

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Isopren

Nr. 105

Ausgabe 06/2000

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Isopren
1.2	IUPAC-Name	2-Methyl-1,3-butadien
1.3	CAS-Nr.	78-79-5
1.4	EINECS-Nr.	201-143-3

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

1,3-Butadiene, 2-methyl-
Hemiterpene
Isopentadiene
Isoprene
 β -Methylbivinyll
 β -Methyl bivinyll
2-Methyl bivinyll
Methylbutadien-1,3
2-Methylbutadiene
2-Methyl-1,3-butadiene
2-Methylbuta-1,3-diene
2-Methyldivinyll
2-Methylethene

3 Struktur- und Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	68,12
4.2	Schmelzpunkt, °C	- 146 - 145,9 - 145,96
4.3	Siedepunkt, °C	34,0 (bei 1013 hPa) 34,059 (bei 1013 hPa)
4.4	Dampfdruck, hPa	98 (bei - 20 °C) 133 (bei - 16 °C) 264 (bei 0 °C) 405 (bei 10 °C) 533 (bei 15,4 °C) 607 (bei 20 °C) 618 (bei 21 °C) 734 (bei 25 °C) 1013 (bei 34,059 °C) 1238 (bei 40 °C) 1621 (bei 49 °C) 2291 (bei 60 °C) 3921 (bei 80 °C) 6295 (bei 100 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	0,681 (bei 20 °C) 0,679 (bei 20 °C) 0,68095 0,69 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	0,3 g/l (bei 20 °C) 0,38 g/l (bei 20 °C) 0,029 mol% (0,29 mol/l; bei 20 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	in jedem Verhältnis mischbar mit Ethanol, Diethylether, Aceton, Benzol

