

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

2-Methylbutin-3-ol-2 **Nr. 205**

CAS-Nr. 115-19-5



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

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

2-Methylbutin-3-ol-2

2-Methyl-3-butyn-2-ol

1 Zusammenfassung und Bewertung

Nach einmaliger oraler Aufnahme erweist sich 2-Methylbutin-3-ol-2 als gesundheitsschädlich (LD₅₀ Ratte oral ca. 1420 bzw. 1950 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Maus oral 500 bzw. 1800 mg/kg Körpergewicht). Die LC₅₀ (4 Stunden) beträgt für Ratten > 21300 mg/m³. Für Mäuse wird die LC₅₀ nach 2stündiger Exposition mit 2000 mg/m³ angegeben. Im Inhalations-Risiko-Test an Ratten hat die Mortalität nach 30minütiger Exposition 0/12, nach 1stündiger Exposition 2/12 und nach 4stündiger Exposition 6/6 Tieren betragen. Nach intraperitonealer bzw. subkutaner Applikation sind für Mäuse LD₅₀-Werte von ca. 1200 bzw. 1161 und 2340 mg/kg Körpergewicht ermittelt worden. An klinischen Symptomen werden bei den Ratten nach oraler und inhalativer Applikation und bei den Mäusen nach intraperitonealer Injektion Dyspnoe, Apathie, Narkose, Bauch- und Seitenlage beobachtet.

Nach subakuter oraler Applikation von 0 (Kontrollen), 50, 200 bzw. 800/600 mg 2-Methylbutin-3-ol-2/kg Körpergewicht an Ratten über 28 Tage sind in der hohen Dosis Sedation bzw. Narkose, Hypothermie, verzögerte Körpergewichtszunahme bei vermindertem Futterverbrauch und erhöhte Mortalität aufgetreten. Veränderungen hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter sind ab einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht (erhöhte Neutrophilenzahl, Polychromasie) bzw. in der hohen Dosis (verringerte Leukozytenzahl und Hämoglobinkonzentration, Anisozytose, erhöhte Alaninaminotransferase-Aktivität, erhöhte Cholesterinspiegel sowie Bilirubin- und Gesamteiweißkonzentration) festgestellt worden. Makroskopisch und histopathologisch sind keine Veränderungen nachgewiesen worden. Der no observed effect level liegt bei 50 mg/kg Körpergewicht.

An der Kaninchenhaut wirkt 2-Methylbutin-3-ol-2 leicht reizend, am Kaninchenauge stark reizend.

Im modifizierten Split-Adjuvans-Test ergeben sich an der Meerschweinchenhaut keine Hinweise auf sensibilisierende Eigenschaften von 2-Methylbutin-3-ol-2.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test zeigt 2-Methylbutin-3-ol-2 weder mit noch ohne metabolische Aktivierung ein genmutagenes Potential. Im Mikrokern-test an der Maus mit intraperitonealer Applikation weist 2-Methylbutin-3-ol-2 keine klastogene Wirkung auf.

In einer Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie mit oraler Applikation von 2-Methylbutin-3-ol-2 an Ratten in Dosen von 0 (Kontrollen), 45, 130 und 400 mg/kg Körpergewicht sind in der höchsten Dosisgruppe maternaltoxische Effekte in Form von Körpergewichtsverlust bei reduziertem Futterverbrauch, Apathie, taumelndem Gang und Piloarrektion beobachtet worden, die nach Ende der Behandlung reversibel gewesen sind. Bei den Feten dieser Dosisgruppe sind reduzierte Fetengewichte, skelettale Variationen und Retardationen, jedoch keine teratogenen Effekte festgestellt worden. Der no observed adverse effect level für Muttertiere und Feten hat somit 130 mg/kg Körpergewicht betragen.

