2008), ermöglicht insbesondere auch den Einsatz von thermolabilen Derivatisierungsreagenzien, die bei den in der Gaschromatographie üblichen hohen Temperaturen nicht verwendet werden können.

Die am häufigsten zur Derivatisierung von Carbonylverbindungen verwendete 2,4-DNPH-Methode wurde u.A. von BINDING und Mitarbeitern (1986) entwickelt. Während der Derivatisierungsreaktion entstehen stabile Hydrazone, die dann hochdruckflüssigchromatographisch aufgetrennt und mittels UV-Detektion erfasst werden. Einen entscheidenden, durch den Aufbau des Derivatisierungsreagenzes bedingten Nachteil dieser Methode stellt jedoch die nicht einheitliche Detektionswellenlänge für die Hydrazone verschiedener Carbonylverbindungen dar. Durch die direkte Bindung der reaktiven Hydrazingruppe an die chromophore Dinitrophenylgruppe werden bei der Bindungsreaktion eines Analyten elektronische Einflüsse auf die chromophore Gruppe übertragen und verschoben so in Abhängigkeit vom derivatisierten Analyten die Absorptionswellenlänge. Um unter diesen Bedingungen genaue Ergebnisse zu erzielen ist es notwendig, für jede zu bestimmende Carbonylverbindung eine eigene Kalibrationsfunktion zu erstellen.

Das in dieser Arbeit eingesetzte Derivatisierungsreagenz MMNTH wurde mit dem Ziel entwickelt, die Übertragung elektronischer Einflüsse des Analyten auf die chromophore/fluorophore Gruppe zu vermeiden und somit die Kalibration bei Simultanbestimmungen unterschiedlicher Carbonylverbindungen wesentlich zu vereinfachen.

### 4.3.2 MMNTH-Methode

Das Derivatisierungsreagenz MMNTH weist deutliche Vorteile z.B. gegenüber dem in vielen Arbeiten für die Derivatisierung genutzten 2,4-DNPH auf. Bei MMNTH handelt es sich um ein modular aufgebautes Derivatisierungsreagenz mit einem Triazinring als Zentralkmolekül. Die Methoxynaphthylgruppe bestimmt die Detektionseigenschaften des Reagenzes. Diese Gruppe ist sowohl UV- als auch Fluoreszenz-aktiv und ermöglicht somit beide Detektionsverfahren. Die Methoxygruppe dient als die Löslichkeit und die chromatographischen Eigenschaften beeinflussendes polaritätsmodifizierendes Modul. Als für Carbonylverbindungen selektiver reaktiver Substituent wurde die Hydrazingruppe gewählt. Der Triazinring als Zentralkmolekül des Reagenzes weist eine besondere, für die Detektion von Carbonylderivaten wesentliche Eigenschaft auf. Aufgrund seines heterocyclischen Aufbaus mit alternierenden Kohlenstoff- und Stickstoffatomen unterscheidet sich das  $\pi$ -Elektronensystem des Ringes deutlich von anderen aromatischen Ringsystemen. Die unterschiedlichen Elektronegativitäten von Kohlenstoff und Stickstoff erschweren die Veränderung der Elektronenverteilung der  $\pi$ -Elektronen im Ring durch mesomere oder induktive Effekte der Ringsubstituenten. Damit übernimmt der Triazinring gewissermaßen die Rolle eines Isolators im Reagenz. Elektronische Einflüsse der an die Hydrazingruppe gebundenen Analyten können somit nicht oder nur begrenzt auf die detektierbare Gruppe übertragen werden. Im Gegensatz zu 2,4-DNPH, wo die gebundenen Analyten zu Verschiebungen der Detektionswellenlänge führen, weisen alle MMNTHhydrazone nahezu identische UV- und Fluoreszenzspektren auf. Dies ist von wesentlicher Bedeutung bei der simultanen Bestimmung mehrerer Carbonylverbindungen. Alle Derivate aliphatischer Carbonylverbindungen können bei einer einheitlichen UV-Wellenlänge bzw. bei einheitlichen Anregungs- und Emissionswellenlängen bei der Fluoreszenzdetektion mit gleicher Empfindlichkeit detektiert werden.

