

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논

Dihydro-5-octyl-2(3H)-furanone

CAS No. 2305-05-7

2023. 5.

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약(Summary)

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논에 대한 국내외 문헌정보 조사를 통하여 독성 정보를 확인하였다.

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 주로 식품첨가제 및 향미제 등으로 사용되며, 식품첨가물 향미료 및 향료로서 사용은 안전한 것으로 평가되어 있다. 환경부 기준화학물질 사전신고에 따르면 최대 제조·수입량은 1~10톤이며 산업 및 소비자 용도로 사용될 수 있다.

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 독성에 관한 인체 연구는 보고된 바 없다. 흡수, 분포, 대사 및 배설은 QSAR를 이용해 예측한 결과, 경구 섭취를 통한 생체이용률은 30% 미만이며, 4-히드록시도데칸산 또는 다른 히드록시화 화합물로 대사되어 소변 및 이산화탄소를 통한 호흡기로 배출되는 것으로 예측되었다.

랫드에게 경구 및 피부 단회 노출에 의한 LD₅₀은 두 경로 모두 최고 노출농도에서도 독성영향이 나타나지 않아 2,000 mg/kg 보다 큰 것으로 제시되었다. 생식발생독성 스크리닝 시험과 반복투여 독성시험의 병합시험에 따라 랫드에게 위관투여법으로 투여한 결과, 최고 노출농도에서도 독성영향이 나타나지 않아 NOAEL은 750 mg/kg으로 제시되었다. 복귀돌연변이시험 결과는 음성이었다.

γ -caprolactone의 아급성시험 및 발생독성시험 결과를 Read-across로 각각 검토하였으며, 최고 노출농도까지 독성영향이 나타나지 않아 NOAEL은 1,000 mg/kg/day로 제시되었다. 향료소재연구소(RIFM)는 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 BlueScreen assay 결과, 대사 활성화가 없는 경우 유전독성이 양성으로 나왔으나, Read-across로 3-methyl- γ -decalactone의 복귀돌연변이시험 및 염색체이상시험 결과는 모두 음성으로, 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 유전독성을 음성으로 평가하였다.

피부 자극 물질로 구분되며, 안자극성은 없는 것으로 보고되었다.

중심단어 : 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논, Dihydro-5-octyl-2(3H)-furanone, dihydro-5-octylfuran-2(3H)-one, γ -Dodecalactone, 감마도데살락톤

차례(Contents)

요약(Summary)	1
약어(Abbreviations)	3
1. 서론(Introduction)	4
1.1. 구성(Composition)	4
1.2. 사용 및 노출(Uses & Exposure)	5
2. 인체 연구(Human Studies)	6
2.1. 사례 연구(Case Reports)	6
2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)	6
3. 독성 연구(Toxicological Studies)	7
3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	7
3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)	7
3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)	8
3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)	9
3.5. 만성 독성 및 발암성(Chronic Toxicology & Cancer Information)	9
3.6. 생식·발생 독성(Reproductive & Developmental Toxicology)	9
3.7. 유전 독성 및 변이원성(Genotoxicity & Mutagenicity)	10
3.8. 그 외 독성 정보(Others)	10
4. 유해성·위험성 분류(Hazard Classification)	12
5. 규제 및 관리(Regulation & Management)	13
6. 결론 및 제언(Conclusion & Discussion)	14
참고문헌(References)	15

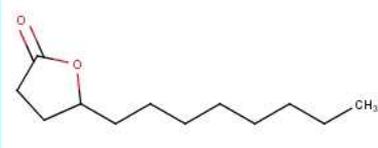
약어(Abbreviations)

ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, 흡수, 분포, 대사, 배설
DNEL	Derived No Effect Level, 작업자 무영향도출수준
LD ₅₀	Lethal Dose for 50 percent kill, 반수치사용량
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level, 무영향용량
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development, 경제협력개발기구
QSAR	Quantitative structure-activity relationship, 정량적 구조-활성 관계
RIFM	Research Institute for Fragrance Materials, 향료소재연구소
TG	Test Guideline, 시험 지침

1. 서론(Introduction)

1.1. 구성(Composition)

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 다음과 같은 물리화학적 특성을 가지고 있다.

