Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

BG RCI
Berufsgenossenschaft
Rohstoffe und chemische Industrie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

BG RCI

Kurfürsten-Anlage 62 · 69115 Heidelberg
Telefon: 06221 5108-28451
E-Mail: toxikologischebewertungen@bgrci.de
Internet: www.bgrci.de/toxikologischebewertungen

BG Chemie
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

γ-Butyrolacton

Nr. 7

Ausgabe 11/2000

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	γ-Butyrolacton
1.2	IUPAC-Name	Dihydro-2(3H)-furanon
1.3	CAS-Nr.	96-48-0
1.4	EINECS-Nr.	202-509-5

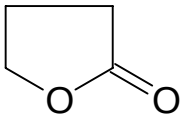
2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Agrisynth BLO
gamma-BL
γ-BL
BLO
BLON
4-Butanolid
1,4-Butanolide
Butyric acid, 4-hydroxy-, gamma-lactone
Butyric acid lactone
Butyrolactone
gamma-Butyrolactone
γ-Butyrolactone
4-Butyrolactone
γ-Butyryl lactone
Butyryl lactone
4-Deoxytetronic acid
2(3H)-Furanone, dihydro-
GBL
4-Hydroxybutanoic acid gamma lactone

4-Hydroxybutanoic acid lactone
4-Hydroxybuttersäurelacton
gamma-Hydroxybutyric acid cyclic ester
4-Hydroxybutyric acid, gamma lactone
gamma-Hydroxybutyric acid lactone
3-Hydroxybutyric acid lactone
4-Hydroxybutyric acid, gamma-lactone
gamma-Hydroxybutyrolactone
gamma-Lactone, 4-hydroxy-butanoic acid
2-Oxolanone
1-Oxacyclopentan-2-one
Tetrahydro-2-furanon
Tetrahydro-2-furanone

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel $C_4H_6O_2$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1 Molekularmasse, g/mol 86,09

4.2 Schmelzpunkt, °C
- 44
- 43,53
- 43,5
- 43,3

4.3 Siedepunkt, °C
206
204
204 bis 206

4.4 Dampfdruck, hPa
0,42 (bei 20 °C)
0,344 (bei 20 °C)
1 (bei 35 °C)
3,0 (bei 50 °C)
300 (bei 160 °C)

4.5	Dichte, g/cm³	1,129 (bei 20 °C) 1,128 1,1284 (bei 16 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar, mit Wasserdampf flüchtig
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol, Ether, Aceton, Benzol, Methanol, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Propylenglykol, Polyethylenglykol 400 gut löslich in Aceton, Benzol, Diethylether und Ethanol nur wenig löslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	4,5 (10-prozentige wässrige Lösung) 4 (bei 100 g/l und 20 °C)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) ≙ 3,51 mg/m³ 1 mg/m³ ≙ 0,28 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Dehydrierung von 1,4-Butandiol an Kupferkatalysatoren; Reduktion von Maleinsäureanhydrid; aus Acetylen und Formaldehyd, aus Ethylenchlorhydrin, Glutarsäure, γ-Hydroxybuttersäure-Lösungen, Tetrahydrofuran oder Vinylessigsäure.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Lösungsmittel für Polyacrylnitril, Zelluloseacetat, Polystyrol, Schellack und Harze, Zusatz zu Bohrölen, Abbeizmitteln und Textilhilfsmitteln; in der orga-

nischen Synthese Reagenz für Acylierungs-, Kondensations-, Friedel-Crafts- und Wittig-Reaktionen; Ausgangsmaterial zur Herstellung von Pyrrolidon, N-Methyl- und Polyvinylpyrrolidon, Weichmachern, Kunstharzen, Piperidin und Methionin. Zwischenprodukt zur Herstellung des Herbizids γ-2-Methyl-4-(chlorphenoxy)buttersäure und von α-Acetobuttersäurelacton (Vorprodukt für Vitamin B1; in Dauerwellenmitteln und Sonnenlotionen sowie in Pharmazeutika und als Nematozid, in Drucktinten, als Extraktionsmittel in der Petroleumindustrie, als Stabilisator für Chlorkohlenwasserstoffe und für Phosphor-basierte Pestizide.

Selektives Lösungsmittel für Erdölkomponenten (Acetylen), andere landwirtschaftliche Chemikalien; Ausgangsmaterial für Synthesen von 2-Amino-4-(methylthio)-buttersäure, DL-Homoserin, 2-Amino-4-hydroxybuttersäure, Glutamin, Glutaminsäure und diversen Vitaminen; Fotografie, Farbstoffe und Pigmente, Detergenzien u. a..