In dieser Arbeit wird die von MÜNDELEIN (2006) für die Formaldehydbestimmung entwickelte MMNTH-Methode für die Quantifizierung weiterer Carbonylverbindungen (Acetaldehyd, Isovaleraldehyd, 2-Ethylhexanal, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd und Capronaldehyd) erweitert und weiterentwickelt. Aufgrund der identischen Detektionseigenschaften der Derivate aliphatischer Aldehyde sollte die Kalibration für eine einzige Carbonylverbindung für alle anderen (aliphatischen) Carbonylverbindungen genutzt werden können.

Die Trennung der MMNTHhydrazone erfolgte mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC). Dabei bestätigte sich, dass die bei der Derivatisierungsreaktion entstandenen Hydrazone alle bei der einheitlichen Wellenlänge von 325 nm für die UV-Detektion mit gleicher Empfindlichkeit detektiert werden können. Gleiches gilt auch für die Fluoreszenzdetektion bei einer Anregungswellenlänge von 325 nm und einer Emissionswellenlänge von 405 nm (vgl. Kap. 2.5.1). Ebenso konnte gezeigt werden, dass

eine einzige Kalibrationsfunktion eines Derivates ausreichend ist, um auch die Konzentrationen der anderen Derivate mit ausgezeichneter Genauigkeit bestimmen zu können (vgl. Kap. 3.2., Abb. 25 und 26). Die Kalibrationsfunktionen liegen dicht beieinander. Geringfügige tolerierbare Unterschiede in der Steigung der Funktionen sind über die bei der Herstellung der Kalibrationslösungen unvermeidlichen kleinen Einwaageabweichungen zu erklären.

Die in Tab. 5 und Tab. 6 (Kap. 3.3.1) aufgeführten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen zeigen, dass die für Arbeitsplatzmessungen erforderliche Empfindlichkeit nach TRGS 402 (2008) für Acetaldehyd, Isovaleraldehyd und Butyraldehyd gewährleistet ist.

#### **4.4 Vergleichende Bewertung der Qualitätskriterien der MMNTH-Methode**

Gegenüber den in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Nachweismethoden bietet die nun weiterentwickelte MMNTH-Methode wesentliche Vorteile. Die direktanzeigenden Nachweismethoden lassen sich zwar für orientierende Messungen verwenden, sind aber für eine genaue Arbeitsplatz- und Umweltanalytik nicht nutzbar. Photometrische Methoden waren bis zur Entwicklung von chromatographischen Methoden Standard-Nachweisverfahren zur Quantifizierung von Aldehyden und Ketonen. Weitere Entwicklungen zur Bestimmung von Carbonylverbindungen in der Luft basieren auf einer gaschromatographischen Trennung der Analyten. Die Gaschromatographie ermöglicht kurze Analysezeiten, hohe Trennleistungen und hohe Empfindlichkeiten. Es kommt jedoch auf Grund von wenig selektiven gaschromatographischen Detektoren zu erheblichen Querempfindlichkeiten durch andere flüchtige Substanzen, insbesondere bei der Detektion von Carbonylverbindungen. Dieser Nachteil wird zwar durch die Möglichkeit einer vorherigen Derivatisierung verbessert, wodurch jedoch neue Problematiken auf Grund von Zersetzungsreaktionen der Derivate bei einer Überführung in die Gasphasen entstehen. Die vom National Institute of Occupational Safety and Health empfohlene Analysenmethode Nr. 2538 liefert für das Acetaldehyd eine Nachweisgrenze von  $180 \text{ mg/m}^3$  (NIOSH 1994a), und kann daher zur Bestimmung des geforderten Arbeitsplatzgrenzwertes von  $91 \text{ mg/m}^3$  laut TRGS 900 (2006) nicht eingesetzt werden. Mit der Entwicklung der HPLC und dem entscheidenden Vorteil, dass eine Messung bei Raumtemperatur erfolgt und somit keine Zersetzungsreaktionen durch thermische Belastungen auftreten, konnten neue Derivatisierungsreagenzien zum Einsatz kommen. Insbesondere Derivatisierungsreagenzien, mit Hilfe derer man UV- oder Fluoreszenz-aktive Derivate erzeugen kann, sind in Verbindung mit der HPLC von großer Bedeutung. Eine erhebliche Selektivitätssteigerung wurde durch den Einsatz einer 2,4-Di-

