

2-Butenal

MAK: vgl. Abschn. III B;
MAK-Werte-Liste 1981

Datum der letzten Festsetzung: 1981

Synonyma: Crotonaldehyd
 β -Methylacrolein

Chemische Bezeichnung: Crotonaldehyd

Formel: C_4H_6O
 $CH_3-CH=CH-CHO$

Molekulargewicht: 70,09
Schmelzpunkt: $-69\text{ }^\circ\text{C}$
Siedepunkt: $102,2\text{ }^\circ\text{C}$
Dampfdruck bei $20\text{ }^\circ\text{C}$: 25 mbar

$1\text{ ml/m}^3\text{ (ppm)} = 2,9\text{ mg/m}^3$ $1\text{ mg/m}^3 = 0,343\text{ ml/m}^3\text{ (ppm)}$

Allgemeiner Wirkungscharakter

2-Butenal ist eine wasserklare Flüssigkeit mit starkem Geruch. Es existiert eine cis- und eine trans-Form. Aufgrund der Aldehydfunktion und der olefinischen Doppelbindung gilt 2-Butenal als hochreaktiv [1].

Durch Oxidation entstehen Crotonsäure und Maleinsäure [2], die Reduktion führt zu n-Butanol, n-Butyraldehyd oder Crotylalkohol. Neben zahlreichen Additionsreaktionen (Wasser, Alkohole, Ammoniak, Cyanwasserstoff) [3] tritt auch Selbstkondensation ein (hochmolekulare Alkohole und Glykole, o- und p-Toluyaldehyd) [1].

2-Butenal wurde kürzlich als Verunreinigung im Trinkwasser gefunden [4]. Auch in der marinen Umwelt soll der Stoff vorkommen [5]. Zigarettenrauch kann pro Liter 0,06 mg 2-Butenal enthalten [6].

Erfahrungen beim Menschen

Die geruchliche Wahrnehmungsschwelle für 2-Butenal liegt bei 0,2 ppm (= $0,6\text{ mg/m}^3$) [7]. Bei kurzer Exposition (0,5 Min.) gegenüber 15 ppm tritt noch keine Reizerscheinung am Auge auf. Konzentrationen von 45 ppm dagegen erzeugen unangenehme Reizungen der Konjunktiven [8].

Eine Reizung der Schleimhäute der Atemwege erfolgt schon nach längerer Exposition gegenüber 4,1 ppm [9].

Da es unmöglich ist, sich länger in einer Atmosphäre mit höherer 2-Butenal-Konzentration aufzuhalten, sind bislang kaum akute Vergiftungen mit diesem Stoff bekanntgeworden. Aufgrund seiner niedrigen Geruchsschwelle wurde 2-Butenal als warnender Indikator für das Ausströmen von Leuchtgas verwendet [10].

Eine Mischung von 2-Butenal (7,5 %) und Natriumlaurylsulfat (4 %) in Wasser bewirkte bei ca. 50 % der Probanden eine primäre Hautreizwirkung im Aluminium Patch Test [11]; sie ließ keine Abhängigkeit vom Alter der Testpersonen erkennen [12].

Bittersohl [13] führte epidemiologische Studien an Arbeitern durch, welche größtenteils mehr als 20 Jahre in einer Aldehydfabrik beschäftigt waren. Die Raumluftkonzentrationen von 2-Butenal (neben anderen Aldehyden, z. B. Acetaldehyd) schwankten an den verschiedenen Arbeitsplätzen zwischen 1 und 7 mg/m³ Luft. Von den 150 Arbeitern erkrankten 9 an malignen Tumoren (zwei Plattenepithel-Carcinome der Mundhöhle, ein Adenocarcinom des Magens, ein Adenocarcinom des Caecums, fünf Plattenepithelcarcinome der Bronchien). Aufgrund der beobachteten Tumorfrequenzen diskutiert der Autor carcinogene Eigenschaften des aus Acetaldehyd entstehenden Acetaldots sowie eine syncancerogene Wirkung der aliphatischen Aldehyde.

Tierexperimentelle Befunde

Hinsichtlich der akuten Wirkung bei verschiedenen Tierspezies und Applikationsarten sind die in Tab. 1 aufgeführten toxikologischen Kennzahlen bekannt.

Tab. 1. Angaben zur akuten Toxizität von 2-Butenal.

