

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

Dicyclohexyl- amin

Nr. 212

CAS-Nr. 101-83-7



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

Dicyclohexylamin

Dicyclohexylamine

1 Zusammenfassung und Bewertung

Dicyclohexylamin wird aus dem Gastrointestinaltrakt, über die Haut und über die Atemwege resorbiert. 26 bis 44 % einer einmalig oral applizierten Dosis von 17,5 mg Dicyclohexylamin/Tier sind von der Ratte innerhalb von 3 Tagen unmetabolisiert mit dem Urin ausgeschieden worden.

Bei akuter oraler Verabreichung ist Dicyclohexylamin gesundheitsschädlich und bei akuter dermaler Applikation giftig (LD₅₀ Ratte oral ca. 200 bis 373 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Kaninchen dermal > 200 und < 316 mg/kg Körpergewicht). Nach akuter oraler bzw. dermaler Applikation sind eine Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Dyspnoe, Sedierung sowie Krämpfe als Vergiftungssymptome und Hyperämie, Hämorrhagien in der Lunge, Verfärbungen der Leber und gastrointestinale Entzündungen als Sektionsbefunde beschrieben worden. Die Sektion der überlebenden Tiere am Versuchsende ist ohne Befund gewesen. In Inhalations-Risiko-Testen wirkt eine 8- bzw. 6stündige Exposition gegenüber einer bei 20 bzw. 27 °C generierten gesättigten Testatmosphäre (nach Angabe der Autoren bei 27 °C ca. 1400 mg Dicyclohexylamin/m³) bei Ratten nicht letal; die Tiere zeigen während der Exposition nur eine leichte Schleimhautreizung und Lethargie. Für die Maus ist berichtet worden, daß Konzentrationen von nur ≥ 150 mg/m³ binnen 1 bis 2 Stunden letal gewirkt haben.

Aufgrund gravierender Mängel in Durchführung und Dokumentation sind die vorliegenden 30-Tage-Inhalationsstudien an Ratte und Maus zur Beurteilung der systemischen Wirkung von Dicyclohexylamin bei wiederholter Applikation nicht geeignet.

Dicyclohexylamin verursacht an der Haut von Kaninchen in Abhängigkeit von der Applikationsdauer Verätzungen verbunden mit einer Erythem- und Ödembildung. Bei Applikationszeiten von ≥ 4 Stunden kommt es zu Nekrosen der Haut in ihrer gesamten Dicke. Eine 1stündige Applikation führt zu einer oberflächlichen Nekrose. Bei 3minütiger Applikation werden keine nekrotischen Veränderungen, aber noch eine klar umschriebene Rötung der Haut festgestellt. Am Kaninchenauge wirkt Dicyclohexylamin ätzend.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538, im umu-Test am Salmonella typhimurium-Stamm TA 1535/pSK1002 und im DNA-Synthese-Inhibitionstest an HeLa S3-Zellen ergeben sich keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von Dicyclohexylamin.

Die vorliegenden an nicht reinrassigen Ratten bzw. der D-Maus durchgeführten Langzeitstudien mit ca. 12monatiger oraler bzw. subkutaner Applikation sind aufgrund gravierender Mängel in Durchführung und Dokumentation zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Dicyclohexylamin nicht geeignet.

In Zelltransformationstesten an Humanlungenfibroblasten (W1-38), Humanleberzellen (Chang) sowie Nierenzellen des Syrischen Hamsters (BHK-21 C13) wirkt Dicyclohexylamin weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung transformierend.

Ohne weitere Angaben ist berichtet worden, daß eine 60minütige inhalative Exposition gegenüber 388 mg Dicyclohexylamin/m³ beim Menschen schwere toxische Schädigungen verursacht hat.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Dicyclohexylamin in der MAK- und BAT-Werte-Liste in den Abschnitt IIb „Stoffe, für die derzeit keine MAK-Werte aufgestellt werden können“ eingeordnet und den Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert.

In Japan werden zur Zeit im Auftrag des Ministry of Health and Welfare mit Dicyclohexylamin eine subchronische Toxizitätsstudie, ein Vorversuch für eine Reproduktionstoxizitätsstudie, ein Salmonella/Mikrosomen-Test sowie ein Chromosomenaberrationstest durchgeführt.

Summary and assessment

Dicyclohexylamine is absorbed from the gastrointestinal tract as well as via the skin and the respiratory tract. Following oral administration to rats, 26 to 44% of a single dicyclohexylamine dose of 17.5 mg/animal is excreted unchanged in urine within 3 days.

Upon acute oral administration, dicyclohexylamine has proved harmful and on acute dermal application it has been shown to be toxic (LD₅₀ rat oral approx. 200 to 373 mg/kg body weight; LD₅₀ rabbit dermal >200 and < 316 mg/kg body weight). Clinical signs of toxicity seen after acute oral and dermal treatment include depressed general condition, dyspnoea, sedation as well as convulsions, while hyperaemia, haemorrhages in the lungs, discoloration of the liver and gastrointestinal inflammation are reported as autopsy findings. Terminal necropsy of the animals surviving to the end of the study was without findings. In inhalation risk tests, 8- and 6-hour exposure of rats to dicyclohexylamine-saturated test atmospheres generated at 20 and 27 °C, respectively, (according to the investigators the concentration at 27 °C was approx. 1400 mg/m³) was not lethal and caused only mild mucous membrane irritation and lethargy during exposure. In mice, concentration levels as low as ≥ 150 mg/m³ are reported to have been lethal after 1 to 2 hours.

Serious inadequacies in study conduct and documentation render the available 30-day inhalation studies in the rat and mouse unsuitable for the assessment of the systemic effects of dicyclohexylamine following repeated exposure.

When applied to the skin of rabbits, dicyclohexylamine causes corrosion which is associated with erythema and oedema formation and is dependent on the duration of exposure. If exposure lasts 4 hours or longer, full-thickness necrosis of the skin occurs. A 1-hour application results in superficial necrosis. Following a 3-minute application, no necrotic changes are observed, but there is well-defined reddening of the skin. Dicyclohexylamine is corrosive to the rabbit eye.

From the Salmonella/microsome test in Salmonella typhimurium strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 and TA 1538, the umu test conducted in Salmonella typhimurium strain TA 1535/pSK1002 and the DNA synthesis

inhibition test in HeLa S3 cells, there are no indications that dicyclohexylamine has a genotoxic potential.

