

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

2-Nitro-4- methylanilin

Nr. 118

CAS-Nr. 89-62-3



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

2-Nitro-4-methylanilin

2-Nitro-4-methylaniline

1 Zusammenfassung und Bewertung

2-Nitro-4-methylanilin ist nach einmaliger oraler und dermaler Applikation gering toxisch (LD₅₀ Ratte oral > 5000 bis 9890 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Maus oral > 3200 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Ratte dermal > 2000 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Meerschweinchen dermal > 1000 mg/kg Körpergewicht) und hat bei Ratten und Katzen nur eine schwache Methämoglobinbildung induziert. In einem Versuch ist bei Ratten eine orale LD₅₀ von 1903 mg/kg Körpergewicht ermittelt worden. Nach 4wöchiger oraler Verabreichung von 0 (Kontrollen), 40, 200 und 1000 mg/kg Körpergewicht an Ratten hat 2-Nitro-4-methylanilin bei weiblichen Tieren ab 200 mg/kg Körpergewicht, bei männlichen Tieren bei 1000 mg/kg Körpergewicht eine leichte Anämie bewirkt. In der obersten Dosisgruppe sind bei beiden Geschlechtern die Lebergewichte und bei den weiblichen Tieren auch die Nierengewichte erhöht gewesen, jeweils ohne histopathologisches Korrelat. Der no effect level beträgt für männliche Ratten 200 mg/kg Körpergewicht und für weibliche Ratten 40 mg/kg Körpergewicht.

In nach gültigen Richtlinien durchgeführten Studien besitzt der Stoff beim Kaninchen keine primäre Haut- und Augenreizwirkung.

Salmonella/Mikrosomen-Teste mit 2-Nitro-4-methylanilin an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 2637 sowie Escherichia coli WP2uvrA haben uneinheitliche Ergebnisse erbracht. Im HPRT-Test an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters hat sich 2-Nitro-4-methylanilin als nicht gentoxisch erwiesen, während die Substanz in einem Maus-Lymphoma-Test mit metabolischer Aktivierung konzentrationsabhängig Genmutationen bewirkt hat. Im in vitro-DNA-Repair-Test mit Rattenhepatozyten finden sich keine Hinweise auf eine DNA-schädigende Wirkung von 2-Nitro-4-methylanilin. Ebenso ist ein Mikronukleustest an der Maus mit intraperitonealer Applikation negativ. Zusammenfassend besitzt 2-Nitro-4-methylanilin kein relevantes gentoxisches Potential.

Zwei Zelltransformationsteste an Mäusefibroblasten (BALB/3T3- bzw. BALBc/3T3) haben positive Ergebnisse gezeigt, ein weiterer dagegen ein negatives.

Summary and assessment

2-Nitro-4-methylaniline is of low toxicity following single oral administration and single dermal application (LD₅₀ rat oral > 5000 to 9890 mg/kg body weight; LD₅₀ mouse oral > 3200 mg/kg body weight; LD₅₀ rat dermal > 2000 mg/kg body weight; LD₅₀ guinea pig dermal > 1000 mg/kg body weight), and the substance induces only slight methaemoglobin formation in rats and cats. In a study in rats, an oral LD₅₀ of 1903 mg/kg body weight was found. On 4-week oral administration of 0 (controls), 40, 200 and 1000 mg/kg body weight to rats, 2-nitro-4-methylaniline caused minor anaemia in the females and males, starting at doses of 200 mg/kg body weight and 1000 mg/kg body weight, respectively. In the highest dose group there was an increase in the liver weights in both sexes and the females also had increased kidney weights, but there was no histopathological correlate in either case. The no effect levels are 200 mg/kg body weight and 40 mg/kg body weight for male and female rats, respectively.

In studies conducted in accordance with current relevant guidelines, the chemical has no primary irritant effect on the skin and the eye of the rabbit.

Salmonella/microsome assays with 2-nitro-4-methylaniline in the Salmonella typhimurium strains TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 2637 as well as Escherichia coli WP2uvrA have produced varying results. In the HPRT assay using Chinese hamster V79 cells 2-nitro-4-methylaniline did not prove genotoxic, whereas in a mouse lymphoma test with metabolic activation the substance caused gene mutations in a concentration-dependent manner. The in vitro DNA repair test in rat hepatocytes has not produced any evidence that 2-nitro-4-methylaniline causes damage to the DNA. Similarly, the results of a mouse micronucleus test were negative after intraperitoneal administration. In summary, 2-nitro-4-methylaniline possesses no relevant genotoxic potential.