nitrophenylgruppe als Chromophor erreicht. Dies begründet sich in einer UV-Adsorption oberhalb von 300 nm, welcher außerhalb des Adsorptionsbereiches der meisten potentiell störenden organischen Bestandteile einer Luftprobe liegt. Weiterentwicklungen führten zu der am weitesten verbreiteten 2,4-DNPH-Methode die von BINDING und Mitarbeitern (1986) vorgestellt wurde. Im exemplarischen Vergleich für das Acetaldehyd zeigt die MMNTH-Methode mit Fluoreszenzdetektion ( $0,19 \text{ mg/m}^3$ ) und UV-Detektion ( $0,23 \text{ mg/m}^3$ ) eine jeweils niedrigere Nachweisgrenze als die 2,4-DNPH-Methode mit UV-Detektion ( $0,74 \text{ mg/m}^3$ ). Die in Tab. 15 aufgeführten und durch die TRGS 900 (2006) geforderten Arbeitsplatzgrenzwerte können für die Carbonylverbindungen Acetaldehyd, Butyraldehyd und Isovaleraldehyd quantifiziert werden. Mit Standardabweichungen im Bereich von 1,42 % (Isobutyraldehyd) bis maximal 11,73 % (Isovaleraldehyd) wurden niedrige Werte ermittelt. Die ermittelten Qualitätskriterien zeigen, dass mit der MMNTH-Methode die geforderte Messbereiche sicher und reproduzierbar abgedeckt werden können. Die Möglichkeit einer fluorimetrischen-Detektion neben der UV-Detektion, sowie die einheitliche Adsorptionswellenlänge der Derivate (vgl. Kap. 4.3.2) stellen weitere Vorteile dar. Damit kann eine sensitive und reproduzierbare Methode zur Bestimmung aliphatischer Aldehyde in der Luft zur Verfügung gestellt werden.

## 5 Zusammenfassung

Zur Quantifizierung luftgetragener aliphatischer Aldehyde sind zahlreiche Methoden entwickelt worden. Als aktuelles Standardverfahren kann die Derivatisierung der Carbonylverbindungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2,4-DNPH) und nachfolgender hochdruckflüssigchromatographischer Trennung mit UV-Detektion gelten. Ziel dieser Arbeit war es, ein neues Derivatisierungsreagenz für die Derivatisierung aliphatischer Aldehyde einzusetzen und eine Messmethode zur quantitativen Erfassung von insgesamt 7 Aldehyden (Acetaldehyd, Isovaleraldehyd, 2-Ethylhexanal, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd und Capronaldehyd) zu entwickeln und zu validieren.

Das neue Reagenz 4-Methoxy-6-(4-methoxy-1-naphthyl)-1,3,5,-triazin-2-hydrazin (MMNTH) trägt an einem zentralen Triazinring eine reaktive Hydrazingruppe, eine detektierbare Methoxynaphthylgruppe und eine die Löslichkeit und die chromatographischen Eigenschaften beeinflussende Methoxygruppe. Von erheblicher Bedeutung ist der Triazinring, der durch seine elektronische Isolatorfunktion die Übertragung mesomerer und induktiver Effekte der derivatisierten Analyten auf die detektierbare Gruppe verhindern sollte. Unterschiedliche Derivate sollten dann identische Detektioneigenschaften aufweisen.

Es konnte gezeigt werden, dass MMNTH ein effektives Reagenz zur Derivatisierung aliphatischer Aldehyde ist. Ein hochdruckflüssigchromatographisches Verfahren wurde entwickelt, mit dem die entstehenden Hydrazone getrennt und sowohl UV- als auch fluoreszenzspektrometrisch detektiert werden können.

Die für die verschiedenen Analyten ermittelten Qualitätskriterien (Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, Standardabweichungen in der Serie und von Tag zu Tag) belegen die Eignung der MMNTH-Methode für die Messung luftgetragener aliphatischer Aldehyde sowohl an Arbeitsplätzen als auch im Umweltbereich.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten die erwarteten identischen UV- und Fluoreszenzeigenschaften unterschiedlicher Derivate gezeigt werden. Im Vergleich zu bisher verwendeten Verfahren zur Bestimmung aliphatischer Aldehyde stellt dies eine wesentliche Verbesserung dar, da unterschiedliche Aldehyde mit der Kalibration eines einzigen Analyten mit gleicher Qualität quantifiziert werden können.