The available long-term carcinogenicity studies with approx. 12-month oral and subcutaneous administration to rats of unspecified strain and the D mouse, respectively, are unsuitable for the assessment of the carcinogenic potential of dicyclohexylamine due to serious inadequacies in study conduct and documentation.

In cell transformation tests using human lung fibroblasts (W1-38), human liver cells (Chang) as well as kidney cells of the Syrian hamster (BHK-21 C13), dicyclohexylamine does not cause transformation either in the absence or presence of metabolic activation.

Without giving further details, one report states that a 60-minute inhalation exposure to dicyclohexylamine at 388 mg/m³ caused severe toxic damage in man.

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area ("MAK-Kommission") has assigned dicyclohexylamine to Section IIb of the List of MAK and BAT Values, the section covering "substances for which no MAK value can be established at present". Because of the danger of cutaneous absorption, the chemical has been designated with "H".

On behalf of the Japanese Ministry of Health and Welfare, dicyclohexylamine is currently being investigated in a subchronic toxicity study, a preliminary study to a reproductive toxicity study, a Salmonella/microsome test as well as a chromosome aberration test.

2 Stoffname

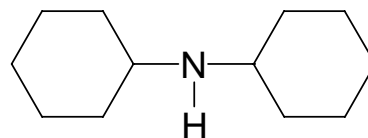
2.1	Gebrauchsname	Dicyclohexylamin
2.2	IUPAC-Name	N,N-Dicyclohexylamin
2.3	CAS-Nr.	101-83-7
2.4	EINECS-Nr.	202-980-7

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

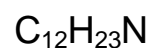
Aminodicyclohexan
Aminodicyclohexane
Cyclohexanamin, N-Cyclohexyl-
N-Cyclohexylcyclohexanamin
N-Cyclohexylcyclohexanamine
N-Cyclohexylcyclohexylamine
DCHA
di-CHA
DICHA
Dicyclohexylamine
N,N-Dicyclohexylamine
Dodecahydrodiphenylamin
Dodecahydrodiphenylamine
Inhibitor HO 735

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	181,32	
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 0,1	(EC, 1996; Lide und Frederikse, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	133 (bei 26 hPa) 130 - 134 (bei 27 hPa) 255,8 (bei 1013 hPa; Zersetzung) 256 (Zersetzung)	(Heilen et al., 1985) (BASF, 1987) (EC, 1996) (Lide und Frederikse, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,1 (bei 20 °C) 1 (bei 65 °C) 12 (bei 114 °C)	(BASF, 1987) (EC, 1996)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,91 (bei 20 °C) 0,911 - 0,913 (bei 20 °C) 0,9123 (bei 20 °C) 0,91 (bei 25 °C)	(BASF, 1987) (BASF, 1985 a) (Lide und Frederikse, 1996) (EC, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	0,8 g/l (bei 25 °C) 0,16 % (bei 28 °C)	(EC, 1996) (Heilen et al., 1985)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit fast allen gebräuchlichen Lösemitteln löslich in Ethanol, Diethylether und Aceton	(BASF, 1985 a; Falbe und Regitz, 1990; Heilen et al., 1985) (Lide und Frederikse, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser, log P _{ow} : 3,5 (berechnet)	(EC, 1996)
5.9	pH-Wert	ca. 11,5 (bei 1 g/l und 20 °C)	(Bayer, 1992)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 7,40 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,135 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Dicyclohexylamin entsteht als Nebenprodukt bei der Cyclohexylamin-Herstellung aus Anilin und Cyclohexanol bzw. Cyclohexanon. Gezielt wird es aus Cyclohexanon durch hydrierende Aminierung oder in höherer Ausbeute aus Cyclohexanon und Cyclohexylamin an Palladium-Kohle-Katalysatoren bei einem Wasserstoffdruck von 0,4 MPa hergestellt. Ferner kann es aus Phenol mittels hydrierender Aminierung oder aus Phenol und Anilin an Palladium-Kohle-Katalysatoren unter hydrierenden Bedingungen bei 0,5 MPa synthetisiert werden (Heilen et al., 1985).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zwischenprodukt für die Herstellung von Korrosionsinhibitoren, Insektiziden, Papier- und Textilhilfsmitteln, Emulgatoren, Öladditiven, Vulkanisationsbeschleunigern, Weichmachern und Farbstoffvorprodukten (BASF, 1985 a; Falbe und Regitz, 1990).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

In einer älteren Publikation (Filov, 1968) wurde berichtet, daß Dicyclohexylamin über die Haut, die Atemwege und den Gastrointestinaltrakt resorbiert werden kann. Der Autor wies bei 2 Ratten, die Dicyclohexylamin inhaliert hatten (keine Angaben zu Dauer und Höhe der Exposition), einen Anstieg der Blut-Amin-Konzentration nach. Bei einem Kaninchen, dem 85 mg Dicyclohexylamin/kg Körpergewicht oral appliziert worden waren, sowie bei 2 weiteren Kaninchen, deren Ohren für 3 Stunden in Dicyclohexylamin getaucht worden waren, konnte zwar kein Anstieg der Amin-Konzentration im Blut, aber eine Erhöhung der Amin-Ausscheidung mit dem Urin gemessen

werden. Das oral behandelte Tier starb 160 Minuten nach der Applikation. Quantitative Daten zur Ausscheidung wurden zu einem Versuch an 5 Ratten, denen einmalig oral 17,5 mg Dicyclohexylamin/Tier (62,5 bis 106 mg/kg Körpergewicht) appliziert worden waren, mitgeteilt. Die Ausscheidung der unmetabolisierten Verbindung im Urin betrug innerhalb von 3 Tagen 26 bis 44 % der applizierten Dosis, wovon der überwiegende Anteil innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden worden war (keine weiteren Angaben; Filov, 1968).