Summary and assessment

On single oral administration, 2-methyl-3-butyn-2-ol proves to be harmful (LD₅₀ rat oral ca. 1420 and 1950 mg/kg body weight; LD₅₀ mouse oral 500 and 1800 mg/kg body weight; depending on the source of information). The LC₅₀ (4 hours) for rats is > 21300 mg/m³. In mice, the LC₅₀ after 2-hour exposure is reported as 2000 mg/m³. In the inhalation hazard test in rats, mortality following 30 minutes, 1 hour and 4 hours of exposure was found to be 0 out of 12, 2 out of 12 and 6 out of 6 animals, respectively. On intraperitoneal and subcutaneous administration to mice LD₅₀ values of approx. 1200 mg/kg body weight (intraperitoneal), and 1161 and 2340 mg/kg body weight (subcutaneous) have been found. The clinical signs of toxicity observed in rats after oral and inhalation administration and in mice after intraperitoneal injection include dyspnoea, apathy, narcosis as well as lying on the abdomen and the side.

On subacute oral administration to rats of 0 (controls), 50, 200 and 800/600 mg 2-methyl-3-butyn-2-ol/kg body weight for 28 days, sedation and narcosis, hypothermia, retarded body weight gain in connection with lower feed consumption and increased mortality were found to occur at the high dose level. Changes in the haematology and clinical chemistry parameters were seen at doses of 200 mg/kg body weight and above (increased neutrophil count, polychromasia) and particularly at the high dose level (decreased leukocyte count and haemoglobin concentration, anisocytosis, elevated alanine aminotransferase activity, elevated cholesterol level as well as bilirubin and total protein concentration). Macroscopic examination and histopathology did not reveal any changes. The no observed effect level is 50 mg/kg body weight.

In the rabbit, 2-methyl-3-butyn-2-ol is mildly irritating to the skin, while it is severely irritating to the eye.

In the modified split adjuvant skin test in the guinea pig, there are no indications that 2-methyl-3-butyn-2-ol might have a sensitising potential.

In the Salmonella/microsome assay, 2-methyl-3-butyn-2-ol has no mutagenic potential, either with or without metabolic activation. In the mouse micronucleus test, 2-methyl-3-butyn-2-ol shows no clastogenic effect following intraperitoneal administration.

In an embryotoxicity/teratogenicity study of 2-methyl-3-butyn-2-ol involving oral administration to rats of doses of 0 (controls), 45, 130 and 400 mg/kg body weight, maternal toxicity was seen in the highest dose group in the form of body weight loss associated with reduced feed consumption, as well as apathy, reeling and piloerection, which were reversible at the end of treatment. The foetuses of this dose group showed reduced foetal weights, skeletal variations and retardations, but no detectable teratogenic effects. The no observed adverse effect level for the mothers and the foetuses thus was found to be 130 mg/kg body weight.

2 Stoffname

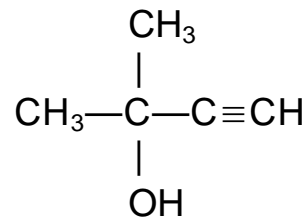
2.1	Gebrauchsname	2-Methylbutin-3-ol-2
2.2	IUPAC-Name	2-Methylbutin-3-ol-2
2.3	CAS-Nr.	115-19-5
2.4	EINECS-Nr.	204-070-5

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

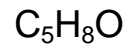
3-Butin-2-ol, 2-methyl-
1-Butyn-3-ol, 3-methyl-
Dimethylacetylenecarbinol
Dimethylacetylenylcarbinol
Dimethylethynylcarbinol
Dimethylethynylmethanol
 α,α -Dimethylpropargyl alcohol
1,1-Dimethylpropargyl alcohol
1,1-Dimethylpropargylalkohol
1,1-Dimethylpropynol
1,1-Dimethyl-2-propynol
Ethynyl-dimethylcarbinol
2-Hydroxy-2-methyl-3-butyne
Isopentanol
Methylbutinol
3-Methylbutin-1-ol-3
2-Methyl-3-butin-2-ol
Methylbutynol
2-Methyl-3-butyn-2-ol
2-Methyl-2-hydroxy-3-butyne