Damit steht mit der MMNTH-Methode ein neues sensitives, spezifisches und reproduzierbares Verfahren zur Bestimmung aliphatischer Aldehyde in der Luft zur Verfügung, das alle Anforderungen an ein Analysenverfahren zur Überwachung arbeits- und umweltbedingter Expositionen erfüllt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Al Mardini H, O'Brien CJ, Bartlett K, Williams R, Record CO (1987) Thermal desorption-gas chromatography of plasma isovaleraldehyde in hepatic encephalopathy in man. *Clin Chim Acta* 165:61-71
2. Andreoli R, Manini P, Corradi M, Mutti A, Niessen WMA (2003) Determination of patterns of biologically relevant aldehydes in exhaled breath condensate of healthy subjects by liquid chromatography / atmospheric chemical ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 17:637-645
3. Annovazzi L, Cattaneo V, Viglio S, Perani E, Zanone C, Rota C, Pecora F, Cetta G, Silvestri M, Iadarola P (2004) High-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis: Methodological challenges for the determination of biologically relevant low-aliphatic aldehydes in human saliva. *Electrophoresis* 25:1255-1263
4. Binding N, Klänig H (2001) MMNTH - a new fluorescent modular derivatizing agent for carbonyl compounds. Aldehydes conference, Münster
5. Binding N, Schilder K, Czeschinski PA, Witting U (1998) Simultaneous determination of airborne acetaldehyde, acetone, 2-butanone, and cyclohexanone using sampling tubes with 2,4-dinitrophenylhydrazine-coated solid sorbent. *Toxicol Lett* 96, 97:289-299
6. Brabec MJ (1982) Aldehydes and acetals. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg.) *Patty's industrial and hygiene toxicology Vol. 2 A: Toxicology*. John Wiley, New York, S 2629-2670
7. Cattaneo V, Cetta G, Rota C, Vezzoni F, Rota MT, Gallanti A, Bora R, Poggi P (2000) Volatile components of cigarette smoke: Effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 71:425-432
8. Cao X, Zhang Z, Zhang X (2004) A novel gaseous acetaldehyde sensor utilizing cataluminescence on nanosized BaCO<sub>3</sub>. *Sensors and Actuators B* 99:30-35
9. Chao H-R, Lin T-C, Chao M-R, Chang F-H, Huang C-I, Chen C-B (1999) Effect of methanol-containing additive on the emission of carbonyl compounds from heavy-duty diesel engine. *Journal of Hazardous Materials B* 73:39-54
10. Chi Y, Feng Y, Wen S, Lü H, Yu Z, Zhang W, Sheng G, Fu J (2006) Determination of carbonyl compounds in the atmosphere by DNPH derivatization and LC-ESI-MS/MS detection. *Talanta* 72:539-545

11. Deng C, Yao N, Li N, Zhang X (2005) Headspace single-drop microextraction with in-drop derivatization for aldehydes analysis. *J Sep Sci* 28:2301-2305
12. Ernstgard L, Iregren A, Sjögren B, Svedberg U, Johanson G (2006) Acute effects of exposure to hexanal vapors in humans. *J Occup Environ Med* 48:573-580
13. Feng Y-L, Zhu J (2004) Separation and determination of carbonyl compounds in indoor air using two-step gradient capillary electrochromatography. *Analytical Sciences* 20:1691-1695
14. Ferreira V, Cullere L, Loscos N, Cacho J (2006) Critical aspects of the determination of pentafluorobenzyl derivatives of aldehydes by gas chromatography with electron-capture or mass spectrometric detection. Validation of an optimized strategy for the determination of oxygen-related odor-active aldehydes in wine. *J Chromatogr A* 1122:255-265
15. Fung Y-S, Long Y (2001) Determination of carbonyl compounds in air by electrochromatography. *Electrophoresis* 22:2270-2277
16. GefStoffV (2004) Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen - Gefahrstoffverordnung. BGBl I:3758
17. GESTIS (2008) Gefahrstoffinformationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz – BIA: [www.hvbg.de/d/bia/index.html](http://www.hvbg.de/d/bia/index.html)
18. Giammarioli S, Bellomonte G, Denaro M, Milana MR (1995) Determination of hexanal in infant formulas by headspace-gas chromatography. *Ital J Food Sci* 1995:69-76
19. Hagemyer HJ (1991) Acetaldehyde. In: Kroschwitz JI, Howe-Grant M. (Hrsg.) Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology 4th Ed. Vol. 1: John Wiley, New York, S 94-109 "IARC"
20. Hirayama T, Kamata K, Kasai T, Watanabe T (1994) Determination of saturated aliphatic aldehydes in edible oil by acetylacetone method high-performance liquid chromatography. *Jpn J Toxicol Environ Health* 40:574-581
21. Houdier S, Legrand M, Boturyn D, Croze S, Defrancq E, Lhomme J (1999) A new fluorescent probe for sensitive detection of carbonyl compounds. *Anal Chim Acta* 382:253-263
22. HSDB (2008)– HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK a database of the National Library of Medicine's TOXNET system (<http://toxnet.nlm.nih.gov>)
23. IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans Vol. 71. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