Eine Resorption von Dicyclohexylamin über die Haut von Kaninchen berichteten ohne weitere Angaben auch Carswell und Morrill (1937).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Ergebnisse der Studien zur akuten Toxizität von Dicyclohexylamin nach oraler, dermaler, inhalativer und invasiver Applikation sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Akute Toxizität von Dicyclohexylamin						
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, Wistar, männlich	oral	ca. 200 (0,22 ml)	k.A.	LD ₅₀ ; Streckkrämpfe, Sedation, Herabsetzung des Allgemeinbefindens, letal innerhalb von 2 Tagen	14 Tage	Bayer, 1978
Ratte	oral	ca. 237 (260 µl)	rein	LD ₅₀ ; Taumeln, Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe; Sektion ohne Befund	7 Tage	BASF, 1965
Es wurde der Inhibitor HO 735 geprüft.						
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	240	k.A.	LD ₅₀ ; verringerte Futteraufnahme und Aktivität, Schwäche, letal innerhalb eines Tages; Sektion verwendeter Tiere: Hämorrhagien in der Lunge, Verfärbungen der Leber, gastrointestinale Entzündungen; Sektion bei Versuchsende: ohne Befund	14 Tage	Younger Laboratories, 1977
Ratte, Wistar, männlich	oral	373	99,4 %	LD ₅₀ ; Erregung, Krämpfe, letal binnen 24 Stunden; Sektion: Hyperämie	14 Tage	Marhold et al., 1967
Ratte, Albino	oral	300 - 500	k.A.	300 mg: maximale nicht letale Dosis; 500 mg: minimale letale Dosis; Krämpfe, vereinzelt erschwerte Atmung	k.A.	Lomonova, 1963
Kaninchen, Neuseeländer, männlich, weiblich	dermal	> 200 < 316	k.A.	LD ₅₀ ; Mortalität bei 200 mg/kg Körpergewicht 1/5 und bei 316 sowie 501 mg/kg Körpergewicht jeweils 1/1 innerhalb von 16 Stunden; verringerte Futteraufnahme und Aktivität, Schwäche; Sektion verwendeter Tiere: Hämorrhagien in der Lunge, Verfärbungen der Leber, gastrointestinale Entzündungen, vergrößerte Gallenblase; Sektion bei Versuchsende: ohne Befund	14 Tage	Younger Laboratories, 1977
Ratte	inhalativ	bei 20 °C generierte angereicherte bzw. gesättigte Atmosphäre (8 Stunden)	rein	Mortalität: 0/12; leichte Schleimhautreizung; Sektion ohne Befund	k.A.	BASF, 1965
Es wurde der Inhibitor HO 735 geprüft.						
Ratte, Sprague-Dawley, männlich	inhalativ	bei 27 °C generierte gesättigte (ca. 1,4 mg/l) Atmosphäre (6 Stunden)	k.A.	Mortalität: 0/6; leichte Lethargie während der Exposition; Sektion ohne Befund	14 Tage	Younger Laboratories, 1977

Tabelle 1. Akute Toxizität von Dicyclohexylamin

Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m ³)	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Maus, Albino	inhalativ	110, 150 bzw. 250 (keine Angabe zur Expositionszeit)	k.A.	110 mg/m ³ : ohne Befund; 150 mg/m ³ : niedrigste letale Konzentration; 250 mg/m ³ : absolut letale Konzentration; Krämpfe, Unruhe, erhöhte motorische Aktivität, Todeseintritt nach einer Expositionszeit von 1 bis 2 Stunden	k.A.	Lomonova, 1963
Maus, D, männlich, weiblich	subkutan	135	k.A.	LD ₅₀	k.A.	Pliss, 1958
Maus	intraperitoneal	ca. 82 (90 µl)	rein	LD ₅₀ ; Taumeln, Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe; Sektion ohne Befund	7 Tage	BASF, 1965
Es wurde der Inhibitor HO 735 geprüft.						
Kaninchen	Injektion (keine genaueren Angaben)	500 - 1000	k.A.	500 mg: nicht letal, Krämpfe, Hinterlaufschwäche; 1000 mg: letal unter Krämpfen	k.A.	Carswell und Morrill, 1937
* soweit angegeben k.A. keine Angaben						

Ende Tabelle 1

Mit an der Ratte ermittelten LD₅₀-Werten im Bereich von ca. 200 bis 373 mg/kg Körpergewicht erwies sich Dicyclohexylamin bei akuter oraler Applikation als gesundheitsschädlich (siehe [Tabelle 1](#); BASF, 1965; Bayer, 1978; Marhold et al., 1967; Younger Laboratories, 1977). Bei akuter dermaler Applikation war es mit einem nur ungenau am Kaninchen bestimmten LD₅₀-Wert von > 200 und < 316 mg Dicyclohexylamin/kg Körpergewicht giftig (Younger Laboratories, 1977). Eine Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Dyspnoe, Sedierung und Krämpfe wurden u. a. als Vergiftungssymptome nach akuter oraler bzw. dermaler Applikation beschrieben. Die Sektion verendeter Tiere zeigte eine Hyperämie, Hämorrhagien in der Lunge, Verfärbungen der Leber und gastrointestinale Entzündungen bzw. war, wie auch die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende, ohne Befund (siehe [Tabelle 1](#)). Die Befunde nach inhalativer Applikation sind uneinheitlich. Einerseits verursachte bei Ratten die 8- bzw. 6stündige Exposition gegenüber einer bei 20 bzw. 27 °C generierten gesättigten Testatmosphäre (nach Angabe der Autoren bei 27 °C ca. 1400 mg Dicyclohexylamin/m³) nur eine leichte Schleimhautreizung und Lethargie während der Exposition; keines der 12 bzw. 6 exponierten Tiere verendete und die Sektionen waren ohne Befund (BASF, 1965; Younger Laboratories, 1977). Andererseits wurde berichtet, daß bei der Maus Konzentrationen von nur ≥ 150 mg/m³ binnen 1 bis 2 Stunden letal gewirkt haben sollen (Lomonova, 1963). Als LD₅₀ bei subkutaner bzw. intraperitonealer Applikation wurden für die Maus 135 bzw. ca. 82 mg Dicyclohexylamin/kg Körpergewicht ermittelt (BASF, 1965; Pliss, 1958). Beim Kaninchen verursachte die Injektion (keine weiteren Angaben) von 500 mg Dicyclohexylamin/kg Körpergewicht Krämpfe und 1000 mg Dicyclohexylamin/kg Körpergewicht wirkten letal (Carswell und Morrill, 1937).

