

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Piperidin

Nr. 72

Ausgabe 11/2000

1 Stoffname

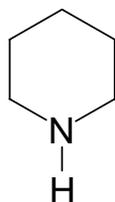
1.1	Gebrauchsname	Piperidin
1.2	IUPAC-Name	Piperidin
1.3	CAS-Nr.	110-89-4
1.4	EINECS-Nr.	203-813-0

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

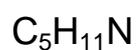
Azacyclohexan
Cyclopentimine
Hexahydropyridin
Hexazane
Pentamethylenimin
Cypentil

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	85,15
4.2	Schmelzpunkt, °C	- 7,0 - 9,0 - 10,5 - 11,03 - 11,5 - 13
4.3	Siedepunkt, °C	106,0 106,2 106,3 106,4 106 - 107
4.4	Dampfdruck, hPa	34 (bei 20 °C) 40 (bei 25 °C) 53 (bei 29,2 °C) 53,2 (bei 29,2 °C) 133 (bei 51 °C) 400 (bei 78,8 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	0,86 0,8606 (bei 20 °C) 0,861 (bei 20 °C) 0,8613 (bei 20 °C) 0,8622 (bei 20 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	in jedem Verhältnis mischbar
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform, Ether löslich in Ethanol und Ethylether unbeschränkt löslich in Methanol, Ethanol, Aceton, Ether, Dimethylformamid, Essigester, aliphatischen und aromatischen Lösemitteln mischbar mit Ethylalkohol, löslich in Ethylether und Aceton löslich in vielen organischen Lösemitteln
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	12,6 (bei 100 g/l, 20 °C)

4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 3,48 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,29 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)
------	-------------------	--

5 Herstellung und Verwendung

5.1 Herstellung

Durch Hydrierung von Pyridin, durch katalytische Reaktion von 1,5-Pentandiol mit Ammoniak bei 225 bis 260 °C und 200 hPa. Durch elektrochemische Reduktion von Pyridin.

5.2 Verwendung

Als Zwischenprodukt für die Synthese von Pharmazeutika, als Härter für Epoxidharze, als Beschleuniger in der Gummiherstellung, als Öl- und Kraftstoffzusatz und als Laborchemikalie.

Piperidin kommt in der Natur in kleinen Konzentrationen verbreitet vor. Es ist natürlicher Bestandteil von Pflanzen (z. B. des schwarzen Pfeffers und der Tabakpflanze) und wesentliches Strukturelement verschiedener pharmakologisch wirksamer Naturstoffe, wie Coniin (2-Propylpiperidin) und Nikotin.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Piperidin wird sowohl über die Haut und die Atemwege als auch aus dem Magen-Darm-Trakt vom Körper gut aufgenommen. Der Stoff kommt in der Natur in kleinen Konzentrationen weit verbreitet vor. Er ist Inhaltsstoff von Pflanzen und wird in verschiedenen Organen von Nichtsäugern und Säugern nachgewiesen. Säugetiere synthetisieren im Körper Piperidin, wahrscheinlich aus der Aminosäure Lysin. Piperidin wird vermutlich zum größten Teil unverändert aus dem Organismus ausgeschieden. Säugetiere und auch der Mensch scheiden Piperidin unter physiologischen Bedingungen in Mengen von mehreren mg/l im Urin aus. Ein oxidativer Abbau des Piperidins ist in vitro in Untersuchungen an Rattenlebermikrosomen nachgewiesen worden. Da aber keine quantitativen Daten vorliegen, kann die Bedeutung dieses Abbauweges nicht abgeschätzt werden. Auch zur Kinetik der

Aufnahme und Ausscheidung des Piperidins liegen keine quantitativen Daten vor.