6 Zusammenfassung und Bewertung

γ-Butyrolacton wird in Versuchen an der Ratte nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; die Plasma-Spitzenkonzentrationen werden innerhalb weniger Minuten erreicht. Nach dermaler Applikation auf die Haut von Ratten sind Resorptionsraten von 7 bzw. 11 % ermittelt worden. Die Halbwertszeit für die Elimination aus dem Plasma beträgt bei der Ratte 0,3 Stunden. Katalysiert durch Laktonasen wird γ-Butyrolacton rasch zu γ-Hydroxybuttersäure metabolisiert, die weiter zu Kohlendioxid abgebaut wird. Als Mechanismus für den Abbau der γ-Hydroxybuttersäure zu CO_2 werden sowohl der Zitronensäure-Zyklus als auch die β-Oxidation diskutiert. Nach intraperitonealer Applikation ^{14}C-markierten γ-Butyrolactons sind innerhalb von 2½ Stunden von der Ratte ca. 60 % der verabreichten Radioaktivität als CO_2 mit der Atemluft ausgeschieden worden.

Nach einmaliger oraler Gabe erweist sich γ-Butyrolacton mit LD_{50}-Werten für Ratte, Maus und Meerschweinchen zwischen 500 und 1800 mg/kg Körpergewicht als gesundheitsschädlich. Die akute Toxizität nach einmaliger dermaler bzw. inhalativer Applikation ist mit einem dermalen LD_{50}-Wert für Meerschweinchen von > 5640 mg/kg Körpergewicht bzw. mit 4-Stunden-LC_{50}-Werten für Ratten von > 2680 und > 5100 mg/m³ gering. Nach intraperitonealer Applikation sind für Ratten LD_{50}-Werte von 200 bis 1580 mg/kg

Körpergewicht und für Mäuse von 200 bis 1470 mg/kg Körpergewicht ermittelt worden. Nach intravenöser Gabe ist ein LD_{50}-Wert von 880 mg/kg Körpergewicht mitgeteilt worden. An Symptomen werden nach oraler und intraperitonealer Gabe u. a. Salivation, Bauch- und Seitenlage, Apathie, Atonie und Atemnot beobachtet und unabhängig vom Zufuhrweg eine narkotische Wirkung. Bei 5- oder 12-maliger oraler Gabe von γ-Butyrolacton an Ratten sind ab einer Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht Todesfälle, sedative und narkotische Wirkungen sowie eine retardierte Körpergewichtsentwicklung festgestellt worden. Bei Mäusen hat die 12-malige orale Verabreichung von bis zu 1400 mg/kg Körpergewicht in der hohen Dosis zu Todesfällen geführt. Ab einer Dosis von 350 mg/kg Körpergewicht sind sedative Wirkungen und Atmungsstörungen beobachtet worden. In orientierenden Untersuchungen ist die 5-malige Exposition gegenüber γ-Butyrolacton in einer Konzentration von ca. 2668 mg/m³ von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen symptomlos vertragen worden, während bei Katzen hechelnde Atmung, Taumeln und Erbrechen und bei Mäusen Taumeln und Seitenlage aufgetreten sind.

γ-Butyrolacton wirkt an der Kaninchenhaut nicht bis leicht reizend und am Kaninchenauge mäßig bis stark reizend.

Es ist berichtet worden, dass γ-Butyrolacton an der Meerschweinchenhaut keine sensibilisierende Wirkung gezeigt hat; es existieren allerdings keine weiteren Angaben über diesen Versuch.

Nach subchronischer oraler Verabreichung von γ-Butyrolacton in Dosen von 56 bis 900 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 3 Monaten sind bei Ratten in den hohen Dosierungen vorübergehend sedative Effekte sowie erhöhte Mortalität beobachtet worden. Ab einer Dosis von 450 mg/kg Körpergewicht hat sich eine Körpergewichtsretardierung (männliche Tiere) gezeigt. Histopathologisch sind ab einer Dosis von 56 mg/kg Körpergewicht Entzündungen der Nasenschleimhaut festgestellt worden, die auf eine mögliche Aspiration der Testsubstanz zurückgeführt worden sind. Bei Mäusen sind bei 90-tägiger oraler Applikation von Dosen von 65 bis 1050 mg/kg Körpergewicht ab 262 mg/kg Körpergewicht ebenfalls vorübergehende sedative Effekte und in der höchsten applizierten Dosis von 1050 mg/kg Körpergewicht erniedrigte Körpergewichte (männliche Tiere) sowie erhöhte Mortalität beobachtet worden. Die 90-tägige orale Verabreichung von γ-Butyrolacton mit dem Futter in Dosen von 70 bis 280 mg/kg Körpergewicht ist von Hunden schädigungslos vertragen worden.