Subakute Toxizität

Ratten und Mäuse (Albino-Tiere, keine Angaben zu Stamm, Anzahl und Geschlecht) wurden an 30 Tagen jeweils 2 Stunden/Tag gegenüber 110 mg Dicyclohexylamin/m³ exponiert. Bei den Mäusen führte die Behandlung zu keinerlei sichtbaren Veränderungen und ein funktioneller Test am Ende der Expositionszeit (Dauer von Zwangsschwimmen) war ohne Befund. Bei den Ratten zeigten sich eine erhöhte Schläfrigkeit in der ersten Versuchswoche und bei der makroskopischen bzw. histopathologischen Befundung

am Versuchsende dystrophische Veränderungen von Leber und Nieren. Veränderungen hämatologischer Parameter, der Prothrombinzeit oder der Organgewichte wurden bei den Ratten nicht festgestellt (Lomonova, 1963). Da die Durchführung bzw. die Darstellung des Versuches erhebliche Mängel aufweist (u. a. keine Angaben zu Anzahl, Stamm und Geschlecht der eingesetzten Tiere, keine genauen Angaben zum Befundumfang, zu Kontrollgruppen und zur analytischen Überwachung der geprüften Konzentration), ist die Studie zur Beurteilung der systemischen Wirkung von Dicyclohexylamin bei wiederholter Applikation nicht geeignet.

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Daten zur haut- und schleimhautreizenden Wirkung von Dicyclohexylamin sind in den [Tabellen 2](#) und [3](#) zusammengestellt.

Dicyclohexylamin verursachte an der Haut von Kaninchen in Abhängigkeit von der Applikationsdauer Verätzungen, verbunden mit einer Erythem- und Ödembildung. Zu Nekrosen der Haut in ihrer gesamten Dicke kam es bei Applikationszeiten von ≥ 4 Stunden. Oberflächliche Nekrosen wurden nach 1stündiger semiokklusiver Applikation beschrieben. Bei 3minütiger Applikation wurden keine nekrotischen Veränderungen, aber noch eine klar umschriebene Rötung der Haut festgestellt (siehe [Tabelle 2](#); BASF, 1965, 1985 a, c; Bayer, 1979; Lomonova, 1963; Younger Laboratories, 1977).

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. Hautreizende Wirkung von Dicyclohexylamin					
Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -dauer, -art*	Befunde	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	Kurzzeittest, unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, eine Minute	fragliche Rötung nach 24 Stunden	leichte Schuppung nach 8 Tagen, keine Befundung über 8 Tage hinaus	leicht reizend	BASF, 1965, 1985 a
Es wurde der Inhibitor HO 735 (Dicyclohexylamin rein) geprüft.					
Kaninchen	Kurzzeittest, 500 µl unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, 3 Minuten semiokklusiv	klar umschriebene Rötung, keine Ödembildung, Reizindizes: 0,6 für die Erythem- und 0,0 für die Ödembildung (Mittelwerte von 3 Tieren)	bei 2 Tieren binnen 72 Stunden voll reversibel, bei dem 3. Tier noch sehr leichte Rötung, keine Befundung über 72 Stunden hinaus	keine Angabe	BASF, 1985 c
Kaninchen	Kurzzeittest, unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, 5 Minuten	leichte Rötung nach 24 Stunden	leichte Schuppung nach 8 Tagen, keine Befundung über 8 Tage hinaus	leicht reizend	BASF, 1965, 1985 a
Es wurde der Inhibitor HO 735 (Dicyclohexylamin rein) geprüft.					
Kaninchen	Kurzzeittest, unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, 15 Minuten	leichte Rötung nach 24 Stunden	starke Schuppung nach 8 Tagen, keine Befundung über 8 Tage hinaus	leicht reizend	BASF, 1965, 1985 a
Es wurde der Inhibitor HO 735 (Dicyclohexylamin rein) geprüft.					
Kaninchen	Kurzzeittest, 500 µl unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, eine Stunde semiokklusiv	über die Applikationsfläche hinausgehende klar umschriebene bis starke Rötung und mäßige bis starke Ödeme, Reizindizes: 3,6 für die Erythem- und 1,7 für die Ödembildung (Mittelwerte von 3 Tieren)	binnen 72 Stunden nicht reversibel: oberflächliche Nekrosen der Haut, klar umschriebene bis starke Rötung sowie sehr leichte bis klar umschriebene Ödeme, die über den Bereich der Applikationsfläche hinausgehen, bei 1/3 Tieren Hämorrhagien, keine Befundung über 72 Stunden hinaus	keine Angabe	BASF, 1985 c
Kaninchen	OECD-Richtlinie Nr. 404, 500 µl unverdünnte Verbindung, Rückenhaut, 4 Stunden semiokklusiv	über die Applikationsfläche hinausgehende mäßige bis starke Rötung und Ödeme, Hämorrhagien, Reizindizes: 3,7 für die Erythem- und 1,7 für die Ödembildung (Mittelwerte von 3 Tieren)	binnen 72 Stunden nicht reversibel: Nekrose der Haut in ihrer gesamten Dicke, mäßige bis starke Erythembildung sowie leichte Ödembildung, die über den Bereich der Applikationsfläche hinausgehen, keine Befundung über 72 Stunden hinaus	keine Angabe	BASF, 1985 b

Tabelle 2. Hautreizende Wirkung von Dicyclohexylamin

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -dauer, -art*	Befunde	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	Rückenhaut, unverdünnte Verbindung, 20 Stunden	anämisch, starke Nekrose und starkes Ödem nach 24 Stunden	sehr starke Nekrose nach 8 Tagen, keine Befundung über 8 Tage hinaus	ätzend bzw. stark reizend	BASF, 1965, 1985 a
Es wurde der Inhibitor HO 735 (Dicyclohexylamin rein) geprüft.					
Kaninchen	Ohrhaut, unverdünnte Verbindung, 20 Stunden	anämisch, starke Nekrose und leichtes Ödem nach 24 Stunden	sehr starke nässende Nekrose nach 8 Tagen, keine Befundung über 8 Tage hinaus	ätzend bzw. stark reizend	BASF, 1965, 1985 a
Es wurde der Inhibitor HO 735 (Dicyclohexylamin rein) geprüft.					
Kaninchen	500 µl unverdünnte Verbindung, 24 Stunden semiokklusiv	keine Angabe	Nachbeobachtungszeit 7 Tage, keine Angaben zu den Befunden	sehr stark reizend, ätzend	Bayer, 1979
Kaninchen	500 µl unverdünnte Verbindung, 24 Stunden	Verätzungen	nach dem Ablösen des Schorfs nach 17 bis 21 Tagen zeigten sich in die Tiefe gehende Schäden	ätzend (gemäß Federal Hazardous Substances Act)	Younger Laboratories, 1977
Kaninchen	500 mg unverdünnte Verbindung, 24 Stunden	keine Angabe	keine Angabe	stark reizend	EC, 1996; Marhold, 1972
Kaninchen	20 mg und mehr	augenblickliche Bildung von Nekrosen	Abheilung der meist an den Rändern entzündeten Nekrosen binnen 2 bis 4 Wochen	keine Angabe	Lomonova, 1963
* soweit angegeben					