4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P _{ow} : 3,2 - 4,5 (bei 20 ° C; gemessen) log P _{ow} : 2,35
4.9	pH-Wert	-
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) $\underline{\underline{=}}$ 2,79 mg/m ³ 1 mg/m ³ $\underline{\underline{=}}$ 0,358 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Synthese aus Isobuten (BG-Nr. 104) und Formaldehyd, Methanol oder Kohlenmonoxid, z. B. Prins-Reaktion; Codimerisierung von Ethylen und Propen in Gegenwart von Triethylaluminium zu 2-Methyl-1-buten, das zu Isopren dehydriert wird; Dimerisierung von Propen zu 2-Methyl-1-penten mit anschließender Isomerisierung zu 2-Methyl-1-penten, das zu Methan und Isopren aufgespalten wird; eine Buten-Fraktion mit 2-Buten und Isobuten ergibt Propen und 2-Methyl-2-buten, das zu Isopren dehydriert wird; Dehydrierung von Isopentan oder Methylbutenen; Gewinnung aus C₅-Crack-Fractionen.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Zur Synthese von Poly(cis-1,4-isopren) (isoprene rubber, IR, Autoreifenproduktion); zur Herstellung von Styrol-Isopren-Styrol- (SIS) Blockcopolymeren und Butylgummi (isobutene-isoprene rubber, IIR, Copolymerisat mit Isobuten); zur Herstellung von Kohlenwasserstoffharzen (Erdölharzen); zur Synthese von Terpenen.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Isopren wird nach inhalativer Applikation mit steigender Konzentration zu immer geringeren Dosisanteilen im Körper bzw. in den Ausscheidungen nachgewiesen. Dies bedeutet, dass mit steigender Konzentration immer geringere Dosisanteile resorbiert und/oder immer größere Anteile unmetabolisiert ausgeschieden werden (Ratte bei einmaliger Inhalation bis zu 95,5 %, Maus bis zu 97,7 %). Es ist gezeigt worden, dass bei der Aktivität der Epoxidhydrolase große Speziesunterschiede existieren, mit geringsten Werten bei der Maus, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache für die speziesunterschiedliche Toxizität der Verbindung ist. Bei Mäusen werden nach Inhalation innerhalb von 15 bis 30 Minuten Gleichgewichtsblutspiegel erreicht. Nach Inhalation von radioaktiv markiertem Isopren werden von Ratten und Mäusen 52 bis 75 % der Metaboliten-assoziierten Radioaktivität über den Harn, 6 bis 37 % über die Fäzes und 2 bis 20 % über die Expirationsluft ausgeschieden. Nach einmaliger intraperitonealer Applikation von ^{14}C -Isopren werden von Ratten und Mäusen 47 bis 50 % der applizierten Radioaktivität abgeatmet, über den Urin 29 bis 33 %, über die Fäzes 0,3 bis 7,2 % und als CO_2 1,4 bis 1,9 % ausgeschieden. Unmetabolisiertes Isopren stellt bei Mäusen 94 % der abgeatmeten Radioaktivität dar. Unmetabolisiertes Isopren sowie Metaboliten-assoziierte Radioaktivität sind bei Ratten nach Inhalation von radioaktiv markierter Substanz vorwiegend in der Leber, im Blut und im Fettgewebe nachweisbar. Nach intraperitonealer Injektion von ^{14}C -Isopren finden sich bei Ratten und Mäusen die höchsten Gewebekonzentrationen in Nieren und Harnblase. Die in vivo entstehenden Metaboliten sind bisher noch nicht abschließend charakterisiert worden. In neueren Untersuchungen sind im Urin von Ratten und Mäusen nach intraperitonealer Injektion von ^{14}C -Isopren als Hauptmetaboliten 2-Hydroxy-2-methyl-3-butensäure, trans-3-Methyl-2-buten-3,4-diol, das Glukuronsäurekonjugat von trans-3-Methyl-1-buten-3,4-diol sowie ein nicht näher charakterisierter Metabolit nachgewiesen worden. In vitro werden in mikrosomalen Präparationen aus Lebern von Mäusen, Ratten, Syrischen Hamstern, Kaninchen und Mensch als Hauptmetaboliten 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten sowie in geringerem Umfang 3,4-Epoxy-2-methyl-1-buten nachgewiesen, die durch Epoxidhydrolase zu trans-3-Methyl-1-buten-3,4-diol und trans-2-Methyl-1-buten-3,4-diol hydrolysiert bzw. durch Cytochrom P-450 zum Diepoxid 2-Methyl-1,2,3,4-diepoxybutan oxidiert werden.

Isopren erweist sich nach akuter oraler, dermalen und inhalativer Applikation als gering toxisch (LD_{50} Ratte oral 2125 mg/kg Körpergewicht; LD_{50} Ratte dermal > 681 mg/kg Körpergewicht; LC_{50} Ratte (4 Stunden) > 101000 mg/m³ (männliche Tiere) bzw. > 98000 mg/m³ (weibliche Tiere); LC_{50} Maus (4 Stunden) > 31500 mg/m³). Als LD_{50} -Wert nach intraperitonealer Applikation werden für Ratten 1390 mg/kg Körpergewicht ermittelt. An Symptomen werden Sedation und Atmungsstörungen beobachtet. Eine kumulative Wirkung kann nach 5-tägiger oraler Gabe an Ratten nicht nachgewiesen werden. In im Rahmen des US National Toxicology Program (NTP) durchgeführten Vorstudien für subchronische Studien an Ratten und Mäusen hat die Inhalation von Isopren als Dampf über 14 Tage bei männlichen und weiblichen Ratten bis zur höchsten geprüften Konzentration von 7000 ppm (entsprechend 19530 mg/m³) zu keinen substanzbedingten Veränderungen geführt. Bei Mäusen ist es nach 14-tägiger Inhalation von Isopren als Dampf bei männlichen Tieren in der höchsten Konzentration (7000 ppm) zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und Veränderungen von Organgewichten (Erhöhung der Lebergewichte, Erniedrigung der Thymus-, Milz- und Hodengewichte) und hämatologischen Parametern (Erniedrigung von Erythrozytenzahl, Hämoglobin-Konzentration und Erythrozyteneinzelvolumen) gekommen. Mikroskopisch sind bei männlichen Mäusen bei 7000 ppm Thymus- und Hodenatrophie und ab 1750 ppm (entsprechend 4883 mg/m³) eine Degeneration des olfaktorischen Epithels in den Nasenhöhlen festgestellt worden. In allen untersuchten Konzentrationen (438 bis 7000 ppm) ist bei männlichen und weiblichen Mäusen eine Hyperplasie des Vormagenepithels zu verzeichnen.

