

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Imidazol

Nr. 203

Ausgabe 03/06

1 Stoffname

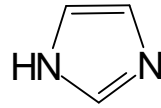
1.1	Gebrauchsname	Imidazol
1.2	IUPAC-Name	1H-Imidazol
1.3	CAS-Nr.	288-32-4
1.4	EINECS-Nr.	206-019-2

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

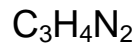
1,3-Diaza-2,4-cyclopentadiene
1,3-Diazole
N,N'-1,2-Ethendiylmethanimidamid
N,N'-1,2-Ethenediyl-methanimidamide
Formamidine, N,N'-vinylene
Glyoxalin
Glyoxaline
Imidazole
1H-Imidazole
Imutex
Methanimidamide, N,N'-1,2-ethenediyl-
Miazole
Pyrro(b)monazole
N,N'-Vinyleneformamidin

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel



3.2 Summenformel



4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	68,08
4.2	Schmelzpunkt, °C	88 - 90 90 - 91 90,5
4.3	Siedepunkt, °C	ca. 136 (bei 13 hPa) 256 257 268
4.4	Dampfdruck, hPa	0,003 (bei 20 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,0303 (bei 101 °C) 1,0257 (bei 110 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	633 g/l (bei 20 °C) 241 g/100 g (bei 20 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	in Alkohol, Chloroform, Ether und Pyridin gut, in Benzol wenig löslich
4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$: -1,319 (berechnet) Verteilungskoeffizient $\log P_{ow}$: -0,02 (gemessen)
4.9	pH-Wert	10,5 (bei 67 g/l H ₂ O, 20 °C)
4.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 2,83 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,35 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Aus Glyoxal, Formaldehyd und Ammoniak im geschlossenen System bei einem Druck von 1 bar und einer Temperatur von ca. 100 °C.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Zwischenprodukt zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln, Fotochemikalien, Farben, Ionenaustauschern, Pharmazeutika, 1-Vinylimidazol und Cyanethylimidazol sowie als Katalysator bzw. Härter z. B. von Polyurethanschäumen und Epoxidharzen und nucleophiler Katalysator für Silylierungen und Acylierungen.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Imidazol wird nach einmaliger oraler Verabreichung von Mensch und Ratte unterschiedlich schnell eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt für den Menschen ca. zwischen 1,7 und 3 Stunden, während sie für die Ratte offenbar länger ist. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach intravenöser Applikation von [2-¹⁴C]-Imidazol sind von der Ratte mit dem Urin 14,0 ± 2 % der Radioaktivität als unverändertes Imidazol, 38,7 ± 0,7 % als Hydantoin, 31,0 ± 1,2 als Hydantoinensäure und 4,0 ± 0,4 % als nicht in ihrer Struktur aufgeklärte weitere Metaboliten ausgeschieden worden. 24 Stunden nach der Applikation ist die Restaktivität im Körper überwiegend in der Leber und den Nieren lokalisiert gewesen.

Imidazol ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Aufnahme gesundheitsschädlich (LD₅₀ Ratte oral zwischen 220 und ca. 970 mg/kg Körpergewicht). Im akuten bzw. subakuten Versuch werden bei verschiedenen Zufuhrwegen an Vergiftungssymptomen Speichelfluss, Opisthotonus, verringerte Futteraufnahme, erhöhter arterieller Blutdruck, Vasodilatation, Gleichgewichtsstörungen, Apathie, beschleunig-

te Atmung, Dyskinesie, verringerte Motilität, Beeinflussung der Enzymaktivität in der Leber, tonisch-klonische Krämpfe, Tremor und Seitenlage beschrieben.