구조	
영문 물질명	Dihydro-5-octyl-2(3H)-furanone, γ -Dodecalactone ^a
국문 물질명	디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논, 감마도데살락톤 ^a
IUPAC name	Dihydro-5-octylfuran-2(3H)-one
CAS No	2305-05-7
분자식	C ₁₂ H ₂₂ O ₂
분자량	198.3 ^a
색깔 및 성상	무색에서 연한 노란색의 액체 ^a
끓는점	309 °C @ 101,325 Pa
어는점	4.8 °C @ 101,325 Pa
인화점	148 °C @ 101,325 Pa
자연발화온도	347 °C @ 101,325 Pa
증기압	0.03 kPa @ 37.8 °C ^b
밀도/비중	0.936 @ 20 °C
점도	-
옥탄올-물 분배계수	2.7 @ 20 °C
용해도	60 mg/L @ 20 °C

※ 출처 : ECHA, ^aTox-Info, ^b산업안전보건연구원

1.2. 사용 및 노출(Uses & Exposure)

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 식품첨가제, 향미제로 사용된다(Tox-Info). 향이 나는 양초를 포함한 가정용 방향제나 차량 내부 방향제로 사용될 수 있다(PubChem). 산업적으로 조제 또는 재포장 공정에서 사용되며, 소비자 용도로 향수 및 세척·청소 제품, 공기 관리 제품으로 사용된다(ECHA, 2023; PubChem).

환경부 기존화학물질 사전(변경)신고 정보공개 목록 중 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 내용은 다음과 같다.

KE No.	신고건수	최대 제조·수입 톤수범위	소비자 용도 여부
KE-10726	6	1~10톤	○

* 환경부, 기존화학물질 사전(변경)신고 정보공개(11차)

향료소재연구소(Research Institute for Fragrance Materials, RIFM)에서 향료 성분으로서 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논(γ -Dodecalactone)의 노출농도를 Creme RIFM Aggregate Exposure Model을 사용하여 95번째 백분위수로 계산한 결과, 흡입 노출은 0.00024 mg/kg/day 또는 0.017 mg/day, 전신노출은 0.0015 mg/kg/day 였다. 과일 등의 식품에서 휘발성 화합물로 자연 발생한다(Api et al., 2019).

2. 인체 연구(Human Studies)

2.1. 사례 연구(Case Reports)

해당 자료없음

2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)

해당 자료없음

3. 독성 연구(Toxicological Studies)

3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

QSAR를 이용해 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 독성동태학적 특성을 예측하였다. 유사한 화합물의 약동학에 대한 문헌과 함께 ACD/ADME1 및 DS/ADMET 소프트웨어 패키지²를 각각 활용하였으며, 그 결과는 다음과 같다(ECHA, 2018).

1) 흡수 : 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 소장에서 흡수될 수 있다고 예측되었다. 이 물질의 경구 생체 이용률은 30%보다 낮은 것으로 보인다.

2) 분포 : 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)을 중간 정도로 통과할 수 있을 것으로 보인다. 더욱이, 혈중 혈장 단백질과 90% 이하 정도 결합할 수 있다.

3) 대사 : 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 P-gp(P-glycoprotein)의 억제제나 기질이 아니며, CYP450의 억제제 또한 아닐 것으로 예측되었다. 이 물질은 에스터 가수분해를 통해 4-히드록시도데칸산(4-hydroxydodecanoic acid) 또는 다른 히드록시화 화합물이 될 수 있다.

4) 배설 : 생성된 4-히드록시도데칸산 및 히드록실화 화합물은 수용성이 증가해 소변으로 배설될 것으로 보인다. 4-히드록시도데칸산은 CO₂로 이행되어 호흡기로 배출이 가능하다.

3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)

1) Wistar 랫드 암컷 6마리에게 위관투여법으로 2,000 mg/kg의 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논을 경구 투여했다. 시험결과 사망한 동물은 없었으며, 특별한 독성 영향도 나타나지 않았다. Wistar 랫드에 경구 단회 투여 후 시험 물질의 LD₅₀은 2,000 mg/kg bw보다 큰 것으로 제시되었다(ECHA, 2018).

2) Wistar 랫드 암컷 3마리의 피부에 2,000 mg/kg의 농도로 경피 노출시켰다. 시험결과 사망한 동물은 없었으며, 특별한 독성 영향도 나타나지 않았다. 부검 시 이상소견도 확인되지 않았다. Wistar 랫드에 경피 단회 투여 후 시험물질의 LD₅₀은 2,000 mg/kg bw보다 큰 것으로 제시되었다(ECHA, 2018).