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	84,12	
5.2	Schmelzpunkt, °C	2,6	(Budavari et al., 1989; Hort und Taylor, 1991)
		3 (Erstarrungspunkt)	(Lide und Frederikse, 1996; Falbe und Regitz, 1991)
5.3	Siedepunkt, °C	102 - 105	(BASF, 1996)
		103,6	(Hort und Taylor, 1991)
		104	(Lide und Frederikse, 1996)
		104 - 105	(Budavari et al., 1989; Falbe und Regitz, 1991)
5.4	Dampfdruck, hPa	20 (bei 20 °C)	(BASF, 1996)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,8608 (bei 20 °C)	(BASF, 1996)
		0,8618 (bei 20 °C)	(Lide und Frederikse, 1996)
		0,8672 (bei 20 °C)	(Budavari et al., 1989; Falbe und Regitz, 1991; Hort und Taylor, 1991)
5.6	Löslichkeit in Wasser	mischbar	(Budavari et al., 1989; Falbe und Regitz, 1991; Hort und Taylor, 1991)

5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit Aceton, Benzol, Cellosolve (Ethylenglykolethylether), Tetrachlorkohlenstoff, Cyclohexanon, Diethylenglykol, Ethylacetat, Kerosin, Methylethylketon, Monoethanolamin, Petrolether (Budavari et al., 1989) mischbar mit Aceton, Benzol und Tetrachlormethan (Falbe und Regitz, 1991)
5.8	Löslichkeit in Fett	in Sojabohnenöl (Budavari et al., 1989) Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P _{ow} : 0,32 (BASF, 1996)
5.9	pH-Wert	neutral (BASF, 1996)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 3,43 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,29 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Ethinylierung von Aceton (Hort und Taylor, 1991).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Als Acetylen-Äquivalent in Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen mit Halogeniden; zur Herstellung der Vitamine A und E, von Riechstoffen und Pharmazeutika (Falbe und Regitz, 1991).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von 2-Methylbutin-3-ol-2 sind in Tabelle 1 dargestellt. Danach erwies sich die Substanz nach oraler Applikation mit LD₅₀-Werten an der Ratte von ca. 1420 (BASF, 1966) und 1950 mg/kg Körpergewicht (Brown et al., 1955) und an der Maus von 500 (Balina, 1987) und 1800 mg/kg Körpergewicht (Keil et al., 1954) als gesundheitsschädlich. Nach Inhalation von 21300 mg 2-Methylbutin-3-ol-2/m³ Luft über 4 Stunden traten keine Todesfälle auf, so daß die LC₅₀ > 21300 mg/m³ betrug (BASF, 1988). An klinischen Symptomen traten bei den Ratten nach oraler und inhalativer Applikation Dyspnoe, Apathie, Narkose, Bauch- und Seitenlage auf. Die Sektion war jeweils ohne Befund (BASF, 1966, 1988). Nach intraperitonealer und subkutaner Gabe von 2-Methylbutin-3-ol-2 wurden für Mäuse LD₅₀-Werte von ca. 1200 mg/kg Körpergewicht (BASF, 1966) bzw. ca. 2340 mg/kg Körpergewicht (Soehring et al., 1955) und 1161 mg/kg Körpergewicht (Kitagawa et al., 1956) mitgeteilt.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Akute Toxizität von 2-Methylbutin-3-ol-2					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Applikationsart	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	ca. 1,65 ml/kg KG, \triangleq ca. 1420 mg/kg KG	LD ₅₀ ; Taumeln, Apathie, Dyspnoe, Narkose, Bauch- und Seitenlage; Sektion ohne Befund	7 Tage	BASF, 1966
Ratte	oral	1950	LD ₅₀	k.A.	Brown et al., 1955
Maus	oral	500	LD ₅₀	k.A.	Balina, 1987
Maus	oral	1800	LD ₅₀	k.A.	Keil et al., 1954