Die Verabreichung von 62,5, 125, 250 oder 500 mg Imidazol/kg Körpergewicht/Tag per Magensonde an Ratten über 28 Tage hat bei den weiblichen Tieren ab 125 mg/kg Körpergewicht zu einem verminderten Hämoglobingehalt und ab 250 mg/kg Körpergewicht zu einem verminderten Hämatokrit- und Erythrozytengehalt des Blutes geführt, während dies bei den männlichen Tieren erst ab der obersten Dosierung von 500 mg Imidazol/kg Körpergewicht beobachtet worden ist. Ab 250 mg/kg Körpergewicht ist weiterhin starker Speichelfluss (ab 500 mg/kg mit Blutbeimengungen nach dem 15. Versuchstag), unruhiges Verhalten, Hypothermie der Extremitäten und gestäubtes Fell festgestellt worden. Bei der makroskopischen Untersuchung hat sich ab 125 mg/kg Körpergewicht bei den meisten männlichen und ab 500 mg/kg bei den meisten weiblichen Tieren eine Hepatomegalie gezeigt, die kein histopathologisches Korrelat fand. Effekte an der Niere (ab 125 mg/kg Körpergewicht erhöhte Nierengewichte und rasterartige Zeichnung der Nierenoberfläche; ab 500 mg/kg Körpergewicht erhöhte Kreatinin- und Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Werte) sind nur bei den männlichen Tieren aufgetreten und dürften als speziesspezifische Veränderungen der männlichen Ratten angesehen werden, für die keine Relevanz für den Menschen besteht. Der no observed adverse effect level (NOAEL) hat in dieser 28-Tage-Studie oral an der Ratte bei 62,5 mg/kg Körpergewicht gelegen.

In einer 90-Tage-Studie ist Imidazol Wistar-Ratten in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 20, 60 oder 180 mg/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde verabreicht worden. Die klinische Befundung, Augenuntersuchungen, klinisch-chemischen/hämatologischen Untersuchungen, Organgewichtsbestimmung sowie die makro- und mikropathologischen Untersuchungen sind gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 408 durchgeführt worden. Zusätzlich sind das Verhalten (FOB - Functional Observational Battery) und die motorische Aktivität geprüft worden. Bei weiblichen Tieren sind außerdem der Östruszyklus und bei männlichen Ratten die Spermienzahl in Hoden und Nebenhoden sowie deren Beweglichkeit und Morphologie untersucht worden. Es sind keine substanzbedingten Todesfälle und keine Abweichungen von Körpergewicht, Körpergewichtsentwicklung, Futterverbrauch und Futtereffi-

zienz im Vergleich zur Kontrolle beobachtet worden. Das gilt auch für die Untersuchungen der Augen, des Verhaltens (FOB), der motorischen Aktivität, des Östruszyklus und der Spermien. Lediglich in der obersten Dosisgruppe von 180 mg/kg Körpergewicht/Tag sind substanzbedingte, statistisch signifikante Befunde erhoben worden, die die Niere und die Leber als Zielorgan identifiziert haben. Klinisch-chemisch ist im Serum eine Erniedrigung von Chlorid und Globulin bei beiden Geschlechtern gemessen worden. Bei der Harnanalyse ist die Zahl der Übergangsepithelien im Harnsediment bei beiden Geschlechtern erhöht gewesen. Die relativen Lebergewichte sind bei männlichen Tieren um 7,5 %, bei weiblichen Tieren um 2,5 % erhöht gewesen. Als histopathologisches Korrelat ist eine minimale bis leichte zentrilobuläre Hypertrophie bei 9/10 männlichen und 2/10 weiblichen Tieren der obersten Dosierung befundet worden. Bei männlichen Ratten ist das Nierengewicht um 9,1 % erhöht gewesen. Histopathologisch ist in der höchsten Dosisgruppe bei allen männlichen Tieren eine leichte bis mäßige diffuse Akkumulation von α 2u-Mikroglobulin beobachtet worden, die auch spezifisch mittels Antikörpernachweis bestätigt worden ist. Der NOAEL beträgt 60 mg/kg Körpergewicht/Tag und ist somit mit der 28-Tage-Studie an Ratten bei gleichem Zufuhrweg vergleichbar.

Imidazol wirkt beim Kaninchen an der Haut und am Auge stark reizend bis ätzend. Auch in in vitro-Testen zur schleimhautreizenden Wirkung ist Imidazol überwiegend als stark reizend bewertet worden.

Imidazol erweist sich in Untersuchungen zur Erfassung von Mutationen in Salmonella/Mikrosomen-Testen mit und ohne metabolische Aktivierung als nicht mutagen. Auch im UDS-Test an Rattenhepatozyten, im Fluktuationstest an *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* und *Citrobacter freundii* sowie im Spot-Test an *Bacillus subtilis* sind keine mutagenen Effekte beobachtet worden. Ein Mikrokerntest mit oraler Applikation an Mäuse ist ebenfalls negativ, sodass Imidazol sowohl in vitro als auch in vivo nicht genotoxisch gewirkt hat.