3) 물질의 증기압 및 흡입 가능한 크기의 에어로졸, 입자, 비말에 노출 가능성을 고려하여 흡입독성시험은 불필요한 것으로 판단하였다(ECHA, 2023).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
랫드	경구	No adverse effect observed LD ₅₀ > 2,000 mg/kg bw	ECHA, 2023
랫드	피부	No adverse effect observed LD ₅₀ > 2,000 mg/kg bw	ECHA, 2023

3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)

1) OECD TG 422(생식발생독성 스크리닝 시험과 반복투여 독성시험의 병합)에 따라 Wistar 랫드에게 위관투여법으로 50, 300, 750 mg/kg bw/day 투여하였다. 시험결과 사망한 동물은 없었으며, 특별한 독성 영향도 나타나지 않았다. NOAEL 은 전신독성에 대하여 750 mg/kg으로 제시되었다(ECHA, 2018).

2) 노출평가에 따라 생산 및 사용 시 흡입 및 피부를 통한 인체 노출 가능성이 낮기 때문에 흡입독성시험은 불필요한 것으로 판단하였다(ECHA, 2023).

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
랫드	경구	NOAEL 750 mg/kg	ECHA, 2023

3) Read-across로 γ -caprolactone(CAS No. 695-06-7)에 대한 아급성 시험결과를 평가하였다. Cri:CD(Sprague Dawley) IGS BR 랫드에 γ -caprolactone을 30, 100, 300, 1,000 mg/kg/day 농도로 28일간 경구 노출시킨 결과 최고 용량 수준

까지 부작용이 나타나지 않아 NOAEL은 1,000 mg/kg/day로 제시되었다(ECHA, 2013; Api et al., 2019).

3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)

해당 자료없음

3.5. 만성 독성 및 발암성(Chronic Toxicology & Cancer Information)

해당 자료없음

3.6. 생식·발생 독성(Reproductive & Developmental Toxicology)

1) OECD TG 422(생식발생독성 스크리닝 시험과 반복투여 독성시험의 병합)에 따라 Wistar 랫드 암수 각 용량당 10마리에게 1일 1회 위관투여법으로 50, 300, 750 mg/kg bw/day 투여하였다. 시험결과, 사망이나 혈액학, 임상 지표에 영향은 없었다. 임신기간, 태자의 생존, 항문생식기간거리(anogenital distance, AGD)에 변화는 없었다. 부검에서 확인한 장기에서 육안소견 및 조직병리학적 변화는 없었다. NOAEL은 수컷과 암컷에서 750 mg/kg(아급성)으로 제시되었다(ECHA, 2023).

2) Read-across로 γ -caprolactone(CAS No. 695-06-7)에 대한 OECD TG 414에 따른 발생독성 연구를 평가하였다. CrI:CD(Sprague Dawley) IGS BR 랫드에게 100, 300, 1,000 mg/kg/day의 γ -caprolactone를 위관투여법으로 투여한 결과, 최고 용량 수준까지 시험물질과 관련된 부작용이 나타나지 않아 모체 및 발생독성에 대한 NOAEL은 1,000 mg/kg/day로 제시되었다(ECHA, 2013; Api et al., 2019).

3.7. 유전 독성 및 변이원성(Genotoxicity & Mutagenicity)

1) *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 *E. coli* WP2를 사용하여 복귀돌연변이 시험을 진행했다. 시험결과는 모두 음성이었다(ECHA, 2018).

2) 인체 유래 유전자 발현을 통한 유전독성 스트레스를 평가하는 스크리닝 분석 방법인 BlueScreen assay에서 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 세포독성 및 대사 활성화 상태의 유전독성에서 모두 음성이었다. 대사 활성화가 없는 경우 유전독성은 양성이었으며, 이러한 결과는 세포독성 농도에서 관찰되었다(양성 : 상대 세포밀도 < 80%). BlueScreen assay에서 일부 양성 결과를 보였지만, 반응성이 더 높은 물질을 Read-across 방식으로 평가하여 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 잠재적인 돌연변이원성 및 염색체 이상 유발 효과를 평가하였다. (±) 3-methyl- γ -decalactone(CAS No. 67663-01-8)에 대한 OECD TG 471에 따른 복귀돌연변이 시험 및 OECD TG 473에 따른 염색체이상시험 결과 모두 음성으로 확인되어 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 유전독성을 음성으로 평가하였다 (Api et al., 2019).