Ende Tabelle 2

Anhand der Befunde am Kaninchenauge wurde Dicyclohexylamin als corneaverätzend bzw. leicht bis stark reizend beurteilt. Die Befunde nach Applikation von 100 bzw. 50 µl Dicyclohexylamin in das Kaninchenauge waren eine mäßige bis starke Rötung und Ödembildung, ein starker Ausfluß, eine leichte Trübung der Cornea und eine träge Reaktion der Iris auf Licht. In einer Studie waren die Befunde nach 14 Tagen voll reversibel und in einer weiteren Studie zeigte sich nach 8 Tagen eine Tendenz zur Reversibilität, indem zwar noch eine starke Rötung, aber keine Ödembildung und keine Corneatrübung mehr festgestellt wurde (siehe [Tabelle 3](#); BASF, 1965, 1985 a; Bayer, 1979; Younger Laboratories, 1977).

Tabelle 3. Schleimhautreizende Wirkung von Dicyclohexylamin

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befunde	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	100 µl unverdünnte Verbindung, 24 Stunden	bis 24 Stunden nach der Applikation mäßige bis starke Rötung, leichte Ödeme, starker Ausfluß und kaum wahrnehmbare bis leichte Corneatrübung, träge Reaktion der Iris auf Licht	Besserung der Befunde ab 48 Stunden nach der Applikation, voll reversibel nach 14 Tagen	mäßig reizend (Reizindex von 32,6 bei einem maximal möglichen Reizindex von 110)	Younger Laboratories, 1977
Kaninchen	100 µl unverdünnte Verbindung	keine Angaben	Nachbeobachtungszeit 7 Tage, keine Angabe zu den Befunden	corneaverätzend, leicht reizend	Bayer, 1979
Kaninchen	50 µl unverdünnte Verbindung	leichte Rötung, starke Ödembildung und leichte Trübung der Cornea nach einer Stunde; starke Rötung und Ödembildung sowie leichte Trübung nach 24 Stunden	nach 8 Tagen noch starke Rötung, keine Befundung über 8 Tage hinaus	stark reizend	BASF, 1965, 1985 a
Kaninchen	0,75 mg unverdünnte Verbindung, 24 Stunden	keine Angabe	keine Angabe	stark reizend	EC, 1996; Marhold, 1972
* soweit angegeben					

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Dicyclohexylamin (keine Angabe zur Reinheit) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1538 in Konzentrationen von 4 bis 2500 µg/Platte (2 Platten/Konzentration) hinsichtlich mutagener Eigenschaften überprüft. Die nur mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) als Standard-Plattentest durchgeführte Prüfung ergab keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potential von Dicyclohexylamin. Angaben zur bakteriotoxischen Wirkung der eingesetzten Konzentrationen fehlen (Purchase et al., 1978).

In einem als Präinkubationstest ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Ratten- und Hamsterleber) durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 wirkte Dicyclohexylamin ebenfalls negativ. Es wurde Dicyclohexylamin mit einer Reinheit von > 99 % in Konzentrationen von 10 bis 10000 µg/Platte (3 Platten/Konzentration mit unabhängiger Wiederholung) geprüft. Konzentrationen \geq 3333 µg/Platte wirkten bakteriotoxisch (Mortelmans et al., 1986).

Die DNA-schädigende Wirkung von Dicyclohexylamin wurde im umu-Test am Salmonella typhimurium-Stamm TA 1535/pSK1002 und parallel im DNA-Synthese-Inhibitionstest an HeLa S3-Zellen überprüft. Beide Tests, die ohne metabolische Aktivierung an jeweils 3 Platten/Konzentration mit 3 unabhängigen Wiederholungen in einem Konzentrationsbereich von 0,6 bis 20 mM (ca. 109 bis 3626 µg Dicyclohexylamin/ml, Reinheit > 98 %) durchgeführt wurden, ergaben keinen Hinweis auf eine DNA-schädigende Wir-

kung von Dicyclohexylamin. Angaben zur bakteriotoxischen bzw. zytotoxischen Wirkung der eingesetzten Konzentrationen fehlen (Heil et al., 1996).

In einer frühen Zytogenetikstudie wurde in Humanblutproben nach 5- bzw. 24stündiger Inkubation mit Dicyclohexylaminsulfat ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Aberrationsrate der Lymphozyten von ca. 6 % in der Kontrolle auf ca. 16 % festgestellt. Die geprüften Konzentrationen betragen 10^{-5} , 10^{-4} bzw. 10^{-3} M (Stoltz et al., 1970). Eine gesicherte Aussage zum klastogenen Potential von Dicyclohexylamin ist anhand dieser Prüfung jedoch nicht möglich, da sie in Durchführung und Auswertung erhebliche Abweichungen zum heute üblichen Standard aufweist (vergleiche OECD-Richtlinie Nr. 475; Madle et al., 1993). Die Autoren berichteten, daß die festgestellten Aberrationen im wesentlichen Gaps und Brüche waren und schlossen abweichend von der heute üblichen Auswertung die Gaps in die Berechnung der Aberrationsraten ein. Eine Abschätzung der Aberrationsraten ohne Einbeziehung der Gaps ist nicht möglich, da genaue Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Aberrationstypen nicht berichtet wurden. Es wurden zwar Parallelkulturen geprüft, aber nur 50 Zellen/Kultur ausgewertet und für die Berechnung der Aberrationsrate zusammengefaßt. Die Autoren führten keine unabhängige Wiederholung des Experimentes durch; es wurden auch keine Positiv- und/oder Negativkontrollsubstanzen mitgeführt und Angaben zu historischen Kontrollen fehlen ebenso, wie Angaben zur Reinheit der Testsubstanz und der Zytotoxizität der eingesetzten Konzentrationen.