Im Methylnitrosoharnstoff-induzierten Mammakarzinommodell der weiblichen Sprague-Dawley-Ratte hat Imidazol, 70 mg/kg Körpergewicht/Tag ab dem 7. Tag des Versuches bis zum Ende der Studie am 187. Tag mit dem Futter verabreicht, nicht zu dem erwarteten protektiven Effekt geführt. Abhängig vom Fettgehalt der Diäten (3 oder 20 %) hat Imidazol einen leichten tumorerhöhenden Effekt ausgeübt, der signifikant war, wenn Imidazol zu-

sammen mit der Diät verabreicht wurde, deren Fettgehalt 20 % betrug. Die Aussagekraft der Studie ist allerdings begrenzt, da keine Kontrollgruppe mitgeführt wurde, der eine Standarddiät (mit ca. 12 % Fettgehalt) verabreicht wurde. Im Mäusefibroblasten-Transformationstest hat Imidazol keine malignen Transformationen verursacht.

In einer Untersuchung auf fruchtschädigende Wirkung, die der OECD-Richtlinie Nr. 414 entspricht, ist Imidazol vom Tag 6 bis 19 der Trächtigkeit in Dosierungen von 0 (Kontrolle), 20, 60 oder 180 mg/kg Körpergewicht/Tag mit der Schlundsonde an Wistar-Ratten verabreicht worden. Bei den Muttertieren sind in der obersten Dosierung von 180 mg/kg Körpergewicht die folgenden sowohl statistisch als auch biologisch signifikanten Befunde erhoben worden. Bei 6/25 Ratten ist zwischen Tag 15 und 19 der Trächtigkeit vorübergehender Speichelfluss kurz nach der Sondierung über etwa 15 Minuten aufgetreten. Dieser ist vermutlich auf den Geschmack und die Reizwirkung auf den oberen Verdauungstrakt zurückzuführen. Der Futtermittelverzehr ist zu Beginn der Dosierung (Tag 6 bis 8) reduziert gewesen. Zu diesem Zeitpunkt war auch der Körpergewichtszuwachs beeinträchtigt. Dessen spätere Verminderung (Tag 17 bis 20) muss auch unter dem Aspekt erniedrigter Fetengewichte und erhöhter Resorptionen bei dieser Dosierung bewertet werden. Sowohl das Körpergewicht als auch das korrigierte Körpergewicht ist in allen Dosisgruppen mit der Kontrolle vergleichbar gewesen. Ein Muttertier hat eine Vaginalblutung am Tag 20 der Trächtigkeit aufgewiesen. Als signifikante Veränderungen bei der Sektion sind ein erniedrigtes Uterusgewicht und ein erhöhter Postimplantationsverlust infolge der Spätresorptionen beobachtet worden. Bei 3 Muttertieren sind eine komplette Resorption am Ende der Behandlungsperiode und keine lebenden Feten festgestellt worden. Die Zahl der lebenden Feten/Wurf ist reduziert gewesen. Das Plazentengewicht ist erhöht, das der Feten dagegen erniedrigt gewesen. Außerdem ist die Zahl der externen Missbildungen (Anasarka und Gaumenspalten) erhöht gewesen. Bei der Untersuchung der inneren Organe sind eine missgebildete Niere sowie als Variation erweiterte Nierenbecken und erweiterte Ureter festgestellt worden. Auch ist die Anzahl an skelettalen Missbildungen (verkürzte Scapula, gebogener Radius und Ulna, geteiltes bzw. fehlpositioniertes Brustbein) und der skelettalen Variationen (vorwiegend verzögerte Ossifikation) erhöht gewesen. Der no observed adverse effect level (NOAEL) hat sowohl für Muttertiere als auch bezüglich Embryo-/Fetotoxizität bei 60 mg/kg Körpergewicht/Tag