3.8. 그 외 독성 정보(Others)

3.8.1. 피부 자극성·부식성

OECD TG 439에 따라 인체 유래 인공피부조직에서 피부 자극성이 검토되었다. 이 물질에 의한 피부조직 생존율은 4.2%로 나타났으며, 이는 피부 자극을 결정하기 위한 역치보다 낮으므로, 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 피부 자극 물질로 제시된다(ECHA, 2018).

3.8.2. 안자극성

OECD TG 437에 따라, 소 각막에 10분간 750 μ l를 투여했다. 사용된 개체 수는 3마리이다. 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 소 눈의 각막에 영향이 없는 것으로 보여지며, 안점막자극지수(In Vitro Irritancy Score, IVIS)는 0.22로 계산되었다(ECHA, 2018).

3.8.3. 기타

1) 면역독성은 OECD TG 442C에 따라 피부 과민성이 DPRA(Direct Peptide Reactivity Assay, 펩타이드 반응성 시험) 방법으로 평가되었다. 리신, 시스티딘 펩타이드 시험에서 평균 펩타이드 소모는 1.03%였다. 그러므로 시험물질은 반응성이 낮으며, 피부 과민성에 대해 음성으로 제시되었다(ECHA, 2018).

2) ECHA의 독성연구에 따른 DNEL 값은 다음과 같다.

노출경로	독성 영향	참고문헌
흡입	일반인구 장기간 DNEL 2.17 mg/m ³ 근로자 장기간 DNEL 8.82 mg/m ³	ECHA, 2023
경피	일반인구 장기간 DNEL 1.25 mg/kg bw/day 근로자 장기간 DNEL 2.5 mg/kg bw/day	
경구	일반인구 장기간 DNEL 1.25 mg/kg bw/day	

3) FAO/WHO 합동 식품첨가물 전문가위원회(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)에서는 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논(γ -Dodecalactone)을 포함한 지방족 락톤 그룹 향미료에 대해 안전성 평가를 수행한 결과 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 안전한 것으로 평가하였다(WHO, 1998).

4) 향료소재연구소(Research Institute for Fragrance Materials, RIFM)에서 향료성분으로서 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논(γ -Dodecalactone)의 안정성을 평가한 결과, 국제향료협회(The International Fragrance Association, IFRA)의 환경기준에 따라 잔류성, 생물농축성, 독성(Persistent, Bioaccumulative, and Toxic, PBT)을 가지지 않는 것으로 밝혀졌으며, 유럽 및 북미의 현재 사용량을 기반으로 한 위험지수는 <1로 평가하였다. Cramer Classification은 Toxtree(v2.6)에서 Class II, OECD QSAR Toolbox(v3.2) Class III로 in silico 분석 결과는 불일치하였으며, Cramer decision tree에 기반한 전문가 판단을 통해 Class I으로 결정하였다. 특히 Creme RIFM Model에 따라 계산된 흡입노출은 0.017 mg/day로, Cramer Class I의 독성학적 역치(Threshold of Toxicological Concern, TTC) 값인 1.4 mg/day보다 82.4배 낮아 현재 사용 수준에서의 노출은 안전한 것으로 간주하였다(Api et al., 2019).

4. 유해성·위험성 분류(Hazard Classification)

<p>유해성·위험성 분류</p>	<p>피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2(2A/2B) 만성 수생환경 유해성 : 구분2</p>
<p>예방조치문구를 포함한 경고표지 항목</p>	<p>- 그림문자</p>  <p>- 신호어 경고</p> <p>- 유해·위험문구 H315 : 피부에 자극을 일으킴 H319 : 눈에 심한 자극을 일으킴 H411 : 장기적인 영향에 의해 수생생물에게 유독함</p> <p>- 예방조치문구</p> <p>· 예방 P264 : 취급 후에는 철저히 씻으시오. P273 : 환경으로 배출하지 마시오. P280 : 보호장갑/보호의/보안경/안면보호구를(을) 착용하십시오.</p> <p>· 대응 P302+P352 : 피부에 묻으면 다량의 물 등으로 씻으시오. P305+P351+P338 : 눈에 묻으면 몇 분간 물로 조심해서 씻으시오. 가능하면 콘택트렌즈를 제거하십시오. 계속 씻으시오. P321 : 처치를 하시오. P332+P313 : 피부 자극이 나타나면 의학적인 조치/조언을 받으시오. P337+P313 : 눈에 자극이 지속되면 의학적인 조치/조언을 받으시오. P362+P364 : 오염된 의류를 벗고 다시 사용 전 세척하십시오. P391 : 누출물을 모으시오.</p> <p>· 저장 자료없음</p> <p>· 폐기 P501 : 폐기물 관련 법령에 따라 내용물/용기를 폐기하십시오.</p>
<p>유해성·위험성 분류 기준에 포함되지 않는 기타 유해성·위험성</p>	<p>자료없음</p>
<p>참고문헌</p>	<p>안전보건공단 화학물질정보</p>