Two cell transformation tests in mouse fibroblasts (BALB/3T3 and BALBc/3T3) produced positive results, whereas the result from a further such test was negative.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	2-Nitro-4-methylanilin
2.2	IUPAC-Name	1-Amino-2-nitro-4-methylbenzol
2.3	CAS-Nr.	89-62-3
2.4	EINECS-Nr.	201-924-9

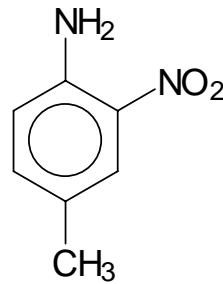
3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Amarthol Fast Red GL Base
Amarthol Fast Red GL Salt
1-Amino-2-nitro-4-methylbenzene
4-Amino-3-nitrotoluene
Azoamine Red A
Azobase NAT
Azoene Fast Red GL Salt
Azofix Red GL Salt
Azoic Diazo Component 8
Benzenamine, 4-methyl-2-nitro- (9CI)
C.I. 37110
Devol Red G
Devol Red Salt G
Diazo Fast Red GL
Fast Red Base GL
Fast Red Base JL
Fast Red G Base
Fast Red GL
Fast Red GL Base
Fast Red MGL Base
Fast Red 3NT Base
Fast Red 3NT Salt
HD Fast Red GL Base
Hiltonil Fast Red GL Base
Hiltosal Fast Red GL Salt
Lake Red G Base
Lithosol Scarlet Base M

Lithosol Scarlet Base MB
Lithosol Scarlet Base MBW
Lithosol Scarlet Base MW
4-Methyl-2-nitroanilin
4-Methyl-2-nitroaniline
Mitsui Red GL Base
MNPT
Naphthanil Red G Base
Naphtoelan Fast Red GL Base
3-Nitro-4-aminotoluene
3-Nitro-4-aminotoluol
2-Nitro-4-methylaniline
2-Nitro-4-toluidin
3-Nitro-4-toluidin
3-Nitro-p-toluidin
m-Nitro-p-toluidin
m-Nitro-p-toluidine
2-Nitro-p-toluidine
Ölbase
Ölbase TF
Red Base Ciba VII
Red Base Irga VII
Red Base NGL
Red G Base
Red G Salt
Red Salt Ciba VII
Red Salt Irga VII
Sanyo Fast Red GL Base
Shinnippon Fast Red GL Base
Tolabase Fast Red GL
p-Toluidine, 2-nitro- (8Cl)
Toyo Fast Red GL Base

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_7H_8O_2N_2$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	152,15
5.2	Schmelzpunkt, °C	114 (Erstarrungstemperatur, getrocknet) (Bayer, 1990 a) 116,3 (Lide und Frederikse, 1996) 117 (Booth, 1991)
5.3	Siedepunkt, °C	134 (bei 2,6 hPa) (Booth, 1991)
5.4	Dampfdruck, hPa	$2,96 \times 10^{-5}$ (bei 20 °C) $1,31 \times 10^{-3}$ (bei 50 °C) $4,02 \times 10^{-3}$ (bei 60 °C) (Bayer, 1990 a)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,31 (bei 15 °C) (Booth, 1991) 1,16 (bei 121 °C; Schmelze) (Lide und Frederikse, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	ca. 0,16 g/l (bei 20 °C) (Bayer, 1990 a)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol und Chloroform (Lide und Frederikse, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	ca. 6,5 bei 0,1 g/l Wasser (Bayer, 1990 a)
5.10	Umrechnungsfaktor	$1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 6,21 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,16 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$ (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Nitrierung von N-Acetyl-p-toluidin mit Mischsäure mit anschließender Hydrolyse (Booth, 1991).

6.2 Verwendung

Als Diazo-Komponente in C.I. Pigment Yellow 1 und C.I. Pigment Red 3 (Booth, 1991).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

2-Nitro-4-methylanilin wurde einmalig oral per Schlundsonde als 25prozentige Aufschwemmung in Stärkeschleim weiblichen SPF-Wistar-Ratten (93 bis 153 g schwer) in Dosen von 4000 bis 15000 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Pro Dosis wurden 10 Ratten eingesetzt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 7 Tage. Als LD₅₀-Wert wurden 9890 mg/kg Körpergewicht ermittelt. An Symptomen wurden Bauch- bzw. Seitenlage beobachtet. Die Tiere verendeten innerhalb von 2½ bis 48 Stunden (Hoechst, 1967).

5 männliche Wistar-II-Ratten (160 bis 180 g schwer) erhielten 5000 mg 2-Nitro-4-methylanilin/kg Körpergewicht als Lösung in Polyethylenglykol 400 einmal oral mittels Schlundsonde. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Es traten keine Symptome und keine Todesfälle auf. Die LD₅₀ betrug somit > 5000 mg/kg Körpergewicht (Bayer, 1978 a).