Tabelle 1. Akute Toxizität von 2-Methylbutin-3-ol-2					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Applikationsart	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Kaninchen	dermal	0,2 ml/kg KG, $\underline{\triangle}$ ca. 172 mg/kg KG	lokal und resorptiv ohne Befund	k.A.	BASF, 1966
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	inhalativ (4 Stunden)	21300	beschleunigte bis stoßweise Atmung, narkoseähnlicher Zustand, Bauch- bzw. Seitenlage, reduzierter Allgemeinzustand, Apathie, taumelnder bis unsicherer Gang, ab dem 9. Nachbeobachtungstag symptomfrei; Sektion ohne Befund	14 Tage	BASF, 1988
Ratte	inhalativ	k.A.**	Mortalität nach 30minütiger Exposition 0/12, nach 1stündiger Exposition 2/12 und nach 4stündiger Exposition 6/6 Tieren; Symptome: Schleimhautreizungen, Narkose; Sektion: mehrfach Hydrothorax	k.A.	BASF, 1966
Maus	inhalativ (2 Stunden)	2000	LC ₅₀ ; Atmungsstörungen, Koordinationsstörungen, Reizung der oberen Atemwege, Apathie, Unbeweglichkeit	k.A.	Balinina, 1987
Maus	i.p.	ca. 1,4 ml/kg KG, $\underline{\triangle}$ ca. 1200 mg/kg KG	LD ₅₀ ; Taumeln, Apathie, Dyspnoe, Narkose, Bauch- und Seitenlage; Sektion: vereinzelt Diarrhoe	7 Tage	BASF, 1966
Maus	subkutan	1161	LD ₅₀ ; Somnolenz, Krämpfe	k.A.	Kitagawa et al., 1956
Maus	subkutan	ca. 2340	LD ₅₀	24 Stunden	Soehring et al., 1955
k.A.	keine Angabe	*	soweit angegeben		
KG	Körpergewicht	**	bei 20 °C mit Dampf gesättigte Atmosphäre		

Ende Tabelle 1

Subakute Toxizität

Je 10 männliche und 10 weibliche Ratten (BOR:WISW/SPF Cpb) erhielten 0 (Kontrollen), 50, 200 bzw. 800 mg 2-Methylbutin-3-ol-2 (Reinheitsgrad 98,5 %)/kg Körpergewicht/Tag, gelöst in Wasser, über 4 Wochen per Magensonde verabreicht. Aufgrund ausgeprägter Vergiftungserscheinungen in der hohen Dosis wurden die Tiere dieser Gruppe nach 3 Behandlungstagen einen Tag lang nicht und danach mit einer niedrigeren Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt. Die hohe Dosis bewirkte eine ausgeprägte Sedation bzw. Narkose, Hypothermie, eine verzögerte Körpergewichtszunahme bei reduziertem Futterverbrauch sowie erhöhte Mortalität (5 weibliche und 3 männliche Tiere). Die am Versuchsende bei je 5 männlichen und 5 weiblichen Tieren/Gruppe durchgeführten hämatologischen Untersuchungen ergaben bei den weiblichen Ratten der hohen Dosierung eine signifikant verringerte Leukozytenzahl, eine herabgesetzte Hämoglobinkonzentration sowie eine erhöhte Retikulozytenzahl. Das Differentialblutbild ließ bei den männlichen Tieren bei 200 mg/kg Körpergewicht und in der hohen Dosierung bei beiden Geschlechtern eine signifikant erhöhte Zunahme des Anteils der segmentkernigen Neutrophilen zu Lasten des Anteils der Lymphozyten erkennen (Linksverschiebung). Bei allen untersuchten männlichen und weiblichen Tieren war ab 200 mg/kg Körpergewicht eine dosisabhängig verstärkte Polychromasie, zusätzlich bei den weiblichen Tieren ab 200 mg/kg Körpergewicht sowie bei den männlichen Tieren nach Verabreichung von 800/600 mg/kg Körpergewicht eine dosisabhängig vermehrte Anisozytose der Erythrozyten festzustellen. In der hohen Dosierung wurden außerdem viele Anulozyten beobachtet (keine weiteren Angaben). Die klinisch-chemischen Untersuchungen ließen in der hohen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern eine signifikante Erhöhung der Alaninaminotransferase-Aktivität sowie des Cholesterinspiegels im Plasma erkennen, bei den Weibchen war zusätzlich die Bilirubin- und Gesamteiweißkonzentration im Plasma signifikant erhöht. Bei der Sektion der vorzeitig gestorbenen Tiere (800/600 mg/kg Körpergewicht) zeigten sich eine Hyperämie in der Lunge sowie herdförmige Rötungen in der Fundusschleimhaut des Magens und ein blutiger Dünndarminhalt. Histopathologisch entsprachen den Schleimhautrötungen eine Hyperämie, fokale Blutungen in der Schleimhaut sowie teilweise eine herdförmige erosive oder ulzerative Gastritis. Bei den am Versuchsende getöteten Tieren ließen sich weder makroskopisch noch histopathologisch Veränderungen beobachten. Histopathologisch untersucht