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Je 25 männliche und weibliche, nicht reinrassige Ratten erhielten wiederholt subkutan Dicyclohexylamin in einer Dosierung von 30 mg/Tier (in Öl formuliert, ca. 120 mg/kg Körpergewicht). Da sich an den Injektionsstellen Nekrosen bildeten, wurde nach 2 Wochen die Testsubstanz oral über das Futter an 6 Tagen/Woche in einer Dosierung von ca. 25 mg/Tier (0,5 ml einer 5prozentigen Lösung in Öl, ca. 100 mg/kg Körpergewicht) appliziert. Die gesamte Applikationsdauer betrug 12 Monate. Nach 21 Monaten - zu

diesem Zeitpunkt lebten noch 16 Tiere, der überwiegende Anteil der Tiere war an Pneumonie verendet - wurde an der Leber eines Tieres eine neoplastische Veränderung und nach 22,5 Monaten bei einem weiteren Tier ein vom Omentum ausgehendes Sarkom festgestellt. Ohne einen Zusammenhang zur Applikation von Dicyclohexylamin darzulegen, definierten die Autoren als Kontrolle eine Gruppe von insgesamt 130 Ratten, denen über 10 Monate Octadecylamin und Methylstearylamin subkutan appliziert worden waren und die im Verlauf von 20 Monaten keine Tumoren entwickelt hatten (Pliss, 1958). Da die Durchführung bzw. die Darstellung des Versuches erhebliche Mängel aufweist (u. a. unzureichende Kontrollgruppe, keine statistische Auswertung, Prüfung nur einer Dosis, nicht definierter Versuchstierstamm, keine genauen Angaben zur Anzahl der subkutan applizierten Dosen, zur Dauer der Nachbeobachtungszeit, Reinheit der Testsubstanz und zum Befundungsumfang) ist die Studie zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Dicyclohexylamin nicht geeignet (siehe auch Greim, 2000; IARC, 1980).

Mäusen (Stamm D, 22 männliche und 35 weibliche Tiere) wurden über 11 bis 12,5 Monate täglich ca. 1,3 mg Dicyclohexylamin/Tier (0,05 ml einer 2,6prozentigen Lösung in Öl, ca. 65 mg/kg Körpergewicht) subkutan appliziert. Regelmäßig zeigten die Tiere nach der Injektion schnell vorübergehende Krämpfe. Innerhalb der ersten 6 Monate verendeten 42 der 57 eingesetzten Tiere. Die Ursache dieser hohen Mortalität nannten die Autoren nicht. Von den 15 verbliebenen Tieren verendete bis zum Auftreten des ersten Tumors nach 12 Monaten kein weiteres mehr. Insgesamt entwickelten sich bei 4 Mäusen nach 12, 14, 15,5 bzw. 16 Monaten Sarkome an der Injektionsstelle. Als nicht neoplastische Veränderungen wurden von den Autoren Ölgranulome an der Injektionsstelle und dystrophische Veränderungen an Leber und Niere beschrieben (keine Angaben zur Inzidenz). Als Kontrolle definierten die Autoren die Tiere des Labors, die noch nicht im Versuch waren, machten aber keine Angaben zu Anzahl, Alter und Befunden dieser Tiere (Pliss, 1958). Da auch diese Studie erhebliche Mängel aufweist (u. a. unzureichende Kontrollgruppen, keine statistische Auswertung, Prüfung nur einer Dosis, keine genauen Angaben zu Behandlungs- bzw. Versuchsdauer, Reinheit der Testsubstanz und Befundungsumfang), ist auch diese Studie zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Dicyclohexylamin nicht geeignet (siehe auch Greim, 2000; IARC, 1980).

Die zur kanzerogenen Wirkung von Dicyclohexylamin durchgeführten Kurzzeitteste sind in der [Tabelle 4](#) dargestellt. Die Prüfung von Dicyclohexylamin in diesen Kurzzeittesten war Teil einer Testreihe mit insgesamt 120 organischen Verbindungen, die zur Überprüfung der Aussagekraft der einzelnen Testsysteme durchgeführt wurde (Purchase et al., 1976, 1978). In Zelltransformationstesten, durchgeführt mit und ohne metabolische Aktivierung an Humanlungenfibroblasten (W1-38), Humanleberzellen (Chang) sowie Nierenzellen des Syrischen Hamsters (BHK-21 C13), wirkte Dicyclohexylamin nicht transformierend. Nach Auswertung der Autoren zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Befunden der Transformationsteste und der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen, während die Befunde der weiteren Kurzzeitteste (Rabin-Test, auch Degranulationstest genannt, an Rattenhepatozyten sowie Implantationstest, Talgdrüsentest und Tetrazolium-Reduktionstest an der Maus) nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft haben, da sich nur eine geringe Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der Wirkung in diesen Testsystemen ergab. Im Rabin-Test, Implantationstest sowie Talgdrüsentest wirkte Dicyclohexylamin negativ, im Tetrazolium-Reduktionstest positiv (Purchase et al., 1976, 1978).

