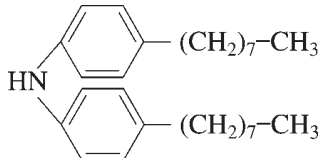


4,4'-Dioctyldiphenylamin¹

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Bis(p-octylphenyl)amin p,p'-Dioctyldiphenylamin 4-Octyl-N-(4-octylphenyl)anilin 4-Octyl-N-(4-octylphenyl)benzolamin
Chemische Bezeichnung und CAS-Nr.	4,4'-Dioctyldiphenylamin [101-67-7] Reaktionsprodukt des Diphenylamins mit 2,4,4-Trimethyl-1-penten [68411-46-1]
Formel	 <p>bzw. $C_8H_{17}C_6H_4NHC_6H_4C_8H_{17}$ $C_{28}H_{43}N$</p>
Molmasse	393,7
Schmelzpunkt	96–97°C für CAS-Nr. 101-67-7 75–85°C für CAS-Nr. 68411-46-1
Siedepunkt	n. a.
log P_{OW}	11,26 [101-67-7] (ber.; OECD 2001 b) 5,2–10,82 [68411-46-1] (ber.; OECD 2001 a)

¹ Struktur- und Stellungsisomere der Octylgruppen [68411-46-1] eingeschlossen, nachfolgend als „octyliertes Diphenylamin“ bezeichnet; sekundäres Amin, Nitrosaminbildung nicht untersucht

2 4,4'-Dioctyldiphenylamin

Löslichkeit (bei 21°C)	unlöslich in Wasser (<1 mg/ml), DMSO (<1 mg/ml) und Ethanol (<1 mg/ml), löslich in Aceton (≥ 100 mg/ml) (NTP 1991)
Reinheit/Verunreinigungen	n. a.
Stabilität	Stabil unter Normalbedingungen, beim Erhitzen Zersetzung unter Freisetzung von Stickoxiden, Kohlenmonoxid und Kohlendioxid (NTP 1991)
Herstellung	Umsetzung von Diphenylamin mit α -Diisobutylen (2,4,4-Trimethyl-1-penten) (Uniroyal Chemical undatiert)
Verwendung	Antioxidans in Schmierölen und -fetten, Additiv in Kautschuk- und Gummiprodukten (Alterungsschutzmittel mit Ermüdungsschutzwirkung) (Hofmann 1980)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die akute orale und dermale Toxizität von 4,4'-Dioctyldiphenylamin und octyliertem Diphenylamin ist sehr gering. Die orale LD₅₀ bei der Ratte liegt über 5000 mg/kg KG, die dermale LD₅₀ über 2000 mg/kg KG.

Es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung aus Umgang und Produktion oder aus tierexperimentellen und Human-Untersuchungen vor. Im Tierversuch ist die Reizwirkung an Haut und Augen schwach. 4,4'-Dioctyldiphenylamin wirkt mit und ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung im Salmonella-Mutagenitätstest, in einem Mutagenitätstest an *Saccharomyces cerevisiae* D4, im SCE-Test, im Chromosomenaberrationstest sowie im Maus-Lymphom-Test nicht genotoxisch. Der Dominant-Letal-Test bei der Maus ist negativ. Positive Ergebnisse im Dominant-Letal-Test bei der Ratte sind von den Autoren der Untersuchung selbst mit Bezug auf historische Kontrollen als marginal eingestuft worden, ebenso das positive Ergebnis im UDS-Test in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems.

2 Wirkungsmechanismus

Zur möglichen Nitrosaminbildung dieses sekundären Amins liegen keine Untersuchungen vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Es liegen keine Angaben vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Weder beim Umgang mit octyliertem Diphenylamin noch bei dessen Produktion wurden adverse Effekte beobachtet. Epikutan-Tests mit octyliertem Diphenylamin ergaben keine Hinweise auf eine Reizwirkung oder auf eine sensibilisierende Wirkung (k. w. A.; Uniroyal Chemical 1979).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Es liegen keine Angaben vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀ bei der Ratte wurde mit 7580 mg 4,4'-Dioctyldiphenylamin/kg KG angegeben (NTP 1991). Nach einer anderen Angabe überlebten alle 5 Ratten die Applikation von 7940 mg/kg KG (OECD 2001 b).

Alle Ratten und Mäuse (je 5 Tiere pro Gruppe und Dosis) überlebten einmalige orale Dosen von 4000 und 8000 mg 4,4'-Dioctyldiphenylamin/kg KG in Maiskeimöl (AMRL 1974).

Für octyliertes Diphenylamin (OECD 2001 a; Uniroyal Chemical 1999) lag die LD₅₀ bei Ratten über 5000 mg/kg KG. Es wurden keine makroskopisch sichtbaren Organbefunde festgestellt (OECD 2001 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ bei Ratten war für octyliertes Diphenylamin größer als 2000 mg/kg KG. Vergiftungssymptome waren Piloarrektion, anomale Körperhaltung und Dyspnoe. Die Autopsie ergab keine Abweichung von Normalbefunden (OECD 2001 a). Die LD₅₀ einer 40%igen Lösung von 4,4'-Dioctyldiphenylamin bei Kaninchen war größer als 7940 mg/kg KG (OECD 2001 b).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Es liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

4,4'-Dioctyldiphenylamin führte im Draize-Test auf primäre Hautreizung an intakter und abradierter Kaninchenhaut zu keinen Reizerscheinungen (AMRL 1974).