wurden Gehirn, Herz, Knochen mit Knochenmark (Femur, Sternum), Leber, Lunge, Magen, Milz, Nieren und Nebennieren sowie makroskopisch veränderte Organe. Die Organgewichte lagen im Streubereich der Kontrollgruppe. Unter den vorliegenden Versuchsbedingungen betrug der no observed effect level 50 mg/kg Körpergewicht/Tag (Bayer, 1984).

Bei wiederholter Verabreichung von 2-Methylbutin-3-ol-2 wurden bei Maus, Meerschweinchen und Kaninchen Hyperämie und Dermatitis beobachtet (keine weiteren Angaben; Balinina, 1987).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die akute Hautreizwirkung von unverdünntem 2-Methylbutin-3-ol-2 wurde an der geschorenen Rückenhaut weißer Kaninchen im Läppchentest geprüft. Bei 1- bzw. 5minütiger Exposition ließen sich 24 Stunden nach der Applikation keine Veränderungen erkennen. Die 15minütige Einwirkung führte zu einer marginalen Rötung, eine 20stündige Exposition zu einer leichten Rötung. Die Befunde waren nach 8 Tagen vollständig abgeklungen. Die 20stündige Applikation der unverdünnten Substanz auf das Kaninchenohr führte 24 Stunden nach Applikationsende ebenfalls zu einer leichten Rötung, die nach 8 Tagen reversibel war (BASF, 1966). Die Substanz wirkte somit an der Haut leicht reizend.

Zur Prüfung der akuten Augenreizwirkung wurden 50 µl unverdünntes 2-Methylbutin-3-ol-2 in den Bindehautsack des Kaninchenauges instilliert. Die Testsubstanz verursachte eine Stunde nach der Instillation eine starke Rötung mit sehr starker Ödembildung sowie eine ausgeprägte Hornhauttrübung. Nach 24 Stunden wurden starke Rötung, leichtes Ödem, starke Hornhauttrübung und Blutungen in den Bindehäuten beobachtet. 8 Tage nach der Applikation ließen sich noch eine starke Rötung, eine leichte Trübung der Hornhaut sowie ein Staphylom erkennen. Die NaCl-Kontrolle am Vergleichsauge führte zu keinen Veränderungen (BASF, 1966). 2-Methylbutin-3-ol-2 wirkte somit stark reizend am Auge.

Auch nach anderen Angaben wirkte die Substanz am Auge stark reizend. Es kam zu Schwellungen, eitriger Keratokonjunktivitis sowie Hornhauttrübung (keine weiteren Angaben; Balinina, 1987).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

10 männliche Meerschweinchen (Hartley; ca. 300 g schwer) erhielten innerhalb von 10 Tagen 4 Dosen von jeweils 0,1 ml 2-Methylbutin-3-ol-2 auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Zusätzlich wurden zur 3. Applikation 0,2 ml Freundsches Adjuvans intradermal neben der dermalen Applikationsstelle verabreicht (modifizierter Split-Adjuvans-Test). Die Auslösung mit 0,1 ml unverdünnter Substanz auf einer geschorenen Flanke nach 14 Tagen ergab keine Hinweise auf sensibilisierende Eigenschaften (Rao et al., 1981).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