Tabelle 4. Daten zur kanzerogenen Wirkung von Dicyclohexylamin - Kurzzeittestsysteme				
Testsystem	Konzentration bzw. Dosis	Toxizität	Ergebnis	Literatur
Zelltransformation, Humanlungenfibroblasten (W1-38) bzw. -leberzellen (Chang) ± Rattenleber-S9-Mix (keine weiteren Angaben) Die Prüfung von Dicyclohexylamin war Teil einer Testreihe, die zur Überprüfung der Validität des Testsystems durchgeführt wurde. Nach Auswertung der Autoren ergab sich in dieser Testreihe eine zufriedenstellende Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der transformierenden Wirkung in diesem Testsystem.	0,08 - 250 µg/ml	k.A.	+ S9 negativ, - S9 negativ	Purchase et al., 1976, 1978
Zelltransformation, Nierenfibroblasten des Syrischen Hamsters (BHK-21C13) ± Rattenleber-S9-Mix (keine weiteren Angaben) Die Prüfung von Dicyclohexylamin war Teil einer Testreihe, die zur Überprüfung der Validität des Testsystems durchgeführt wurde. Nach Auswertung der Autoren ergab sich in dieser Testreihe eine zufriedenstellende Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der transformierenden Wirkung in diesem Testsystem.	0,08 - 250 µg/ml	k.A.	+ S9 negativ, - S9 negativ	Purchase et al., 1976, 1978
Rabin-Test (Degranulationstest) Bestimmung der Ribosomenzahl des rauhen endoplasmatischen Retikulums aus Rattenhepatozyten nach Inkubation mit der Testsubstanz; eine Abnahme der Ribosomenzahl soll einen positiven Befund anzeigen. Die Prüfung von Dicyclohexylamin war Teil einer Testreihe, die zur Überprüfung der Validität des Testsystems durchgeführt wurde. Nach Auswertung der Autoren ergab sich in dieser Testreihe nur eine geringe Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der Wirkung in diesem Testsystem.	12 µg/ml	-	negativ	Purchase et al., 1976, 1978
Implantationstest, Alderley-Park-Swiss-Maus Es wurde nur das die Filterscheiben umgebende Rückenhautgewebe untersucht. Die Prüfung von Dicyclohexylamin war Teil einer Testreihe, die zur Überprüfung der Validität des Testsystems durchgeführt wurde. Nach Auswertung der Autoren ergab sich in dieser Testreihe nur eine geringe Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der Wirkung in diesem Testsystem.	subkutane Implantation Dicyclohexylamin-belegter Filterscheiben (0,02 mmol/Scheibe, ca. 3,6 mg) für 90 Tage	k.A.	negativ	Purchase et al., 1976, 1978
Talgdrüsensuppressionstest, männliche Alderley-Park-Swiss-Maus Bestimmung des Verhältnisses der Zahl der Talgdrüsen zur Zahl der Haarfollikel; eine Reduzierung des Verhältnisses wurde als positiver Befund gewertet. Die Prüfung von Dicyclohexylamin war Teil einer Testreihe, die zur Überprüfung der Validität des Testsystems durchgeführt wurde. Nach Auswertung der Autoren ergab sich in dieser Testreihe nur eine geringe Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der Wirkung in diesem Testsystem.	0,4 mg/Tier, 6mal in 3 Tagen dermal, Tötung am 7. Versuchstag	k.A.	negativ	Purchase et al., 1976, 1978
Tetrazolium-Reduktionstest, männliche Swiss-Maus Nach der Tötung der Tiere wurde die behandelte Haut mit der Leucoform von Tetrazoliumrot inkubiert; eine Reduktion des Tetrazoliumrots (Rotfärbung) wurde als positiver Befund gewertet. Die Prüfung von Dicyclohexylamin war Teil einer Testreihe, die zur Überprüfung der Validität des Testsystems durchgeführt wurde. Nach Auswertung der Autoren ergab sich in dieser Testreihe nur eine geringe Übereinstimmung zwischen der kanzerogenen Wirkung der einzelnen Verbindungen und der Wirkung in diesem Testsystem.	ca. 2 mg/Tier einmalig dermal, Tötung nach 2 Tagen	k.A.	positiv	Purchase et al., 1976, 1978

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

Eine blutzuckersenkende Wirkung von Dicyclohexylamin, die nach Applikation des Hydrochlorids bei nüchternen Ratten und Mäusen sowie glukosebelasteten, hepatektomierten bzw. mittels Streptozotocin diabetisierten Ratten, nicht aber bei pankreatektomierten Hunden festgestellt wurde, wurde von den Autoren auf eine durch Dicyclohexylamin gesteigerte Glukose-Transformation in den Muskeln ohne Steigerung der anaeroben Glykolyse zurückgeführt (Polacek und Breuer, 1978; Polacek und Quart, 1978).

In Versuchen an präparierten Samenleitern von Ratten wurde eine sympathomimetische Aktivität von Dicyclohexylamin festgestellt. In Konzentrationen von 0,1 bis 1 mM (ca. 18 bis 181 µg/ml) potenzierte es die durch Noradrenalin hervorgerufene Kontraktion der Samenleiter und löste in höheren Konzentrationen auch ohne Zugabe von Noradrenalin eine Kontraktion der Samenleiter aus (Mottram und Hickman, 1979; Kidman et al., 1979).

In einer Vielzahl von Publikationen wurde eine inhibierende Wirkung von Dicyclohexylamin auf die Aktivität der Spermidinsynthese, z. B. in Gehirnzellen von Ratte und Maus, Pankreaszellen der Ratte, diversen Tumorzellen, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, berichtet, wobei meist eine als Dicyclohexylaminsulfat bezeichnete Verbindung eingesetzt wurde (Bitonti et al., 1982; Feuerstein et al., 1985; Hibasami und Ito, 1981; Hibasami et al., 1980; Ito et al., 1982; Mitchell et al., 1985; Pegg et al., 1983; Porta et al., 1984; Slotkin et al., 1984). Batchelor et al. (1986) konnte in Versuchen an Humanhautfibroblasten diese inhibierende Wirkung von

Dicyclohexylamin auf die Aktivität der Spermidinsynthese nicht bestätigen. Er wies aber nach, daß Arbeitsgruppen, die eine Inhibierung der Aktivität der Spermidinsynthese durch Dicyclohexylaminsulfat eines bestimmten Chemikalienlieferanten berichtet haben (z. B. Bitonti et al., 1982; Feuerstein et al., 1985; Hibasami und Ito, 1981; Hibasami et al., 1980; Ito et al., 1982; Pegg et al., 1983; Porta et al., 1984), aufgrund einer Fehlbezeichnung der Verbindung durch den Chemikalienlieferanten bis-Cyclohexylammoniumsulfat ($C_{12}H_{28}N_2SO_4$) und damit im Grunde Cyclohexylamin geprüft hatten (Batchelor et al., 1986).

8 Erfahrungen beim Menschen

Ohne weitere Angaben wurde mitgeteilt, daß eine 60minütige inhalative Exposition gegenüber 388 mg Dicyclohexylamin/m³ schwere toxische Schädigungen verursacht hat (Goldblatt, 1955).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Dicyclohexylamin in der MAK- und BAT-Werte-Liste in den Abschnitt IIb „Stoffe, für die derzeit keine MAK-Werte aufgestellt werden können“ eingeordnet und den Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert (DFG, 2000).

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

BASF AG, Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut
Dicyclohexylamin rein - Ergebnis der gewerbetoxikologischen Vorprüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. XV 273 (1965)

BASF AG
Datenblatt Dicyclohexylamin (1985 a)

BASF AG, Department of Toxicology
Dicyclohexylamin - Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit based on OECD
unveröffentlichter Bericht (1985 b)

BASF AG, Department of Toxicology
Dicyclohexylamin - Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit (short-term test)
unveröffentlichter Bericht (1985 c)

BASF AG
DIN-Sicherheitsdatenblatt Dicyclohexylamin (1987)

Batchelor, K.W., Smith, R.A., Watson, N.S.
Dicyclohexylamine is not an inhibitor of spermidine synthase
Biochem. J., 233, 307 - 308 (1986)

Bayer AG, Institut für Toxikologie
Dicyclohexylamin - Akute orale Toxizität
unveröffentlichter Bericht (1978)

Bayer AG, Institut für Toxikologie
Dicyclohexylamin - Untersuchung zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit
unveröffentlichter Bericht (1979)

Bayer AG, Geschäftsbereich Organische Chemikalien
DIN-Sicherheitsdatenblatt Dicyclohexylamin (1992)

Bitonti, A.J., McCann, P.P., Sjoerdsma, A.
Restriction of bacterial growth by inhibition of polyamine biosynthesis by using monofluoromethylornithine, difluoromethylarginine and dicyclohexylammonium sulphate
Biochem. J., 208, 435 - 441 (1982)

Carswell, T.S., Morrill, H.L.
Cyclohexylamine and dicyclohexylamine
Ind. Eng. Chem., 29, 1247 - 1251 (1937)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2000
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

- EC (European Commission)
European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz dicyclohexylamine
CD-ROM, ed. I (1996)
- Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp Chemie Lexikon
9. Aufl., S. 952
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1990)
- Feuerstein, B.G., Deen, D.F., Marton, L.J.
Effects of dicyclohexylamine sulfate, a spermidine synthase inhibitor, in 9L rat brain tumor cells
Cancer Res., 45, 4950 - 4954 (1985)
- Filov, V.A.
Untersuchung der Exposition des Organismus gegenüber Cyclohexylamin (CHA) und Dicyclohexylamin (DCHA) (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 7, 29 - 33 (1968)
- Goldblatt, M.W.
Research in industrial health in the chemical industry
Br. J. Ind. Med., 12, 1 - 20 (1955)
- Greim, H. (Hrsg.)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)
- Heil, J., Reifferscheid, G., Waldmann, P., Leyhausen, G., Geurtsen, W.
Genotoxicity of dental materials
Mutat. Res., 368, 181 - 194 (1996)
- Heilen, G., Mercker, H.J., Frank, D., Reck, R.A., Jäckh, R.
Amines, aliphatic
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A2, p. 12
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1985)
- Hibasami, H., Ito, H.
Antitumor effect of dicyclohexylammonium sulfate, a potent inhibitor of spermidine synthase
Gann, 72, 512 - 516 (1981)
- Hibasami, H., Tanaka, M., Nagai, J., Ikeda, T.
Dicyclohexylamine, a potent inhibitor of spermidine synthase in mammalian cells
FEBS Lett., 116, 99 - 101 (1980)
- IARC (International Agency for Research on Cancer)
Cyclamates (cyclamic acid, sodium cyclamate, calcium cyclamate, cyclohexylamine and dicyclohexylamine)
IARC Monographs, 22, 55 - 109 (1980)

- Ito, H., Hibasami, H., Shimura, K., Nagai, J., Hidaka, H.
Antitumor effect of dicyclohexylammonium sulfate, a potent inhibitor of spermidine synthase against P388 leukemia
Cancer Lett., 15, 229 - 235 (1982)
- Kidman, C.D., Mottram, D.R., Hickman, J.A.
Potentiation of the response of rat vas deferens to noradrenaline by dicyclohexylamine and related amines
Arch. Int. Pharmacodyn., 238, 180 - 186 (1979)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-119
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Lomonova, G.V.
Zur Frage der Toxizität des Cyclohexylamins und des Dicyclohexylamins (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., 7, 51 - 56 (1963)
- Madle, S., Beek, B., Nowak, C.
Zum Verständnis von Chromosomenmutationstests an Somazellen
in: Fahrig, R. (Hrsg.)
Mutationsforschung und genetische Toxikologie, S. 224 - 242
Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt (1993)
- Marhold, J.V.
Sbornik vysledku toxikologickeho vysetreni latek a pripravu, S. 468
Institut pro vychovu vedoucich pracovníku chemického průmyslu, Praha (1972)
- Marhold, J., Hub, M., Ruffer, F., Andrysova, O.
On the carcinogenicity of dicyclohexylamine
Neoplasma, 14, 177 - 180 (1967)
- Mitchell, J.L.A., Mahan, D.W., McCann, P.P., Qasba, P.
Dicyclohexylamine effects on HTC cell polyamine content and ornithine decarboxylase activity
Biochim. Biophys. Acta, 840, 309 - 316 (1985)
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B., Zeiger, E.
Salmonella mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals
Environ. Mutagen., 8, Suppl. 7, 1 - 119 (1986)
- Mottram, D.R., Hickman, J.A.
Studies on the modes of action of dicyclohexylamine and related amines with a potentiating effect on noradrenaline responses in the rat vas deferens
Arch. Int. Pharmacodyn., 242, 50 - 58 (1979)
- Pegg, A.E., Bitonti, A.J., McCann, P.P., Coward, J.K.
Inhibition of bacterial aminopropyltransferases by S-adenosyl-1,8-diamino-3-thiooctane and by dicyclohexylamine
FEBS Lett., 155, 192 - 196 (1983)

Pliss, G.B.

Über die karzinogene Aktivität von Dicyclohexylamin und seines Nitritsalzes (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Vopr. Onkol., 3, 659 - 669 (1958)

Polacek, I., Breuer, H.

Hypoglycemic activity of amine derivatives - preliminary observations

Arzneimittelforsch., 28 (1), 791 - 793 (1978)

Polacek, I., Ouart, J.

Hypoglycemic activity of amine derivatives - a possible mode of action

Arzneimittelforsch., 28 (1), 984 - 989 (1978)

Porta, R., Camardella, M., Gentile, V., De Santis, A.

Cerebral polyamine metabolism: inhibition of spermidine biosynthesis by dicyclohexylamine

J. Neurochem., 42, 321 - 325 (1984)

Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D., Lefevre, P.A., Westwood, F.R.

Evaluation of six short term tests for detecting organic chemical carcinogens and recommendations for their use

Nature, 264, 624 - 627 (1976)

Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D., Lefevre, P.A., Westwood, F.R.

An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens

Br. J. Cancer, 37, 873 - 959 (1978)

Slotkin, T.A., Bartolome, J., Persons, D., Whitemore, W.L.

Polyamines in brain and heart of the neonatal rat: effects of inhibitors of ornithine decarboxylase and spermidine synthase

Life Sci., 35, 1125 - 1131 (1984)

Stoltz, D.R., Khera, K.S., Bendall, R., Gunner, S.W.

Cytogenetic studies with cyclamate and related compounds

Science, 167, 1501 - 1502 (1970)

VCI (Verband der chemischen Industrie)

VCI-Altstoffliste

Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

Younger Laboratories Incorporated

Toxicity studies on dicyclohexylamine

Bericht, Project No. Y-77-40 (1977)

im Auftrag der Monsanto Company

NTIS/OTS 0545785