4 4,4'-Diocetyldiphenylamin

Octyliertes Diphenylamin wirkte beim Meerschweinchen und Kaninchen nicht hautreizend (k. w. A.; Uniroyal Chemical 1979, 1999) bzw. reizte die Kaninchenhaut minimal (Uniroyal Chemical 1998).

5.3.2 Auge

Octyliertes Diphenylamin wirkte am Kaninchenauge leicht reizend (k. w. A.; Uniroyal Chemical 1998, 1999).

5.4 Allergene Wirkung

Weder für 4,4'-Diocetyldiphenylamin im modifizierten Landsteiner-Test (AMRL 1974) noch für octyliertes Diphenylamin (k. w. A.; Uniroyal Chemical 1999) war eine sensibilisierende Wirkung beim Meerschweinchen nachweisbar. Im Magnusson-Kligmann-Maximierungstest nach OECD-Richtlinie 406 erwies sich octyliertes Diphenylamin ebenfalls als negativ (OECD 2001 a).

5.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Angaben vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

4,4'-Diocetyldiphenylamin führte in Konzentrationen von 0,1; 1; 10; 100 und 500 µg/Platte in Ab- und Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Fraktion aus den Lebern Aroclor-1254-behandelter Ratten) weder zu Reversionen in den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 noch zu Genkonversionen bei *Saccharomyces cerevisiae* D4 (AMRL 1978).

Auch in einem weiteren Salmonella-Mutagenitätstest an den Stämmen TA97, TA98, TA100, TA1535 und TA1537 war 4,4'-Diocetyldiphenylamin in Konzentrationen von 100–10 000 µg/Platte nicht mutagen (Zeiger et al. 1992).

Octyliertes Diphenylamin erwies sich an den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in Konzentrationen bis 1000 bzw. 2500 µg/ml ebenfalls als negativ (OECD 2001 a).

In einem DNA-Reparatur-Test an der menschlichen Zelllinie WI-38 wurde die Wirkung von 4,4'-Diocetyldiphenylamin (100, 500, 1000 und 5000 µg/ml) auf den Einbau von ³H-Thymidin in die DNA in Gegenwart des DNA-Synthesehemmers Hydroxyharnstoff untersucht. In Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems war der Einbau bei allen Konzentration gegenüber der Kontrolle signifikant um mindestens 51 bis maximal 84% erhöht. In Anwesenheit einer S9-Fraktion aus Mäuse-Lebern wurde bei allen Konzentrationen eine nicht signifikante Erhöhung des Einbaus um 32–37% gefunden (AMRL 1978). Es bleibt unklar, ob die beobachteten

Stimulierungen des Einbaus von ^3H -Thymidin auf einer Induktion von DNA-Reparatur beruhen, da das eingesetzte Messverfahren keine eindeutige Unterscheidung der Reparatursynthese von der replikativen DNA-Synthese erlaubt.

4,4'-Dioctyldiphenylamin verursachte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems weder SCE noch Chromosomenaberrationen an CHO-Zellen (Love-day et al. 1990).

In zytogenetischen Tests an den Hamsterzelllinien CHO und CHL induzierte 4,4'-Dioctyldiphenylamin weder in Ab- noch in Anwesenheit von S9 aus den Lebern von Ratten, die mit der PCB-Mischung KC-400 behandelt worden waren, strukturelle Chromosomenaberrationen. Die maximalen getesteten Konzentrationen, die zu einer mehr als 50%igen Hemmung des Zellwachstums führten, lagen bei 500 µg/ml (CHL-Zellen) bzw. 4450 µg/ml (CHO-Zellen) (Sofuni et al. 1990).

In einem TK^{+/-}-Genmutationstest an L5178Y-Mauslymphomzellen war 4,4'-Dioctyldiphenylamin in Konzentrationen von 0,04; 0,08; 0,16; 0,32; 0,64 und 1,25 mg/ml weder in An- noch in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Fraktion aus den Lebern von Mäusen) mutagen. Bei der höchsten getesteten Konzentration war das relative Wachstum der Zellen nach der 4-stündigen Behandlung gegenüber der unbehandelten Kontrolle auf 58% (ohne Aktivierung) bzw. 52% (mit Aktivierung) vermindert (AMRL 1978).