24. Yang R, Li K, Liu F, Li N, Zhao F, Chan W (2003) 3,3',5,5'-Tetramethyl-N-(9-anthrylmethyl)benzidine: A dual-signaling fluorescent reagent for optical sensing of aliphatic aldehydes. *Anal Chem* 75:3908-3914
25. Kempter C, Zurek G, Karst U (1999) Determination of carbonyls using liquid chromatography-mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization. *J Environ Monit* 1:307-311
26. NIOSH (1994a) Acetaldehyde by GC, method 2538, issue 1. NIOSH Manual of Analytical Methods, Fourth Edition 1994, NIOSH, Cincinnati
27. NIOSH (1994b) Aldehydes, screening, method 2539, issue 2. NIOSH Manual of Analytical Methods, Fourth Edition 1994, NIOSH, Cincinnati
28. Niyati-Shirkhodae F, Shibamoto T (1992) Formation of toxic aldehydes in cod liver oil after ultraviolet irradiation. *JAOCs* 69:1254-1256
29. Pastorelli S, Valzacchi S, Rodriguez A, Simoneau C (2006) Solid-phase microextraction for the determination of hexanal in hazelnuts as an indicator of the interaction of active packaging materials with food aroma compounds. *Food Additives and Contaminants* 23:1236-1241
30. Pereira EA, Cardoso AA, Tavares MFM (2003) Determination of low-aliphatic aldehydes indoors by micellar electrokinetic chromatography using sample dissolution manipulation for signal enhancement. *Electrophoresis* 24:700-706
31. Pereira EA, Rezende MO, Tavares MFM (2003) Analysis of low molecular weight aldehydes in air samples by capillary electrophoresis after derivatization with 4-hydrazinobenzoic acid. *J Sep Sci* 27:28-32
32. Possanzini M, Palo VD (1997) Determination of Formaldehyde and Acetaldehyde in Air by HPLC with Fluorescence Detection. *Chromatographia* 46:235-240
33. Reimers MJ, Flockton AR, Tanguay L (2004) Ethanol- and acetaldehyde-mediated developmental toxicity in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol* 26:769-781
34. Rocklin RD (1985) Ion chromatography with pulsed amperometric detection. Simultaneous determination of formic acid, formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, and butyraldehyde. In: *Formaldehyde: analytical chemistry and toxicology* (Turoski V, Hrsg.). American Chemical Society, Washington, S 13-21
35. Rodgher VS, Okumara LL, Saczk AA, Stradiotto NR, Zanoni MVB (2006) Electroanalysis and determination of acetaldehyde in fuel ethanol using the reaction with 2,4-Dinitrophenylhydrazine. *J Anal Chem* 61:889-895
36. Rodriguez C, Rubio Bravo S, Perez Bendito D (1995) Selective monitoring of formaldehyde in air by use of the stopped-flow-technique. *Intern J Environ Anal Chem* 61:331-341