Die Daten zur akuten Toxizität von Piperidin zeigen - mit Ausnahmen - eine recht gute Übereinstimmung und weisen darauf hin, dass Piperidin als exogener Stoff nach Zufuhr über verschiedene Expositionswege gesundheits-schädliche Eigenschaften besitzt. Die am häufigsten bestimmte LD₅₀ oral an der Ratte liegt gut übereinstimmend bei etwa 400 mg/kg Körpergewicht. Nach tabellarisch publizierten und somit nicht bewertbaren Angaben sollen Mäuse und Kaninchen wesentlich empfindlicher gegen Piperidin sein. Zur dermalen akuten Toxizität liegt nur eine Untersuchung am Kaninchen vor mit einer LD₅₀ von 276 mg/kg Körpergewicht, die zeigt, dass der Stoff auch nach dermalen Applikation vergleichbar wie oral - hier eher stärker - wirksam wird. Die akute Toxizität nach Inhalation ist an Maus und Ratte geprüft worden und zeigt eine Übereinstimmung der Größenordnung. Die LC₅₀ liegt bei 6000 mg/m³ über 2 Stunden (Maus) bzw. bei 4800 bis 13920 mg/m³ über 4 Stunden (Ratte). Bei der intraperitonealen Applikation von Piperidin an Mäuse und Ratten liegt die LD₅₀ bei < 50 mg/kg Körpergewicht. Die Symptomatik bei der akuten Vergiftung durch Piperidin ist wenig stoffspezifisch. Bei der oralen Verabreichung stehen gastrointestinale Blutungen und Nekrosen, ausgelöst durch die stark reizenden und ätzenden Eigenschaften des Stoffes, im Vordergrund.

Bei der wiederholten Zufuhr von Piperidin an Ratten über das Trinkwasser (90 mg/kg Körpergewicht/Tag über 2 Wochen an 5 Tagen/Woche) sind neben einem deutlichen Körpergewichtsverlust Lebernekrosen und Nierenschäden beobachtet worden. In einer 4-Wochen-Studie zur Inhalationstoxizität gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412 von Piperidin an Ratten (6-stündige Ganzkörperbehandlung an 5 Tagen/Woche) ist es bis zu einer Konzentration von 70 mg/m³ zu keinen substanzbedingten Abweichungen von den Werten der Kontrolltiere gekommen. Bei einer Konzentration von 348 mg/m³ ist ein schwacher Anstieg der relativen Lebergewichte und eine Tendenz zur Verlangsamung der Körpergewichtsentwicklung beobachtet worden. Im Rahmen dieser Studie durchgeführte, umfassende funktionelle und neurohistopathologische Untersuchungen zur Neurotoxizität haben keinerlei Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung ergeben.

Piperidin wirkt auf Haut und Auge von Kaninchen ätzend.

Bei einer mit veralteten Methoden durchgeführten und nur bedingt bewertbaren Studie mit Ganzkörperinhalationsbehandlung von Ratten und Kaninchen über 4 Monate (4 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche) sind bei einer Konzentration von 10 mg Piperidin/m³ Störungen der Leber- und der Nierenfunktion sowie der Spermatogenese und Veränderungen des Blutbildes beschrieben worden.

Die zum gentoxischen Potenzial von Piperidin vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind fast durchgehend negativ. Es kann davon ausgegangen werden, dass Piperidin keine gentoxische Wirkung besitzt. Einem singulären positiven Ergebnis im Salmonella/Mikrosomen-Test, das nur in einem der zwei untersuchten Stämme erhoben worden ist, stehen drei Prüfungen mit eindeutig negativem Ergebnis in diesem Testsystem gegenüber. Keine Relevanz für die Beurteilung des gentoxischen Potenzials von Piperidin hat auch der an Maus-Lymphoma-Zellen im sehr hohen Konzentrationsbereich bei einer Zelltodesrate von 76 und 96 % ohne metabolische Aktivierung erhobene positive Befund hinsichtlich der Induktion von Genmutationen. Mit metabolischer Aktivierung haben die Autoren keinen positiven Effekt gefunden. Auch in in vivo-/in vitro-Testen (Host Mediated Assay) an der Maus und Salmonella typhimurium hat sich kein Hinweis auf eine genmutagene Wirkung von Piperidin ergeben. Die DNA-schädigende Wirkung von Piperidin ist in vitro im DNA-Repair-Test an Escherichia coli polA⁻ und K12-Stämmen, in Testen hinsichtlich der Induktion von DNA-Strangbrüchen an primären Rattenhepatozyten und Maus-Lymphoma-Zellen, im Host Mediated Assay an der Maus und Escherichia coli K12-Stämmen sowie in vivo an der Ratte mit Untersuchungen hinsichtlich der Induktion von DNA-Strangbrüchen in Leukozyten, Ösophagus-Zellen und Leberzellen untersucht worden. Mit Ausnahme eines positiven Einzelbefundes in der obersten mit metabolischer Aktivierung an Maus-Lymphoma-Zellen geprüften Konzentration waren sämtliche zur DNA-schädigenden Wirkung von Piperidin erhobenen Befunde negativ. Im in vivo-Mikrokerntest an der Maus sind nach einmaliger oraler Applikation von bis zu 400 mg Piperidin/kg Körpergewicht (maximal tolerierte Dosis) keine Chromosomenschäden festgestellt worden.