gelegen, wobei die beobachteten Missbildungen sich nicht durch die Toxizität von Imidazol auf die Muttertiere erklären lassen. In einer früheren orientierenden Studie haben sich bei der Ratte nach einmaliger oraler Verabreichung von 240 mg Imidazol/kg Körpergewicht am 12. oder 13. Trächtigkeitstag keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben. In einer in vitro-Studie sind bei Ratten- und bei Mäuseembryonen nach Inkubation in einem mit Imidazol angereichertem Kulturmedium Missbildungen festgestellt worden. Allerdings wird die Aussagekraft der Studie durch die geringe Anzahl der eingesetzten Embryonen (6 bis 10 pro Konzentration), von denen in den einzelnen Konzentrationen auch noch 20 bis 83,3 % verendet, stark eingeschränkt. In einer nur als orientierend zu bewertenden Studie sind bei männlichen Ratten nach Injektion (keine weiteren Angaben) von \geq ca. 20 mg Imidazol/kg Körpergewicht Testosteron und luteinisierendes Hormon reduziert gewesen, woraufhin die Autoren vermutet haben, dass Imidazol möglicherweise die männliche Fertilität beeinträchtigen könnte. In einer oralen 90-Tage-Studie an Wistar-Ratten sind aber keine histopathologischen Veränderungen an männlichen und weiblichen Geschlechtsorganen festgestellt worden. Dabei haben die Dosierungen 20 bis 180 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen. Auch sind keine Veränderungen an den Spermien (Zahl im Hoden/Nebenhoden, deren Beweglichkeit sowie morphologische Veränderungen) und im Östruszyklus beobachtet worden.

In einer 90-Tage-Studie an Wistar-Ratten mit Dosierungen von maximal 180 mg/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde sind keine substanzbedingten Verhaltensänderungen im Rahmen der Untersuchungen der Functional Observational Battery (FOB) bzw. der motorischen Aktivität beobachtet worden. Zudem sind bei der histopathologischen Untersuchung des Gehirns, des Rückenmarks sowie des peripheren Nervensystems keine substanzbedingten Befunde erhoben worden. Auf Gehirnzellen von Rattenfeten hat Imidazol in vitro keinen degenerativen Effekt ausgeübt.

Imidazol besitzt beim Tier eine analgetische, antiphlogistische, leicht antipyretische und vasodilatatorische Wirkung. Außerdem hemmt Imidazol die Thrombozytenaggregation über den Mechanismus der Hemmung von Thromboxan-Synthetasen, Prostaglandinen, Leukotrienen und Thrombin. In Rattenhepatozyten verursacht Imidazol in stark Kalzium-haltigem Medium eine erhöhte hepatozelluläre mitotische Aktivität, in menschlichen epidermalen Keratinozytenkulturen den gegenteiligen Effekt. Ex vivo bewirkt

Imidazol eine Kontraktion der glatten Muskulatur der isolierten Meerschweinchentrachea bzw. des Meerschweinchen- und Kaninchendarms, der Rattenpfortader und des Ratten- und Meerschweinchenuterus. Imidazol wirkt enzyminduzierend an Rattenlebermikrosomen in vitro und in vivo und vermag die Entwicklung der bakteriellen Darmflora im Dünndarmefluat der Ratte zu hemmen und damit die Inaktivierung von Pankreasenzymen zu verzögern. Durch den enzyminduzierenden Effekt von Imidazol in der Leber kann es in vivo offenbar zu einem erhöhten Abbau von Geschlechtshormonen kommen.

Nach intramuskulärer oder intravenöser Applikation von 100 bis 250 mg Imidazol an Wöchnerinnen ist keine Wirkung auf den puerperalen Uterus beobachtet worden. Bei 29 mit der Produktion von Imidazol beschäftigten Personen sind innerhalb von 6½ Jahren 3 Fälle von Hautreizungen nach Verspritzen von Imidazol auf die Haut bei Probenahmen, Produktwechseln oder Abfüllvorgängen aufgetreten. Sensibilisierungen oder andere durch Imidazol verursachte Erkrankungen sind nicht beobachtet worden. Nach Mitteilung des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken sind keine Fälle von Hautsensibilisierungen durch Imidazol in den dermatologischen Kliniken bekannt geworden.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Imidazol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2005 auf Anregung der BG Chemie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes aufgeführt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4) unter Beachtung der stark reizenden bis 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: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen