

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

Di-2-ethyl- hexylamin

Nr. 166

CAS-Nr. 106-20-7



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

Di-2-ethylhexylamin

Di-2-ethylhexylamine

Di-2-ethylhexylamin gehört zur Substanzklasse der Amine und kann daher möglicherweise im Körper mit dort vorhandenem Nitrit oder Nitrat zu Nitrosaminen umgesetzt werden. Für verschiedene Nitrosamine ist eine krebserzeugende Wirkung nachgewiesen worden.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Di-2-ethylhexylamin erweist sich nach einmaliger oraler Gabe an Ratten sowie nach einmaliger dermaler Gabe an Kaninchen als gesundheitsschädlich (LD₅₀ Ratte oral ca. 1000 bzw. 1640 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Kaninchen dermal 958 mg/kg Körpergewicht) und nach einmaliger inhalativer Exposition bei Ratten als giftig (LC₅₀ Ratte, 4 Stunden 910 mg/m³, geprüft als Aerosol). Im Inhalations-Risiko-Test haben alle eingesetzten Ratten die einmal 8stündige Exposition gegenüber Di-2-ethylhexylamin überlebt. Die LD₅₀ nach intraperitonealer Applikation beträgt bei der Maus ca. 50 mg/kg Körpergewicht. An klinischen Symptomen werden nach oraler Applikation Dyspnoe, Apathie und Diarrhoe, nach Inhalation in erster Linie lokale Reizungen der Atemwege und der Augen und nach intraperitonealer Gabe Dyspnoe, Taumeln, Tremor und Krämpfe beobachtet. Im Alarie-Test zeigt Di-2-ethylhexylamin bei Mäusen hauptsächlich eine pulmonale Reizwirkung. Die RD₅₀ (Konzentration, die die Atemfrequenz um 50 % herabsetzt) fällt über die Expositionsperiode von 45 Minuten ständig und erreicht im letzten Drittel der Expositionsperiode einen Wert von ca. 44 mg/m³.

An der Kaninchenhaut wirkt Di-2-ethylhexylamin stark reizend bis ätzend und am Kaninchenauge stark reizend.

Di-2-ethylhexylamin ist im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 100, TA 1535, TA 97 und TA 98 mit und ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen.

Bei Produktion und Umgang mit Di-2-ethylhexylamin sind bisher keine Fälle von Hautsensibilisierung beim Menschen beobachtet worden.

Di-2-ethylhexylamine belongs to the class of compounds of the amines and may therefore possibly react with the nitrite or nitrate present in the body to form nitrosamines. A number of different nitrosamines are known and confirmed carcinogens.

Summary and assessment

Di-2-ethylhexylamine is harmful on single oral administration in rats as well as on single dermal application in rabbits (LD_{50} rat oral approx. 1000 and 1640 mg/kg body weight, depending on the source of information; LD_{50} rabbit dermal 958 mg/kg body weight) and following a single inhalative exposure it is toxic in rats (LC_{50} rat, 4 hours 910 mg/m³, tested as an aerosol). In the inhalation hazard test all rats subjected to a single 8-hour exposure to di-2-ethylhexylamine survived. Following intraperitoneal administration in the mouse the LD_{50} is approx. 50 mg/kg body weight. Clinical symptoms observed following oral administration include dyspnoea, apathy and diarrhoea, whereas inhalation mainly leads to local irritation of the respiratory tract and the eyes, and intraperitoneal administration causes dyspnoea, reeling, tremor and convulsions. In the Alarie test in mice di-2-ethylhexylamine mainly causes pulmonary irritation. The RD_{50} (concentration at which the respiratory rate is reduced by 50%) drops steadily over the exposure period of 45 minutes, reaching a value of approx. 44 mg/m³ in the last third of the exposure period.

Di-2-ethylhexylamine has a severely irritating to corrosive effect on the skin of rabbits and it is a strong irritant to the rabbit eye.

In the Salmonella/microsome assay, di-2-ethylhexylamine is not mutagenic in Salmonella typhimurium strains TA 100, TA 1535, TA 97 and TA 98, with and without metabolic activation.

In the production and handling of di-2-ethylhexylamine no cases of skin sensitisation have been observed in humans.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Di-2-ethylhexylamin
2.2	IUPAC-Name	Di-(2-ethylhexyl)amin
2.3	CAS-Nr.	106-20-7
2.4	EINECS-Nr.	203-372-4

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Bis-2-ethylhexylamin
Bis(2-ethylhexyl)-amin
2,2'-Diethyldihexylamin
2,2'-Diethyldihexylamine
Di-2-ethylhexylamine
Dihexylamine, 2,2'-diethyl- (6CI, 7CI, 8CI)
Diisooktylamin
2-Ethyl-N-(2-ethylhexyl)-1-hexanamin
2-Ethyl-N-(2-ethylhexyl)-1-hexanamine
1-Hexanamine, 2-ethyl-N-(2-ethylhexyl)-
(9CI)

4 Struktur- und Summenformel

4.1	Strukturformel	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-CH}_2)_2\text{N-H}$
-----	----------------	---

4.2	Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$
-----	--------------	--------------------------------------

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	241,46	
5.2	Schmelzpunkt, °C	< - 70	(BASF, 1995)
5.3	Siedepunkt, °C	157 - 159 (bei 27 hPa)	(BASF, 1995)

5.4	Dampfdruck, hPa	0,01 (bei 20 °C) 0,1 (bei 55 °C)	(BASF, 1995) (BASF, 1991 a)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,806 (bei 20 °C)	(BASF, 1995)
5.6	Löslichkeit in Wasser	4,5 g/l (bei 20 °C)	(BASF, 1995)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit fast allen Lösemitteln	gebräuchlichen (BASF, 1987)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P _{ow} : 6,75	(BASF, 1995)
5.9	pH-Wert	> 7	(BASF, 1995)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) $\underline{\underline{=}}$ 9,86 mg/m ³ 1 mg/m ³ $\underline{\underline{=}}$ 0,10 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Aminierende Hydrierung von 2-Ethylhexanal bei ca. 200 bar und ca. 200 °C, anschließende Destillation des Rohproduktes (BASF, 1996).

6.2 Verwendung

Zwischenprodukt für die chemische Industrie zur Herstellung von Textilhilfsmitteln, Farbstoffen, Schädlingsbekämpfungsmitteln, Polymeren, Polykondensationsprodukten, Korrosionsinhibitoren und Erdöladditiven; Stabilisator für organische Halogenverbindungen (BASF, 1987).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität von Di-2-ethylhexylamin wurde an Gruppen von je 5 Ratten (Geschlecht nicht angegeben), die 4 Dosierungen im geometrischen Abstand von 2 erhielten und 14 Tage lang nachbeobachtet wurden, untersucht. Die LD₅₀ betrug 1640 (1440 bis 1870) mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1949).

In einer weiteren Untersuchung zur akuten oralen Toxizität von Di-2-ethylhexylamin erhielten männliche und weibliche Ratten (Anzahl/Gruppe nicht angegeben) die Substanz als 20prozentige wäßrige Emulsion mit Traganth per Schlundsonde. Die LD₅₀ betrug nach 7tägiger Nachbeobachtungszeit ca. 1000 mg/kg Körpergewicht. An Vergiftungssymptomen wurden Dyspnoe, leichte Apathie und Diarrhoe beobachtet. Die Sektion ergab Darmatonie (BASF, 1967).

Für die dermale LD₅₀ am Kaninchen wurde ein Wert von 1,19 ml/kg Körpergewicht, entsprechend 958 mg/kg Körpergewicht, angegeben (keine weiteren Angaben; UCC, 1968).

Die akute Inhalationstoxizität von Di-2-ethylhexylamin (Reinheitsgrad 99,6 %) wurde gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 403 an je 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 260 bzw. 181 g)/Konzentration geprüft. Die analytisch gemessenen Konzentrationen betragen 280, 530, 840, 1280 und 2850 mg/m³ Luft als Aerosol mit einem massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser von 1,4 bis 1,8 µm und einer geometrischen Standardabweichung zwischen 3,3 und 3,8. Die Expositionszeit betrug einmal 4 Stunden, die Nachbeobachtungszeit 14 Tage. Die LC₅₀ wurde für männliche und weibliche Ratten mit 910 mg/m³ ermittelt. An Symptomen wurden in erster Linie lokale Reizungen der Atemwege und der Augen beobachtet. Bei der Sektion der verendeten Ratten ergaben sich fokale Hyperämien der Lunge und mäßiges Lungenemphysem. Die Sektion nach Ablauf der Nachbeobachtungszeit zeigte keine pathologischen Befunde (BASF, 1991 b).

In einem Inhalations-Risiko-Test wurden 6 männliche Ratten einmal 8 Stunden lang gegenüber einer bei Raumtemperatur mit Di-2-ethylhexylamin gesättigten Atmosphäre exponiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug

14 Tage. Alle Ratten überlebten. Angaben zur Symptomatik und zum Sektionsbefund fehlen (Smyth et al., 1949; UCC, 1968).

In einem weiteren Inhalations-Risiko-Test bei 20 °C vertrugen je 6 männliche und weibliche Ratten ebenfalls die einmal 8stündige Exposition bei 14tägiger Nachbeobachtungszeit. An Symptomen wurden Zeichen von Schleimhautreizungen und bei der Sektion vereinzelt Bronchopneumonie beobachtet (BASF, 1967).

Zur Bestimmung der intraperitonealen LD₅₀ erhielten männliche und weibliche Mäuse (Anzahl/Gruppe nicht angegeben) Di-2-ethylhexylamin als 1prozentige Emulsion mit Traganth in die Bauchhöhle injiziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 7 Tage. Die LD₅₀ lag bei ca. 48 mg/kg Körpergewicht. An Symptomen wurden Dyspnoe, Taumeln, Tremor und Krämpfe beobachtet. Die Sektion ergab Darmatonie sowie Verklebungen und Verwachsungen im Bauchraum (BASF, 1967).

Ein weiterer LD₅₀-Wert nach intraperitonealer Applikation wurde für die Maus mit 0,8 ml/kg Körpergewicht, entsprechend 645 mg/kg Körpergewicht, angegeben (keine weiteren Angaben; RTECS, 1996).

Sensorische Reizwirkung

Die sensorische Reizwirkung von Di-2-ethylhexylamin (Reinheitsgrad 99,7 %) wurde an Gruppen von je 4 männlichen Swiss-Mäusen (durchschnittliches Ausgangsgewicht 24,2 bis 28,1 g) im Ganzkörperplethysmographen geprüft. Die Tiere wurden gegenüber analytischen Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 7,88, 32,6 bzw. 48,6 mg/m³ 45 Minuten lang Kopf-Nasen-exponiert. Daran schlossen sich eine Recovery-Periode von 15 Minuten und eine Nachbeobachtungszeit von 7 Tagen an. Die respiratorischen Parameter wurden bei jedem Tier während der Kontrollperiode (Minute 6 bis 15 vor Expositionsbeginn), der Exposition und der Recovery-Periode bestimmt. Der Prozentsatz des Abfalls der Respirationsrate von 3 10minütigen Intervallen (früh, mittel, spät) verglichen mit der Respirationsrate der Kontrollperiode wurde für jedes Tier berechnet. Aus diesen Werten ergab sich eine RD₅₀ (Konzentration, die die Atemfrequenz um 50 % herabsetzt) für die frühe Phase von 1411,7, für die mittlere Phase von 115,7 und für die späte Phase von 43,7 mg/m³. Die RD₅₀ fiel also während des Versuches ständig und erreichte ihren niedrigsten Wert im letzten Drittel

der Expositionsperiode. Bei allen 3 untersuchten Konzentrationen war der Abfall der Respirationsrate während der Recovery-Periode nicht reversibel. Klinische Symptome wurden während der Studie nicht beobachtet. Bei der Sektion ergaben sich keine makroskopischen Befunde. Die Lungengewichte der exponierten Tiere glichen denen der Kontrolltiere. Die Ergebnisse zeigten somit hauptsächlich eine pulmonale Reizwirkung von Di-2-ethylhexylamin (BASF, 1997).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Hautverträglichkeit von Di-2-ethylhexylamin wurde an der Bauchhaut von 5 Kaninchen geprüft. Dabei wurde die Beurteilung in Anlehnung an die Methode von Draize vorgenommen. 10 µl unverdünntes Di-2-ethylhexylamin ergaben nach 24stündiger, nicht okklusiver Einwirkung einen Reizindex von 5, d. h. führten zu starkem Erythem, Ödem oder leichter Nekrose (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1949). Somit erwies sich die Substanz in dieser Untersuchung als stark reizend.

Im Standardtest nach Draize ergab die 24stündige Applikation von 2 mg Di-2-ethylhexylamin an der Kaninchenhaut starke Reizerscheinungen (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

Eine Untersuchung mit unverdünntem Di-2-ethylhexylamin ergab nach 1-, 5- und 15minütiger Einwirkungszeit am Kaninchenrücken (2 Tiere) Rötung und starkes übergreifendes Ödem. Eine Woche später bestanden leichte Rötung, Rhagaden und leichte (1 und 5 Minuten) bzw. starke (15 Minuten) Nekrosen und Induration der Applikationsstelle. Nach 20stündiger Einwirkungszeit führte unverdünntes Di-2-ethylhexylamin am Kaninchenrücken zu leichter Rötung, starkem Ödem und starker Nekrose. 8 Tage später waren starke Nekrose und Induration der Applikationsstelle zu verzeichnen (BASF, 1967). Somit erwies sich die Substanz in dieser Studie als ätzend an der Haut.