An der Kaninchenhaut wirkt Isopren leicht reizend.

Die als Vorstudien für Kanzerogenitätsstudien vom NTP durchgeführte 13-wöchige Exposition von Ratten und Mäusen gegenüber Isopren als Dampf in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 70, 220, 700, 2200 oder 7000 ppm (entsprechend 0, 195, 614, 1953, 6138 oder 19530 mg/m³) hat bei Ratten zu keinen behandlungsbedingten Veränderungen geführt. Bei weiblichen Mäusen ist es in allen Konzentrationen zu einer Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung gekommen. Ab 220 ppm ist bei beiden Geschlechtern eine makrozytäre Anämie festgestellt worden. Organgewichtsveränderungen sind bei Testes (Erniedrigung ab 2200 ppm), Leber (Erhöhung bei männlichen und weiblichen Mäusen bei 7000 ppm), Milz (Erniedrigung ab 220 ppm bei männlichen Mäusen und ab 700 ppm bei weiblichen Mäusen)

und Nieren (Erhöhung ab 220 ppm bei weiblichen Mäusen) beobachtet worden. Mikroskopisch sind Veränderungen im Vormagen (epitheliale Hyperplasie ab 700 ppm), in der Nasenhöhle (Degeneration des olfaktorischen Epithels bei männlichen Mäusen bei 7000 ppm), in der Leber (hepatozelluläre Hypertrophie ab 2200 ppm) und in den Testes (Atrophie der Samenkanälchen bei 7000 ppm) festgestellt worden (Ergebnisse zur Spermienmotilität und Vaginalzytologie siehe zusammenfassenden Absatz zur Reproduktionstoxizität).

Im Salmonella/Mikrosomen-Test erweisen sich Isopren sowie die beiden Metaboliten 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten und 3,4-Epoxy-2-methyl-1-buten als negativ, das Diepoxid 2-Methyl-1,2,3,4-diepoxibutan dagegen als positiv. In CHO-Zellen induziert Isopren weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine erhöhte Schwester-Chromatid-Austauschrage noch eine erhöhte Inzidenz an Chromosomenaberrationen. In vivo hat Isopren nach wiederholter inhalativer Applikation (12-Tage-Versuch) bei Mäusen einen signifikanten Anstieg der Schwester-Chromatid-Austauschrage im Knochenmark gezeigt. Nach wiederholter inhalativer Applikation (12 Tage bis 80 Wochen) ist bei Mäusen in mehreren Studien im peripheren Blut eine erhöhte Anzahl an mikrokernhaltigen Erythrozyten beobachtet worden. Anzeichen einer chromosomenaberrativen Wirkung im Knochenmark haben sich bei Mäusen nach wiederholter 12-tägiger Exposition gegenüber Isopren nicht ergeben. In Lungenfibroblasten von Ratten sind dagegen nach 4-wöchiger inhalativer Applikation keine erhöhten Mikrokernraten festgestellt worden. In aus Neoplasmen der Harderschen Drüse von Mäusen amplifizierter DNA ist eine erhöhte Frequenz von Mutationen der K- und H-ras Protoonkogene beobachtet worden. Die Mäuse sind 26 Monate lang gegenüber Isopren exponiert gewesen. Somit wirkt die Substanz genotoxisch.