2-Methylbutin-3-ol-2 (Reinheitsgrad 99,7 %) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 auf genmutagene Eigenschaften untersucht. Es kamen Konzentrationen bis zu 2500 µg/Platte zum Einsatz. Die Versuche wurden ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) durchgeführt. Eine bakteriotoxische Wirkung war bis zur höchsten geprüften Konzentration nicht zu beobachten. Es ergaben sich weder mit noch ohne metabolische Aktivierung Hinweise auf genmutagene Eigenschaften (BASF, 1980).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test, der aufgrund des hohen Dampfdruckes als Exsikkator-Test durchgeführt wurde, erwies sich 2-Methylbutin-3-ol-2 (Reinheitsgrad ca. 98,3 %) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) ebenfalls als nicht genmutagen. Geprüft wurde eine gesättigte Atmosphäre (nominale Konzentration 51721 ppm; Dow, 1980).

7.6.2 In vivo

In einem Mikrokerntest (gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474) erhielten je 5 männliche und 5 weibliche NMRI-Mäuse 2-Methylbutin-3-ol-2 (Reinheitsgrad 99,7 %), gelöst in Wasser, in Dosen von 0 (Vehikelkontrolle), 300, 600 und 1200 mg/kg Körpergewicht einmalig intraperitoneal appliziert. 1200 mg/kg Körpergewicht wurden in einem Vorversuch als maximale tolerierte Dosis ermittelt. Positivkontrollgruppen wurden mit 20 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht bzw. 0,15 mg Vincristin/kg Körpergewicht behandelt. Die Applikation der Testsubstanz führte zu deutlichen klinischen Symptomen (bei 300 und 600 mg/kg Körpergewicht Taumeln, bei 1200 mg/kg Körpergewicht Bauchlage, flache Atmung und narkoseähnlicher Zustand). In der hohen Dosis- und in der Vehikelkontrollgruppe wurde das Knochenmark 24 und 48 Stunden nach der Applikation, in den beiden niedrigeren Dosisgruppen und den Positivkontrollgruppen 24 Stunden nach der Applikation untersucht. Pro Tier wurden 1000 polychromatische Erythrozyten ausgewertet. In den Positivkontrollgruppen wurde eine deutlich erhöhte Anzahl an mikrokernhaltigen polychromatischen Erythrozyten beobachtet, während die Applikation der Testsubstanz zu keinem Untersuchungszeitpunkt zu einem Anstieg mikrokernhaltiger polychromatischer Erythrozyten führte. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war nicht verändert. 2-Methylbutin-3-ol-2 zeigte unter diesen Versuchsbedingungen keinen klastogenen Effekt (BASF, 1995).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

In einer Vorstudie für eine Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie erhielten 9 bis 10 trächtige Ratten/Gruppe 2-Methylbutin-3-ol-2 (gelöst in destilliertem Wasser) in Dosen von 0 (Vehikelkontrollen), 50, 150 und 300 mg/kg Körpergewicht per Schlundsonde an den Tagen 6 bis 15 der Trächtigkeit. Während des Versuches wurden klinische Symptome sowie Futterverbrauch und Körpergewichtsentwicklung untersucht. Am Tag nach der letzten Applikation wurden die Tiere getötet und hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen sowie eine Urinanalyse durchgeführt. Leber

und Nieren wurden gewogen. In der höchsten Dosisgruppe wurden bei den Muttertieren herabgesetzte Gerinnungszeit und Aktivität der alkalischen Phosphatase sowie erhöhte Werte an Gesamtprotein, Globulin und Cholesterin festgestellt. Das relative Lebergewicht war in dieser Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht. Andere untersuchte Parameter waren nicht beeinflusst. In der 150 mg/kg-Gruppe wurden eine herabgesetzte Gerinnungszeit und in den beiden unteren Dosisgruppen erhöhte Werte an Gesamtprotein und Globulin beobachtet (keine weiteren Angaben; BASF, 1997).