5.6.2 In vivo

In einem Dominant-Letal-Test wurden Gruppen von je 10 männlichen CD-1-Mäusen im Alter von 10 Wochen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 200, 670 oder 2000 mg 4,4'-Dioctyldiphenylamin/kg KG in Maiskeimöl mittels Schlundsonde verabreicht. Nach 2-tägiger Erholungszeit wurde jedes Männchen über einen Zeitraum von 7 Wochen jeweils 1 Woche lang mit 2 unbehandelten Weibchen verpaart. Als Positivkontrolle diente Triethylenmelamin (0,5 mg/kg KG i.p., 2 Tage vor der ersten Verpaarung). Die Weibchen wurden 14 Tage nach der Verpaarung getötet und bezüglich der Zahl der Implantate, der Resorptionen und der lebenden und toten Embryonen untersucht. In dieser Untersuchung war 4,4'-Dioctyldiphenylamin ohne Effekt (AMRL 1978).

Von derselben Arbeitsgruppe wurde mittels des gleichen Studiendesigns und unter Einsatz der gleichen Dosierungen ein Dominant-Letal-Test an der Ratte (CRL:COBS CD(SD)Br-Stamm, Alter 10 Wochen) durchgeführt. Die Ergebnisse aus der 1. Verpaarungswoche waren nur eingeschränkt verwertbar, da keines der Weibchen aus der Kontroll-Gruppe trächtig war. Bei den Weibchen der 6. Verpaarungswoche war die Zahl der Präimplantationsverluste bei allen drei Dosierungen gegenüber der Kontrolle signifikant ($p < 0,01$), aber nicht dosisabhängig erhöht. Es wurden keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Postimplantationsverlusten erhalten. Die Autoren stuften das Ergebnis selbst mit Bezug auf historische Kontrollen als marginal positiv ein und wiesen darauf hin, dass bei der Bewertung des Dominant-Letaltests den Präimplantationsverlusten eine geringere Bedeutung als den Postimplantationsverlusten zukommt (AMRL 1978).

5.7 Kanzerogenität

Es liegen keine Angaben vor.

6 4,4'-Diocetyldiphenylamin

6 Bewertung

Erfahrungen beim Menschen, aus denen ein MAK-Wert abgeleitet werden könnte, liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zur wiederholten Exposition fehlen ebenfalls. Wegen der mangelhaften Datenlage kann kein MAK-Wert aufgestellt werden. 4,4'-Diocetyldiphenylamin wird in Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste eingestuft. Die vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität von 4,4'-Diocetyldiphenylamin rechtfertigen keine diesbezügliche Einstufung der Substanz. Eine Markierung mit „Sh“ ist nicht zu begründen. So sind trotz vermutlich weiter Verbreitung der Substanz keine Fälle von Sensibilisierung aus Umgang und Produktion beschrieben. Auch haben sich aus Epikutantests an Mensch und Tier keine Hinweise auf eine mögliche sensibilisierende Wirkung ergeben. Zur sensibilisierenden Wirkung auf die Atemwege liegen keine Informationen vor. Die Datenlage ist für eine Markierung mit „H“ unzureichend.

7 Literatur

- AMRL (Aerospace Medical Research Laboratory) (1974) Acute toxicity studies on four amine compounds. In: Toxic hazards research unit annual technical report: 1974 (Report No. AMRL-TR-74-78), NTIS Doc AD A011 559, NTIS, Springfield, VA, USA, 70–77
- AMRL (1978) Mutagen and oncogen study on 4,4'-diocetyldiphenylamine. AMRL-TR-78-46, Wright-Patterson Air Force Base, OH, USA
- Hofmann W (1980) Kautschuk-Technologie, Gentner, Stuttgart, 319
- Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V: Results with 46 chemicals. Environ Mol Mutagen 16: 272–303
- NTP (National Toxicology Program) (1991) 4,4'-Diocetyldiphenylamine. Chemical repository, http://157.98.10.135/cgi/iH_Indexes/Chem_H&S/iH_Chem_H&S_Frames.html
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2001 a) SIDS Dossier, benzenamine, N-phenyl-, reaction product with 2,4,4-trimethylpentene, CAS No 68411-46-1, OECD, Paris
- OECD (2001 b) SIDS Dossier, benzenamine, 4-octyl-N-(octylphenyl)-, 101-67-7, OECD, Paris
- Sofuni T, Matsuoka A, Sawada M, Ishidate Jr M, Zeiger E, Shelby MD (1990) A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. Mutat Res 241: 175–213
- Uniroyal Chemical (undatiert) „Octamine“, product information, Uniroyal Chemical, Division of Uniroyal Inc., Naugatuck, CT, USA
- Uniroyal Chemical (1979) „Octamine®“, product safety data sheet, 14. September 1979, Uniroyal Chemical, Division of Uniroyal Inc., Naugatuck, CT, USA
- Uniroyal Chemical (1998) Naugalube 640 material safety data sheet, 10/1/98, Uniroyal Chemical Company, Inc., Middlebury, CT, USA
- Uniroyal Chemical (1999) „Octamine®“, material safety data sheet, 6/23/99, Uniroyal Chemical Company, Inc., Middlebury, CT, USA
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) Salmonella mutagenicity test: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environ Mol Mutagen 19, Suppl 21: 2–141

abgeschlossen am 29.11.2001