Das gentoxische Potenzial von γ-Butyrolacton ist in zahlreichen in vitro- und in vivo-Testsystemen umfassend untersucht worden. Es liegen u. a. Ergebnisse aus in vitro-Prüfungen hinsichtlich einer gentoxischen Wirkung in Salmonella/Mikrosomen-Testsystemen, an Escherichia coli, Schizosaccharomyces pombe und Saccharomyces cerevisiae sowie im HPRT-Test an V79-Zellen, hinsichtlich einer chromosomenschädigenden Wirkung in Chromosomenaberrationstesten an CHO- und RL1-Zellen, hinsichtlich einer DNA-schädigenden Wirkung in DNA-Repair-Testsystemen an Escherichia coli, Bacillus subtilis, Saccharomyces cerevisiae und CHO-Zellen, im SCE-Test an CHO-Zellen und UDS-Test an HeLa-Zellen sowie hinsichtlich der Induktion von Rekombinationen und Genommutationen an Saccharomyces cerevisiae vor. In vivo ist die gentoxische Wirkung von γ-Butyrolacton in Mikronukleustesten an der B6C3F1- und der CD1-Maus, im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test und im Augen-Mosaik-Test an Drosophila melanogaster sowie hinsichtlich der Induktion diploider Spermien an der NMRI-Maus geprüft worden. Es haben sich keine Hinweise auf eine relevante gentoxische Wirkung von γ-Butyrolacton ergeben.

Im chronischen Versuch über 2 Jahre haben sich nach oraler Applikation von γ-Butyrolacton in Dosen von bis zu 450 mg/kg Körpergewicht (Ratten) bzw. 525 mg/kg Körpergewicht (Mäuse) für männliche und weibliche Ratten und weibliche Mäuse keine Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung von γ-Butyrolacton ergeben. Bei männlichen Mäusen hat sich im Nebennierenmark eine marginal erhöhte Inzidenz an Phäochromozytomen gezeigt, die auch über den historischen Kontrollwerten gelegen hat. In weiteren Kanzerogenitätsstudien an Mäusen mit oraler Applikation von γ-Butyrolacton per Schlundsonde bzw. mit dem Futter haben sich keine erhöhten Tumorinzidenzen ergeben. Nach chronischer dermaler Applikation sind bei Mäusen ebenfalls keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet worden. In einem in vitro-Zelltransformationstest an BHK-Zellen ist ein positives Ergebnis berichtet worden. Aufgrund der Ergebnisse der Langzeitstudien scheint γ-Butyrolacton kein relevantes kanzerogenes Potenzial zu besitzen.

γ-Butyrolacton zeigt bei Ratten nach oraler Gabe von Dosen bis zu 500 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen nach inhalativer Applikation bis zur höchsten geprüften Konzentration von 5000 mg/m³ keine maternaltoxische, keine embryo- oder fetotoxische und keine teratogene Wirkung. Die wiederholte Verabreichung von γ-Butyrolacton im Trinkwasser (1 bzw. 2 %) hat bei noch nicht geschlechtsreifen männlichen Ratten zu erniedrigten

Testesgewichten geführt. Die 5-malige intraperitoneale Injektion von γ-Butyrolacton in Dosen bis zu 1128 µg/kg Körpergewicht hat bei männlichen Mäusen keine Spermienkopfanomalien bewirkt.

γ-Butyrolacton wird zu den neuroaktiven Substanzen gerechnet, die auf die Katecholamin-Rezeptoren des Gehirns wirken. Seine in hohen Dosen sedative bzw. narkotische Wirkung, die in einer Vielzahl von neuropharmakologischen Studien untersucht worden ist, wird auf den Metaboliten γ-Hydroxybuttersäure zurückgeführt.

Zusätzlich haben sich in weiteren Untersuchungen analgetische, antikonvulsive, reizleitungshemmende und motilitätsreduzierende Effekte sowie Wirkungen auf das dopaminerge System gezeigt.

Nach oraler Gabe von γ-Butyrolacton wird beim Menschen im Harn vermehrt S-3,4-Dihydroxybutyrat, γ-Hydroxybutyrat und Glykolsäure ausgeschieden. Beim Menschen, insbesondere bei Kindern, ist mehrfach über akzidentelle Vergiftungsfälle durch γ-Butyrolacton-haltige Publikumsprodukte berichtet worden. An Symptomen werden Bewusstlosigkeit und Koma beschrieben, die jedoch keine bleibenden Schäden hinterlassen haben. γ-Butyrolacton bewirkt bei gesunden freiwilligen Versuchspersonen Schlaf. Beim Menschen besitzt γ-Butyrolacton an der Haut keine reizende oder sensibilisierende Wirkung.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der narkotischen Wirkung.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de