37. RÖMPP online (2008) <http://www.roempp.com/prod/index1.html>. Thieme chemistry
38. Sai Hang Ho S, Zhen Yu J (2004) Determination of airborne carbonyls: comparison of a thermal desorption/GC method with the standard DNPH/HPLC method. *Environ Sci Technol* 38:862-870
39. Saitho T, Suzuki S, Hiraide M (2006) Polymer-mediated extraction of the fluorescent compounds derived by hantzsch reaction with dimedone for the sensitive determination of aliphatic aldehydes in air. *J Chromatogr A* 1134:38-44
40. Saczk AA, Okumura LL, de Oliveira MF, Zanoni MVB, Stradiotti NR (2005) Determination of Aldehydes and Ketones in Fuel Ethanol by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *Chromatographia* 63:45-51
41. Samimi BS (1983) Calibration of MIRAM gas analyzers. Extent of vapor loss within a closed loop calibration system. *Am Ind Hyg Assoc* 44:40-45
42. Sawicki E, Hauser TR, Stanley TW, Elbert W (1961) The 3-methyl-2-benzothialone hydrazone test. *Anal Chem* 33:93-96
43. Schmied W, Przewosnik M, Bächmann K (1989) Determination of traces of aldehydes and ketones in the troposphere via solid phase derivatisation with DNSH. *Fresenius Z Anal Chem* 335:464-474
44. Shefter VE, Zav`yalov VG, Slutskovskaya LP, Prokopenko GP (1984) Calibration and metrological certification of a gas-chromatographic method for the determination of 2-ethylhexanal in air. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii* 39:557-560
45. Skog E (1950) A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. *Acta Pharmacol* 6:299-318
46. Sugaya N, Nakagawa T, Sakurai K, Morita M, Onodera S (2001) Analysis of aldehydes in water by head space-GC/MS. *Journal of Health Science* 47:21-27
47. Svedberg URA, Högberg H-E, Högberg J, Galle B (2003) Emission of hexanal and carbon monoxide from storage of wood pellets, a potential occupational and domestic health hazard. *Ann Occup Hyg* 48:339-349
48. Syrjala R (1977) On-site air monitoring. *Ind Res* 1977:81-85
49. Toyo`oka T, Liu Y-M (1995) Determination of aldehydes by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection after labelling with 4-(2-carbazoylpyrrolidin-1-yl)-7-(N,N-dimethylaminosulfonyl)-2,1,3-benzoxadiazole. *J Chromatogr A* 695:11-18
50. TRGS 402 (2008) Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: Inhalative Exposition. *GMBI* 28:558
51. TRGS 900 (2006) Arbeitsplatzgrenzwerte. *BArbBI* 1/2006:41

52. TRGS 903 (2006) Biologische Grenzwerte. BArbBI 12/2006:167
53. Wang TL, Tong HW, Yan XY, Sheng LQ, Yang J, Liu SM (2005) Determination of volatile carbonyl compounds in cigarette smoke by LC-DAD. *Chromatographia* 62:631-636
54. Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmar A, Feron VJ (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41:213-231
55. Yang P, Lau C, Liang J-Y, Lu J-Z, Liu X (2007) Zeolite-based cataluminescence sensor for the selective detection of acetaldehyde. *Luminescence* 22: 473-479
56. Yang R, Li K, Liu F, Li N, Zhao F, Chan W (2003) 3,3',5,5'-Tetramethyl-N-(9-anthrylmethyl)benzidine: A dual-signaling fluorescent reagent for optical sensing of aliphatic aldehydes. *Anal Chem* 75:3908-3914
57. Yasuhara A, Shibamoto T (1994) Gas chromatographic determination of trace amounts of aldehydes in automobile exhaust by a cysteamine derivatization methods. *J Chromatogr A* 672:261-266
58. Zhang J, Smith KR (1999) Emission of carbonyl compounds from various cookstoves in china. *Environ Sci Technol* 33:2311-2320
59. Zhang HJ, Huang JF, Lin B, Feng YQ (2007) Polymer monolith microextraction with in situ derivatization and its application to high-performance liquid chromatography determination of hexanal and heptanal in plasma. *J Chromatogr A* 1160:114-119
60. Zurek G, Büldt A, Karst U (2000) Determination of acetaldehyde in tobacco smoke using N-methyl-4-hydrazino-7-nitrobenzofurazan and liquid chromatography/mass spectrometry. *Fresenius J Anal Chem* 366:396-399

## **7 Lebenslauf**

## **8 Danksagungen**

Ich möchte mich bei Univ.-Prof. Dr. med Ute Witting für die hervorragenden Arbeitsbedingungen im Institut für Arbeitsmedizin ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Norbert Binding für die Überlassung des Themas sowie seiner stets geduldigen Begleitung dieser Arbeit, die mir viel Freude bereitet hat.

Bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Instituts für Arbeitsmedizin möchte ich mich für jeden Rat und jede unterstützende Tat bedanken.

Von Herzen möchte ich meinen Eltern Margrit und Herbert Dresen dank sagen für all die Jahre Ihrer liebevollen und nicht nachlassenden Unterstützung meines Werdeganges.