Die im Rahmen des NTP durchgeführte 26-wöchige Exposition von männlichen Ratten gegenüber 0 (Kontrollen), 70, 220, 700, 2200 oder 7000 ppm Isopren (entsprechend 0, 195, 614, 1953, 6138 oder 19530 mg/m³) hat bei den männlichen Ratten zu signifikanten, aber reversiblen Organgewichtsveränderungen (Leber bei 7000 ppm und Nieren ab 70 ppm erhöht) geführt. In den Testes ist ab 700 ppm am Ende der 26-wöchigen Expositionszeit eine erhöhte Inzidenz an Hyperplasien der interstitiellen Zellen beobachtet worden, am Ende einer 26-wöchigen Nachbeobachtungsperiode ab 700 ppm eine erhöhte Inzidenz an Adenomen der interstitiellen Zellen. In einer 2-Jahres-Studie an Ratten mit Exposition gegenüber Isopren in Kon-

zentrationen von 0 (Kontrollen), 220, 700 oder 7000 ppm (entsprechend 0, 614, 1953 oder 19530 mg/m³) sind bei männlichen Ratten ab 700 ppm erhöhte Inzidenzen an Adenomen der interstitiellen Zellen in den Hoden, an Adenomen und Hyperplasien in den Nierentubuli und an Fibrosen in der Milz sowie in der hohen Konzentration eine erhöhte Inzidenz an Fibroadenomen der Brustdrüse und an Hyperplasien in den Nebenschilddrüsen festgestellt worden. Bei weiblichen Ratten ist ab der untersten geprüften Konzentration von 220 ppm die Inzidenz an Fibroadenomen der Brustdrüse erhöht gewesen. Einige im Gehirn der weiblichen Ratten diagnostizierte Neoplasien, die bei historischen Kontrollen sehr selten oder nie beobachtet worden sind, sind als möglicherweise behandlungsbedingt bewertet worden. Bei männlichen Mäusen hat die 26-wöchige Exposition gegenüber Isopren in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 70, 220, 700, 2200 oder 7000 ppm (entsprechend 0, 195, 614, 1953, 6138 oder 19530 mg/m³) in der höchsten Konzentration eine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung sowie abnormale Haltung und Paralyse der Hinterextremitäten bewirkt (Ergebnisse zu weitergehenden neurotoxischen Untersuchungen siehe zusammenfassenden Abschnitt zur Neurotoxizität), die reversibel gewesen sind. Ab 2200 ppm ist die Mortalität konzentrationsabhängig erhöht gewesen. Ab 700 ppm sind makrozytäre Anämie und Organgewichtsveränderungen (Erhöhung bei Leber, reversible Erniedrigung bei Testes, irreversible beim Gehirn) festgestellt worden. Am Ende einer 26-wöchigen Nachbeobachtungszeit sind bei den Mäusen signifikant erhöhte Tumorinzidenzen in Leber (ab 700 ppm), Lunge (ab 2200 ppm), Vormagen (bei 7000 ppm) und Harderscher Drüse (ab 700 ppm) beobachtet worden. In einer weiteren inhalativen Kanzerogenitätsstudie an weiblichen und männlichen Mäusen mit Isopren-Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 10, 70, 140, 280, 700 oder 2200 ppm (entsprechend 0, 28, 195, 391, 781, 1953 oder 6138 mg/m³) über 20, 40 oder 80 Wochen sind die Inzidenzen an Adenomen der Harderschen Drüse ab 70 ppm, an hepatozellulären Adenomen ab 140 ppm und an primären alveolären Adenomen und Karzinomen ab 700 ppm signifikant erhöht gewesen. Eine nicht konzentrationsabhängige erhöhte Inzidenz an histiozytären Sarkomen ist ab einer Konzentration von 280 ppm beobachtet worden. Leicht, aber statistisch nicht signifikant erhöhte Inzidenzen an Plattenepithelzellkarzinomen des Vormagens sowie an Hämangiosarkomen der Milz und des Herzens sind ebenfalls festgestellt worden. Eine Metaplasie des olfaktorischen Epithels ist ab einer Expositionskonzentration von 70 ppm festgestellt worden. Für männliche Ratten und für

Mäuse hat sich Isopren somit als eindeutig kanzerogen erwiesen. Bei weiblichen Ratten zeigen sich Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Isopren.