Kennzahl	Spezies	Appl. Art	Dosis/ Konzentration	Lit.
LD50	Ratte	p. o.	300 mg/kg	[14]
LC50	Ratte	inhal.	4000 mg/m ³ (30 min)	[14]
LC100	Ratte	inhal.	7000 mg/m ³ (30 min)	[15]
LD50	Ratte	s. c.	140 mg/kg	[14]
LD100	Ratte	s. c.	180 mg/kg	[15]
LD50	Maus	p. o.	240 mg/kg	[14]
LDS0	Maus	i. p.	160 mg/kg	[14]
LD50	Maus	s. c.	160 mg/kg	[14]
LD100	Maus	s. c.	260 mg/kg	[15]
LDLo*)	Hund	s. c.	100 mg/kg	[14]
LD50	Kaninchen	dermal	380 mg/kg	[14]
LD50	Meerschweinchen	dermal	30 mg/kg	[14]
LDLo*)	Meerschweinchen	s. c.	1700 mg/kg	[14]

*) LDLo: niedrigste publizierte toxische Dosis

Eine bei Zimmertemperatur mit 2-Butenal gesättigte Atmosphäre ist für Ratten bereits nach einer Minute tödlich [10].

Die Vergiftungssymptome nach inhalatorischer Aufnahme bestehen in Dyspnoe, Bradypnoe und eingeschränktem Gasaustausch in der Lunge. Bei Mäusen wurden in höheren Konzentrationen Excitationen beobachtet [16]. Im Gegensatz zu den Excitationen, welche unmittelbar nach Expositionsende reversibel sind, bleibt die Dyspnoe mehrere Tage bestehen.

Tödlich vergiftete Ratten zeigen hämorrhagische Rhinitis und Blutstau in der Lunge. Es wurden keine Anzeichen von Lungenhämorrhagien gefunden. Die morphologischen Veränderungen weisen insgesamt mehr auf eine Schädigung der Bronchiolen als der Alveolen hin [8].

Daten aus subakuten oder chronischen Tierexperimenten sind nicht verfügbar.

Mutagene Wirkungen

2-Butenal erzeugt im Salmonella/Lebermikrosomentest keine Punktmutationen an den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538, wenn der von Ames [17] beschriebene Platteninkorporationstest durchgeführt wird [18, 19, 20]. Ebenso ist durch 2-Butenal an *Saccharomyces cerevisiae* D3 keine gesteigerte mitotische Rekombination auslösbar. Kommt jedoch die Modifikation des Ames-Tests durch Rannug et al. [21] zur Anwendung (liquid suspension technique), ergibt sich an dem Stamm TA 100 mit und ohne metabolische Aktivierung eine erhöhte Mutationsfrequenz [4, 22]. Die unterschiedliche Reaktion der Substanz beim Standard-Ames-Test und der Rannugschen Variation ist z. Z. nicht geklärt [4]. Jagannath und Brusik [23] konnten aber zeigen, daß im „Intrasanguin-Host-Mediated-Assay“ nach Mohn et al. [24] nach p. o.-Applikation von 2-Butenal in Dosen von 0,009 ml/kg bis 0,09 ml/kg an Mäuse und i. v.-Applikation von *S. typhimurium* TA 100 eine Erhöhung der Rückmutation erfolgt, wenn die Testkeime eine Stunde nach der Applikation aus dem Leberhomogenat der Versuchstiere zurückgewonnen werden.

An Subklon I₁₃ von BALB/3T3 Mäusezellen wurde mit 2-Butenal ein in vitro-Zelltransformationstest durchgeführt [25]. Aufgrund der hohen Cytotoxizität in vitro wurden nur Konzentrationen von 0,01 nl/ml bis 0,00001 nl/ml geprüft, wobei sich für die Interpretation der Resultate ausreichend hohe Überlebensraten ergaben. In keiner der getesteten Konzentrationen fand man Hinweise, daß 2-Butenal transformierende Eigenschaften besitzt. Das Ergebnis aus diesem Test gibt deshalb keinen Hinweis auf onkogene Eigenschaften von 2-Butenal.

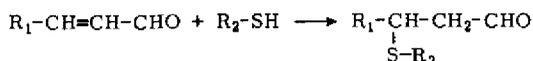
Nach i. p.-Applikation von 1 mg/Maus wurden Chromosomen in allen Stadien der Spermatogenese geschädigt. Besondere Abweichungen bestanden in degenerierten Zellkernen, Multispindelzellen, Polyploidien und veränderter Spermienmorphologie [6, 26].

Aus Ergebnissen an einem Mikrokerntest an Mäusen, bei dem Dosen von 0,8 bis 80 mg/kg Körpergewicht oral zweimal im Abstand von 24 Stunden verabreicht wurden, ergaben sich keine Hinweise auf eine Chromosomenmutation-auslösende

4 2-Butenal

Wirkung im Knochenmark. Das Verhältnis Normozyten/Erythrozyten blieb unbeeinflusst [27].

Von toxikologischer Bedeutung ist die Reaktivität von α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen, zu denen 2-Butenal zählt. In einer Reihe von α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen verringert sich die nicht enzymatische Reaktionsgeschwindigkeit mit Sulfhydrylgruppen (z. B. Glutathion) mit zunehmender Kohlenwasserstoff-Kettenlänge [28, 29]:



Daraus kann gefolgert werden, daß 2-Butenal als Elektrophil im Organismus mit thiohaltigen Oligopeptiden und Proteinen reagieren kann.