Aufgrund der Ergebnisse der oben beschriebenen Dosisfindungsstudie wurde in der anschließenden Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie (gemäß OECD-Richtlinie Nr. 414) je 25 trächtigen Wistar-Ratten 2-Methylbutin-3-ol-2, gelöst in destilliertem Wasser, in Dosen von 0 (Vehikelkontrollen), 45, 130 und 400 mg/kg Körpergewicht an Tag 6 bis 15 p.c. per Schlundsonde verabreicht. Die Sektion der Tiere erfolgte an Tag 20 p.c.. Bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe kam es nach Behandlungsbeginn zu einem vorübergehenden Körpergewichtsverlust bei reduziertem Futterverbrauch. An klinischen Symptomen wurden bei allen Tieren dieser Dosisgruppe Apathie, schwankender Gang und/oder Piloarrektion beobachtet, die nach Ende der Behandlung reversibel waren. Bei den Feten der hohen Dosisgruppe wurde ein signifikant reduziertes mittleres Fetengewicht (6 % unter den Kontrollwerten) sowie ein vermehrtes Auftreten skelettaler Variationen (rudimentäre zervikale und zusätzliche 14. Rippen) und Retardationen (verzögerte Ossifikation von Schädelknochen, Sternebrae und thorakalen Wirbelkörper), jedoch keine teratogenen Effekte festgestellt. In den 130 und 45 mg/kg-Gruppen waren weder bei den Muttertieren noch bei den Feten substanzbedingte Effekte zu verzeichnen. Unter diesen Versuchsbedingungen zeigten sich Zeichen von Maternal- und Fetotoxizität nur in der obersten geprüften Dosis von 400 mg/kg Körpergewicht, so daß der no observed adverse effect level für Muttertiere und Feten 130 mg/kg Körpergewicht betrug (BASF, 1997).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Die Konzentration von 2-Methylbutin-3-ol-2, die eine 50prozentige Hämolyse in vitro hervorrief, betrug für Humanblut 0,67 mol/l (entsprechend 56,4 mg/ml) und für Hundeblood 0,6 mol/l (entsprechend 50,5 mg/ml; Soehring et al., 1955).

Am elektrisch gereizten Phrenikus-Zwerchfell-Präparat der Ratte übte 2-Methylbutin-3-ol-2 in Konzentrationen von 1 bis 2×10^{-3} M einen lähmenden Einfluß aus, dem teilweise eine geringe Erregung vorausging, und zwar sowohl bei indirekter als auch bei direkter Reizung (Soehring et al., 1955).

2-Methylbutin-3-ol-2 zeigte an der Haut von Meerschweinchen keine lokal-anästhetische Wirkung (Soehring et al., 1955).

Die HD_{50} (hypnotische Dosis) für eine 5minütige Seitenlage lag bei der Maus bei 780 mg/kg Körpergewicht nach subkutaner Verabreichung, für Phenobarbital bei ca. 100 mg/kg Körpergewicht (Soehring et al., 1955).

Die subkutane Verabreichung von 1200 mg 2-Methylbutin-3-ol-2/kg Körpergewicht führte bei der Maus nach einer durchschnittlichen Einschlafzeit von 5,75 Minuten zu einer mittleren Schlafdauer von 275 Minuten. Im Vergleich dazu bewirkte Phenobarbital in einer Dosis von 115 mg/kg Körpergewicht subkutan verabreicht eine Einschlafzeit von 38 Minuten und eine Schlafdauer von 130 Minuten (Soehring et al., 1955).

Die subkutane Gabe von 700 mg 2-Methylbutin-3-ol-2/kg Körpergewicht erhöhte bei der Maus die durch Cardiazol (0,5 % intravenös) ausgelöste Krampfschwelle um das 1,9fache (Soehring et al., 1955).

2-Methylbutin-3-ol-2 besaß bei der Ratte eine antikonvulsive Wirkung. Die ED_{50} (Dosis, die die Krampfphase in 50 % der eingesetzten Tiere aufhebt) wurde für die durch Elektroschock induzierten Krämpfe mit 140 mg/kg Körpergewicht nach oraler Gabe bestimmt, für Phenobarbital lag sie bei 19 mg/kg Körpergewicht. Die 2-Methylbutin-3-ol-2-Dosis, die in 50 % der ein-

gesetzten Ratten Ataxie hervorrief, betrug 250 mg/kg Körpergewicht (Brown et al., 1955).