Bei Exposition trächtiger Ratten an den Tagen 6 bis 19 der Trächtigkeit erweist sich Isopren bis zur höchsten geprüften Konzentration von 7000 ppm (entsprechend 19530 mg/m³) weder als maternal- und fetotoxisch noch als teratogen. Bei gegenüber Isopren an den Gestationstagen 6 bis 17 exponierten Mäusen sind ab 1400 ppm maternaltoxische und ab 280 ppm fetotoxische Effekte aufgetreten. Teratogene Effekte sind bis zur höchsten geprüften Dosis von 7000 ppm nicht beobachtet worden. Bei männlichen Mäusen hat die 13-wöchige Exposition (siehe 13-Wochen-Studie des NTP) gegenüber 0 (Kontrollen), 70, 700 bzw. 7000 ppm (entsprechend 0, 195, 1953 bzw. 19530 mg/m³) ab 700 ppm zu erniedrigten Testes- und Epididymidesgewichten und Atrophie der Samenkanälchen bei 7000 ppm geführt. Spermienkopfzahl, -konzentration sowie -motilität sind ab 700 ppm erniedrigt gewesen. Bei weiblichen Mäusen ist bei 7000 ppm ein signifikant verlängerter Östruszyklus festgestellt worden. Nach 30-tägiger intraperitonealer Applikation an Mäuse hat sich Isopren (500 mg/kg Körpergewicht/Tag) als toxisch für die Ovarien erwiesen.

Nach 26-wöchiger Exposition (siehe Kanzerogenitätsstudie des NTP) männlicher Mäuse gegenüber Isopren-Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 70, 220, 700, 2200 bzw. 7000 ppm (entsprechend 0, 195, 614, 1953, 6138 bzw. 19530 mg/m³) hat die Griffstärke von Vorder- und Hinterextremitäten ab einer Konzentration von 220 ppm signifikant unter der der Kontrollen gelegen, ein Befund, der während der 26-wöchigen Nachbeobachtungsperiode reversibel gewesen ist. Histopathologisch sind am Ende der Expositionsperiode ab einer Konzentration von 2200 ppm geringgradige degenerative Veränderungen der weißen Substanz des Rückenmarks und bei 7000 ppm des Ischiasnervs beobachtet worden. Am Ende der Nachbeobachtungszeit haben sich in allen Expositionsgruppen eine signifikant erhöhte Inzidenz an degenerativen Veränderungen im Rückenmark gezeigt sowie ab 700 ppm gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte relative Gehirngewichte.

Isopren bildet bei Ratten und Mäusen nach intraperitonealer bzw. inhalativer Applikation Hämoglobin-Addukte.

Beim Menschen bewirkt die Inhalation von Isopren Schleimhautreizungen. Die Geruchsschwelle wird mit 10 mg/m^3 angegeben. Isopren ist beim Menschen in einer Vielzahl von Studien als endogen entstehende Substanz nachgewiesen worden, die in der Atemluft abgeatmet worden ist.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) wird die Möglichkeit der Aufstellung eines MAK-Wertes sowie die Notwendigkeit einer Einstufung der Krebs erzeugenden Wirkung überprüfen.

In der ehemaligen UdSSR wurde ein „Short Term Exposure Limit“ von 40 mg/m^3 Luft festgelegt und in Polen und Bulgarien ein TLV-Wert von 100 bzw. 10 mg/m^3 .

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

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