Am Kaninchenohr führte Di-2-ethylhexylamin nach 20stündiger Einwirkungszeit zu starken Rötungen und Ödemen. Nach 8 Tagen wurden starke Nekrosen und sehr starke Ödeme beobachtet (BASF, 1967). Auch an der Haut des Kaninchenohrs zeigte sich die Substanz somit als ätzend.

In einer Untersuchung zur Augenreizwirkung am Kaninchen (2 Tiere) ergaben sich nach Instillation von 50 µl der unverdünnten Substanz nach einer Stunde und 24 Stunden starke Rötung, starkes Ödem und leichte Hornhauttrübung, die sich nach 8 Tagen noch nicht zurückgebildet hatte (BASF, 1967). Die Substanz erwies sich somit als stark reizend.

Im Standardtest nach Draize wurden am Kaninchenauge nach Instillation von 50 µg Di-2-ethylhexylamin starke Reizungen festgestellt (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

Bei einer weiteren Prüfung der Reizwirkung von Di-2-ethylhexylamin am Kaninchenauge führte die Substanz zu einem „Schädigungsgrad“ von 8 einer 10teiligen Skala, d. h. 5 µl einer 15prozentigen Lösung bewirkten einen Reizwert von über 5,0 und 5 µl einer 5prozentigen Lösung einen solchen von nicht mehr als 5,0 (keine weiteren Angaben; Smyth et al., 1949; Carpenter und Smyth, 1946; UCC, 1968).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Di-2-ethylhexylamin (keine Angaben zum Reinheitsgrad; Lösungsmittel Dimethylsulfoxid) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 100, TA 1535, TA 97 und TA 98 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Hamster- und Rattenleber) geprüft. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 3 bis 6666 µg/Platte. Ab 166 µg/Platte wurde Bakteriotoxizität beobachtet. Di-2-ethylhexylamin erwies sich in diesen Versuchen weder mit noch ohne metabolische Aktivierung als mutagen (Zeiger et al., 1988).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Keine Information vorhanden.

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

Di-2-ethylhexylamin steigerte in vivo die Penetration von darin gelösten Arzneimitteln durch die Haut von Ratten. Dieser Effekt war nach den Autoren nicht durch eine Kapillarpermeabilität oder einen beschleunigten Abtransport von der Haut, sondern allein durch eine erhöhte Permeabilität des Stratum corneum bedingt (Creasey et al., 1971).

8 Erfahrungen beim Menschen

Bei Produktion und Umgang mit Di-2-ethylhexylamin in 4 Betrieben wurden bisher keine Fälle von Hautsensibilisierungen beobachtet. Hinsichtlich akuter Einwirkungen an der Haut wurden von 1989 bis Juni 1997 4 Fälle von Hautreizungen nach akuter lokaler Einwirkung beim betrieblichen Umgang registriert (BASF, 1998).

9 Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Di-(2-äthylhexyl)-amin - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht (1967)

BASF AG
Datenblatt Di-2-ethylhexylamin (1987)

BASF AG
AIDA-Grunddatensatz 1-Hexanamine, 2-ethyl-N-(2-ethylhexyl)- (9CI) (1991 a)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Study on the acute inhalation toxicity LC₅₀ of Di-2-ethylhexylamin as a liquid aerosol in
rats, 4-hour exposure
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 1310722/897066 (1991 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG Di-(2-ethylhexyl)amin (1995)

BASF AG
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
02.07.1996

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Di-2-ethylhexylamine - Study on respiratory tract irritation in mice - vapor exposure
unveröffentlichter Draft-Bericht, Project No. 2310800/907061 (1997)
durchgeführt auf Empfehlung des Beratergremiums der Berufsgenossenschaft der che-
mischen Industrie

BASF AG, Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
04.02.1998

Carpenter, C.P., Smyth, H.F., jr.
Chemical burns of the rabbit cornea
Am. J. Ophthalmol., 29, 1363 - 1372 (1946)

Creasey, N.H., Allenby, A.C., Schock, C.
Mechanism of action of accelerants. The effect of cutaneously applied penetration acce-
lerants on the skin circulation of the rat
Br. J. Dermatol., 85, 368 - 380 (1971)

Marhold, J.
Prehled prumyslove toxikologie; organicke latky, S. 439
Avicenum, Prague, Czechoslovakia (1986)

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
Dihexylamine, 2,2'-diethyl-, RTECS Number IH6825000
produced by NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) (1996)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S.
Range-finding toxicity data, list III
J. Ind. Hyg. Toxicol., 31, 60 - 62 (1949)

UCC (Union Carbide Corporation)
Datenblatt „Toxicology studies - di-2-ethylhexyl amine“ (1968)

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K.
Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals
Environ. Mol. Mutagen., 11, Suppl. 12, 1 - 158 (1988)