In mehreren Studien an Ratten und Mäusen sind beim Einsatz von reinem Piperidin keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung gefunden worden, so an A/He-Mäusen, die in 6½ Wochen 19-mal 50 mg Piperidin/kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert erhalten haben (18 Wochen Nachbeob-

achtung), oder an Sprague-Dawley-Ratten, die in einer Studie 75 Wochen lang und in einer weiteren Studie 50 Wochen lang Piperidin mit dem Trinkwasser erhalten haben (0,1 bzw. 0,09 % Piperidin im Wasser). Obwohl es nach diesen negativen Befunden zur kanzerogenen Wirkung von Piperidin und den oben dargestellten, überwiegend negativen Befunden zur Genotoxizität unwahrscheinlich erscheint, dass es selbst als Molekül Krebs im Körper auslösen kann, so ist doch die Hypothese nicht von der Hand zu weisen, dass Piperidin indirekt durch Umsetzung mit im Körper vorhandenem Nitrit oder Nitrat zu dem nachweislich kanzerogenen N-Nitrosopiperidin eine Krebs erzeugende Wirkung entfalten könnte. Die vorliegenden Befunde sind hier widersprüchlich. Bei den Ratten hat auch die zusätzliche Zugabe von 0,2 % Natriumnitrit zum Trinkwasser zu keiner Veränderung der Überlebensrate oder der Tumorfrequenz gegenüber den Kontrollen geführt. Auf der anderen Seite ist die Bildung von N-Nitrosopiperidin aus Natriumnitrit und Piperidin im Magen und im Dünndarm der Ratte in situ und im isolierten Magensaft der Ratte in vitro nachgewiesen worden. Auch in der Rattenblase wird aus Natriumnitrit und Piperidin die Nitroso-Verbindung gebildet. In einer Untersuchung an ddY-Mäusen ist es gelungen, auch den Nachweis zu führen, dass die gleichzeitige Gabe von Nitrit und Piperidin zu einer deutlichen Erhöhung der Blasentumorrate führt, wenn Piperidin-Hydrochlorid in Pellets mit Cholesterin chirurgisch in die Blase der Tiere gebracht und diesen Natriumnitrit im Trinkwasser (0,1-prozentig) über 40 Wochen verabreicht worden ist. Die niedrige Rate an Blasentumoren in der Kontrolle ist im Fall der Belastung der Tiere mit Piperidin allein nicht signifikant erhöht gewesen (von 10 auf 13,5 %). Bei gleichzeitiger Gabe von Natriumnitrit ist sie auf 52,3 % gestiegen. Ist zusätzlich noch Ascorbinsäure verabreicht worden, so hat sich die Blasentumorrate auf 20 % reduziert, da Ascorbinsäure die Bildung der Nitroso-Verbindung stark vermindert. Zusammengefasst zeigen die Befunde, dass mit einer direkten kanzerogenen Wirkung des Piperidins kaum gerechnet, aber eine indirekte Wirkung über die Bildung von N-Nitrosopiperidin nicht ausgeschlossen werden kann. Das Ausmaß dieser Wirkung hängt von den Konzentrationen an Piperidin und Nitrit ab, die im Körper zusammentreffen. Quantitative Erkenntnisse liegen dazu nicht vor.

Eine teratogene Wirkung des Piperidins ist bei zwei Studien an Ratten und einer orientierenden Studie an Kühen nicht nachgewiesen worden. In einer der Rattenstudien ist bei der täglichen Inhalation von 100 mg Piperidin/m³ ab dem 4. Trächtigkeitstag eine Verminderung der Zahl der Gelbkörper, der