8 Erfahrungen beim Menschen

Keine Information vorhanden.

9 Grenzwerte

Für die ehemalige UdSSR wurde für 2-Methylbutin-3-ol-2 ein Arbeitsplatzgrenzwert von 0,5 mg/m³ angegeben (Sidorov, 1991).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

Balinina, E.C.

Toxizität des Dimethylethynylcarbinol (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 4, 55 (1987)

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Methylbutinol - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht, Versuchs-Nr. XVI/299 (1966)

BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie
Bericht über die Prüfung von 2-Methyl-butin-3-ol-2 im Ames-Test
unveröffentlichter Bericht (1980)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Prüfung der akuten Inhalationstoxizität LC_{50} von 2-Methylbutin-3-ol-2 als Dampf an
Ratten, Exposition 4 Stunden
unveröffentlichter Bericht, Projekt-Nr. 1310803/877086 (1988)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Cytogenetic study in vivo of 3-methyl-1-butyn-3-ol in mice - micronucleus test - single
intraperitoneal administration
unveröffentlichter Bericht, Projekt-Nr. 26/M0231/934206 (1995)

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 2-Methyl-3-butin-2-ol (1996)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
3-Methyl-1-butyn-3-ol - Prenatal toxicity in Wistar rats after oral administration (gavage)
unveröffentlichter Bericht, Projekt-Nr. 30R0231/93059 (1997)

Bayer AG, Institut für Toxikologie
2-Methylbutin-3-ol-2 - Subakute toxikologische Untersuchungen an Ratten (Versuch mit
Magensondenapplikation über 4 Wochen)
unveröffentlichter Bericht Nr. 12557 (1984)

Brown, B., Schaffarzick, R.W., Dreisbach, R.H.
Anticonvulsant properties of certain secondary and tertiary alcohols
J. Pharmacol. Exp. Ther., 115, 230 - 239 (1955)

Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E. (eds.)
The Merck index
11th ed., p. 951
Merck & Co., Inc., Rahway (1989)

Dow Chemical U.S.A., Toxicology Research Laboratory
Evaluation of Chlorothene VG and its components in the Ames' Salmonella/mammalian
microsome mutagenicity assay
Bericht (1980)
NTIS/OTS 0520701

- Falbe, J., Regitz, H. (Hrsg.)
 Römpp Chemie Lexikon
 9. Aufl., S. 2744
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1991)
- Hort, E.V., Taylor, P.
 Acetylene-derived chemicals
 in: Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology
 4th ed., vol. 1, p. 195 - 231
 John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1991)
- Keil, W., Muschaweck, R., Rademacher, E.
 Die sedative und hypnotische Wirkung des 1-Äthynyl-cyclohexyl-allophanat-(1)
 Arzneimittelforschung, 4 (8), 477 - 479 (1954)
- Kitagawa, H., Iwaki, R., Sakurai, K., Onishi, T.
 Studies on nitrogen-free hypnotics. I. Syntheses and hypnotic action of unsaturated carbinols
 Yakugaku Zasshi, 76, 181 - 185 (1956)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
 CRC Handbook of chemistry and physics
 77th ed., p. 3-108
 CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Rao, K.S., Betso, J.E., Olson, K.J.
 A collection of guinea pig sensitization test results - grouped by chemical class
 Drug Chem. Toxicol., 4 (4), 331 - 351 (1981)
- Sidorov, K.K.
 Maximum permissible doses of harmful substances approved by USSR Public Health Ministry in 1989
 Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 6, 38 - 41 (1991)
- Soehring, K., Frey, H.H., Endres, G.
 Der Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung tertiärer Alkohole
 Arzneimittelforschung, 5 (4), 161 - 165 (1955)
- VCI (Verband der chemischen Industrie)
 VCI-Altstoffliste
 Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)