Zur Frage des MAK-Wertes

Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse ist 2-Butenal als hochreaktive Verbindung zu betrachten. Im Einklang damit stehen die mutagenen und cytotoxischen Effekte, welche sich ohne vorherige metabolische Aktivierung des 2-Butenals manifestieren. Verlässliche Aussagen über ein cancerogenes Risiko sind aufgrund der dokumentierten Untersuchungen z. Z. nicht möglich. Der Stoff wird daher in die Abt. III B der MAK-Werte-Liste eingereiht. Beim National Cancer Institute in den USA geplante Cancerogenitätsstudien mit 2-Butenal werden zusätzliche Hinweise zur biologischen Reaktivität des Stoffes liefern.

Der seit 1966 geführte MAK-Wert von 2 ml/m^3 entsprechend 6 mg/m^3 ist aus den wenigen vorliegenden Erfahrungen beim Menschen und aus Tierversuchen nicht zu begründen. Einschlägige Untersuchungen zur besseren Substantiierung sind daher dringend erforderlich.

Literatur

1. Falbe, J., W. Payer: in Ullmanns Enzyklopädie der techn. Chemie: „Aldehyde“, 4. Aufl., Bd. 7, S. 132, Verlag Chemie, D-6940 Weinheim, 1974
2. Church, J.: *Industr.engng.Chem.* 2, 61 (1968)
3. Butler, J. D.: *J.catal.* 6, 26 (1966)
4. Neudecker, T., D. Lutz, E. Eder, D. Henschler: *Mutat.Res.* 91, 27 (1981)
5. Elias, P. S.: *Proc.roy.Soc. B* 189, 443 (1975)
6. Auerbach, C., M. Moutschen-Dahmen, J. Moutschen: *Mutat.Res.* 39, 317 (1977)
7. Verschuren, K.: „Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals“, Van Nostrand Reinhold Company, New York, USA, 1977
8. Rinehart, W. E.: *Amer.industr.Hyg.Ass.J.* 28, 561 (1967)
9. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual, ITI, Tokyo, Japan, 1975
10. Fairhall, L. T.: „Industrial Toxicology“, Williams and Wilkins, Baltimore, Md., USA, 1957
11. Bandmann, H. J., S. Fregert: „Epikutane Testung; Einführung in die Praxis“, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York, 1973

12. Coenraads, P. J., N. Bleumink, J. P. Nater: *Contact Derm.* 1, 377 (1975)
13. Bittersohl, G.: *Arch.Geschwulstforsch.* 43, 172 (1974)
14. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): „Registry of toxic effects of chemicals“, Cincinnati, Ohio, USA, 1979
15. Skog, E.: *Acta pharmacol. (Kbh.)* 6, 299 (1950)
16. Trofimov, L. V.: *Gig.Tr.Prof.Zabol.*, No. 6, 34 (1962)
17. Ames, B. N., J. McCann, E. Yamasaki: *Mutat.Res.* 31, 347 (1975)
18. Gericke, D.: Unveröffentl. Ergebnisse der Hoechst AG, D-6000 Frankfurt/M. 80, 1979
19. Engelbart, K.: Unveröffentl. Ergebnisse der Hoechst AG, D-6000 Frankfurt/M. 80, 1979
20. Simon, V. F., K. Kauhanen, R. G. Tardiff: in Scott, D., B. A. Bridges, H. F. Sobels: „Progress of Genetic Toxicology“, Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1977
21. Rannug, R., R. Göthe, C. A. Wachtmeister: *Chem.-Biol.Interact.* 12, 251 (1976)
22. Engelbart, K.: Unveröffentl. Ergebnisse der Hoechst AG, D-6000 Frankfurt/M. 80, 1980
23. Jagannath, D. R., D. I. Brusick: Unveröffentl. Ergebnisse, Litton Bionetics Inc. Project No. 20998, Kensington, Md., USA, 1980
24. Mohn, G., I. Ellenberger, D. McGregor, H. J. Merker: *Mutat.Res.* 29, 221 (1975)
25. Rundell, J. O., D. I. Brusick: LBI Project No. 21 002 (im Auftrag der Hoechst AG), Kensington, MD., USA, 1980
26. Moutschen-Dahmen, I., M. Moutschen-Dahmen, N. Degraeve, N. Houbrechts, A. Colizzi: *Mutat.Res.* 29, 205 (1975)
27. Mayer, D., W. Weigand, M. Kramer: Unveröffentl. Ergebnisse der Hoechst AG, D-6000 Frankfurt/M. 80, 1980
28. Boyland, E., L. F. Chasseaud: *Biochem.J.* 104, 95 (1967)
29. Boyland, E., L. F. Chasseaud: *Biochem.J.* 109, 651 (1968)

abgeschlossen am 26.6.1981