Implantationsstellen und eine Reduzierung der Fetenzahl aufgetreten. Außerdem sind die Fetengewichte um 25 % reduziert gewesen, wenn die Muttertiere während der ganzen Trächtigkeit behandelt worden sind. Diese Effekte können der maternalen Toxizität des Piperidins zugeschrieben werden. Bei der zweiten Inhalationsstudie an Ratten, bei der vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit täglich 6 Stunden mit Piperidin in Konzentrationen von 5, 20 und 80 ppm (entsprechend 17,4, 69,6 und 416,4 mg/m³) behandelt worden ist, sind diese Effekte auch bei einer Konzentration von 416 mg Piperidin/m³ nicht aufgetreten. Eine Einwirkung des Piperidins auf die embryofetale Entwicklung ist nicht nachgewiesen worden (fetaler no observed effect level (NOEL) von 80 ppm bei einem maternalen NOEL von 5 ppm). Das gleiche gilt für eine Untersuchung an 2 trächtigen Herford-Kühen, die vom Tag 45 bis 75 der Trächtigkeit täglich 8 g Piperidin/Tier oral in einer Kapsel verabreicht erhalten haben. Die beiden gesund geborenen Kälber sind frei von Anzeichen einer Missbildung gewesen. Ein schwacher Hinweis auf eine mögliche Fertilitätsstörung durch Piperidin stammt aus einer nur schwer zu bewertenden Studie zur Inhalationstoxizität an Ratten und Kaninchen über 4 Monate. Die verabreichte Konzentration von 10 mg/m³ hat bei beiden Spezies zu Störungen der Spermatogenese und der Menge an normalen Spermien geführt, während 2 mg/m³ diese Effekte nicht verursacht haben. Letzterer Effekt ist innerhalb eines Monats nicht reversibel gewesen.

Die neurotoxische Wirkung von Piperidin ist in einer 28-Tage-Inhalationsstudie an Ratten entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 412 durch Beobachtung einer Batterie von insgesamt 32 sensorischen und motorischen Funktionsparametern und neurohistopathologischer Befundung nach Perfusionsexzision in Anwendung der entsprechenden EPA-Richtlinien umfassend untersucht worden. Konzentrationen bis zu 100 ppm (348 mg/m³) haben keinerlei Einfluss gezeigt.

Außer einer Untersuchung zur Wirkung von Piperidin auf die Zilienaktivität der Trachea von Hühnerembryonen, die negativ verlaufen ist, beziehen sich die anderen in der Literatur beschriebenen Effekte des Piperidins auf seine seit langem bekannte pharmakologische Aktivität. Das in seiner chemischen Struktur dem Coniin und Nikotin nahe verwandte Piperidin kann sowohl periphere als auch zentrale Wirkungen entfalten. Peripher stehen Blutdruckerhöhung, Steigerung der Atmung und Muskelkontraktion im Vordergrund. Als zentrale Wirkungen werden Verlängerung der Schlafzeit

nach Anästhesie, Herabsetzung des Fluchtverhaltens, Hemmung der Aggressivität und zerebrale synaptische Stimulation angegeben.

Publizierte Erfahrungen mit Piperidin am Menschen sind nur sehr spärlich vorhanden. Es wird von einem Transportunfall berichtet, bei dem der nur kurzfristige Kontakt der Haut mit flüssigem Piperidin zu schweren Verätzungen führte. Bei 4 klinischen Fällen einer allergischen Kontaktdermatitis durch das Tragen von Gummihandschuhen ist bei 2 Patienten im Patch-Test eine Überempfindlichkeit gegen Piperidin nachgewiesen worden, das als Inhaltsstoff im Material der Gummihandschuhe analysiert worden ist. Bei Arbeitern, die betrieblichen Umgang mit Piperidin gehabt haben, sind im Zeitraum von 1989 bis 1998 keine Fälle von Hautsensibilisierung beobachtet worden. Das gleiche gilt für 448 Patienten ohne berufsbedingte Exposition, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 1998 keine allergenen Reaktionen bei Testung mit Piperidin beobachtet wurden. In einer Studie an freiwilligen Probanden, die 100 mg Piperidin in physiologischer Kochsalzlösung über die ersten 30 Minuten des einsetzenden Schlafes intravenös infundiert erhalten haben, ist festgestellt worden, dass Piperidin keinen Einfluss auf die Standardschlafcharakteristika hat. Die schlafbegleitende Ausschüttung an Wachstumshormon ist durch Piperidin gesteigert worden. Ebenfalls an freiwilligen Probanden ist eine Reizschwelle bei der Einatmung von Piperidin-Dämpfen bei einer Konzentration von 90 mg/m³ ermittelt worden.

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) und Beachtung der ätzenden 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