5. 규제 및 관리(Regulation & Management)

국가	기관	내용
한국	고용노동부	해당없음
	환경부	기존화학물질(KE-10726)
미국	OSHA	해당없음
	NIOSH	해당없음
	ACGIH	해당없음
EU	ECHA	해당없음

6. 결론 및 제언(Conclusion & Discussion)

산업안전보건연구원 흡입독성연구센터에서는 산업화학물질의 호흡기 노출에 의한 유해성 규명을 위하여 흡입독성시험을 수행하고 있다. 본 독성정보 조사보고서는 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논에 대한 흡입독성시험의 필요성 및 가능성을 판단하기 위해 조사된 정보로서, 누구나 쉽게 이용할 수 있도록 제공하고자 한다.

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논은 향료 및 방향제 등으로 사용되며, 문헌에 보고된 증기압은 5.48 mmHg(20 °C)로 흡입노출 및 흡입독성시험을 위한 시험물질 발생 가능성이 있을 것으로 예상되었다. 그러나 산업안전보건연구원에서 국내에 유통되는 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 증기압을 직접 측정한 결과, 0.23 mmHg(37.8 °C)로 흡입독성시험의 유의미한 결과 확보를 위한 노출농도 발생이 어려울 것으로 검토되었다(발생가능 농도 : 148 ppm). 또한, ECHA에서 흡입을 통한 인체 노출 가능성이 낮아 흡입독성시험이 불필요한 것으로 판단하고 있는 것이 확인되었다. 이러한 결과들을 종합하여 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논에 대한 흡입독성시험의 필요성은 낮은 것으로 판단하였다.

디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논의 이용 가능한 흡입독성시험 자료는 없으며 추가적인 시험의 필요성도 낮은 것으로 판단되었으나, 본 보고서의 물질 정보, 다른 경로(경구 및 피부 노출 등)의 독성시험, 식품첨가물 및 향료로서의 안전성 평가 결과 등의 독성정보는 디히드로-5-옥틸-2(3H)-푸라논을 취급하는 사업장 및 근로자 또는 안전보건 관계자 등에게 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. 국립환경과학원 화학물질정보시스템(NCIS). Available from:
<https://ncis.nier.go.kr/mttr/mttrDetail.do> [2023.04.26. 인용]
2. 식품의약품안전평가원 독성정보제공시스템(Tox-Info). Available from:
https://www.nifds.go.kr/toxinfo/tcd/info/tcdDetailPop.do?toxicCode=T1630405262997#DivTitle3_1 [2023.04.26. 인용]
3. 안전보건공단 화학물질정보. Available from:
<https://msds.kosha.or.kr/MSDSInfo/kcic/msdsdetail.do> [2023.04.26. 인용]
4. 환경부. 기존화학물질 사전신고 결과 공개('22.8). Available from:
https://me.go.kr/home/web/public_info/read.do?pagerOffset=0&maxPageItems=10&maxIndexPages=10&searchKey=all&searchValue=&menuId=10123&orgCd=&condition.deleteYn=N&publicInfold=1153&menuId=10123 [2022.10.25. 인용]
5. Api, A. M., Belmonte, F., Belsito, D., Biserta, S., Botelho, D., Bruze, M., ... & Tsang, S. (2019). RIFM fragrance ingredient safety assessment, γ -dodecalactone, CAS Registry Number 2305-05-7. Food and Chemical Toxicology, 134(Supp. 1), 110895.
6. European Chemicals Agency(ECHA). (2013). Registration Dossier Nonan-4-olide. Retrieved from <https://echa.europa.eu/en/registration-dossier/-/registered-dossier/5796/1>.
7. European Chemicals Agency(ECHA). Available from:
<https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.017.247> [2023.04.26. 인용]
8. PubChem. Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16821#section=Taxonomy> [2023.04.26. 인용]
9. World Health Organization(WHO). (1998). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additives series, (40).

본 독성정보 조사보고서는 보고서에 표시된 시점에서 조사된
화학물질 정보를 정리한 자료이며,
산업안전보건연구원의 공식견해를 대표하지 않음을 알려드립니다.