In einer weiteren Untersuchung wurde 2-Nitro-4-methylanilin als 10prozentige Zubereitung in 0,5prozentigem Guar-Gummi einmal oral je 20 Ratten

in Dosen von 200 bis 3200 mg/kg Körpergewicht verabreicht. An Symptomen wurden leichte Schwäche, untypisch gefärbter Harn, schleimige Absonderung um die Augen und Steifheit beobachtet, die nach zwei Tagen reversibel waren. Die LD₅₀ betrug 1903 (1355 bis 2672) mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1979).

Eine andere orale LD₅₀ von 2-Nitro-4-methylanilin für Ratten wurde mit 6860 (6470 bis 7280) mg/kg Körpergewicht angegeben (keine weiteren Angaben; Marhold, 1972).

Mäusen (20 Tiere/Gruppe) wurde 2-Nitro-4-methylanilin in Dosen von 200 bis 3200 mg/kg Körpergewicht (10prozentig in Guar-Gummi) einmalig oral verabreicht. An Symptomen wurden leichte Prostration und untypisch gefärbter Harn beobachtet, die nach einem Tag reversibel waren. Die LD₅₀ betrug > 3200 mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1979).

Die akute dermale Toxizität von 2-Nitro-4-methylanilin (Reinheitsgrad 76,3 %, Wasser 23,9 %) wurde nach der Richtlinie 84/449/EEC geprüft. Je 5 männliche und weibliche Wistar-Ratten (Durchschnittsgewicht bei Versuchsbeginn 248 bzw. 209 g) erhielten einmal 2000 mg/kg Körpergewicht als Mischung mit [®]Cremophor EL (2 : 1) okklusiv auf die mechanisch enthaarte Rücken- und Flankenhaut. Die Einwirkungszeit betrug 24 Stunden, die Nachbeobachtungszeit 14 Tage. Es traten keine systemischen Vergiftungssymptome und keine Todesfälle auf. Bei 2 weiblichen Ratten war die Applikationsstelle vom 1. bis 5. Tag nach der Applikation gerötet. Die Sektion zeigte keine makroskopischen Befunde. Die LD₅₀ betrug somit > 2000 mg/kg Körpergewicht (Bayer, 1990 b).

Für Meerschweinchen (3 Tiere/Gruppe) betrug die dermale LD₅₀ von festem, mit Wasser angefeuchtetem 2-Nitro-4-methylanilin nach okklusiver Applikation > 1000 mg/kg Körpergewicht. Lokal kam es 24 Stunden nach der Applikation zu einem leichten Ödem und einer Verfärbung der Haut, nach einer Woche zu Schuppung und Verfärbung, die auch noch nach 2 Wochen bestand (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1979).

• **Methämoglobinbildung**

Je 2 männliche Katzen (3,15 bis 4 kg schwer) erhielten 25 bzw. 100 mg 2-Nitro-4-methylanilin/kg Körpergewicht als 0,625- bzw. 2,5prozentige Aufschwemmung in Stärkeschleim einmalig per Schlundsonde. 1, 3, 7 und 24 Stunden nach der Applikation wurde die Methämoglobinbildung untersucht. In der hohen Dosisgruppe wurde 7 Stunden nach Applikation eine leichte Methämoglobinbildung von 1,4 bzw. 1,8 % beobachtet (keine weiteren Angaben; Hoechst, 1967).

Auch in einer Untersuchung an Ratten erwies sich 2-Nitro-4-methylanilin nur als ein sehr schwacher Methämoglobinbildner. 3 Ratten erhielten einmal 1000 mg/kg Körpergewicht oral als 10prozentige Zubereitung in 0,5prozentigem Guar-Gummi. Im Vergleich wurden m-Dinitrobenzol (30 mg/kg Körpergewicht) und Wasser verabreicht. Nach 2 Stunden lagen die Methämoglobinwerte bei den mit 2-Nitro-4-methylanilin behandelten Tieren bei 0,9 % und nach 4 Stunden bei 1,0 %. Die Werte für m-Dinitrobenzol betrugen 66,2 bzw. 58,2 % und die für Wasser 0,1 bzw. 0,5 % (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1980).

Subakute Toxizität

In einer Vorstudie für eine 28-Tage-Studie erhielten 3 männliche und 3 weibliche Wistar-Ratten 2-Nitro-4-methylanilin in einer Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag über 14 Tage per Schlundsonde verabreicht. Männliche und weibliche Tiere zeigten an Symptomen Hockstellung, unkoordinierten Gang, verminderte Spontanaktivität und Mydriasis, die nach 3 Tagen reversibel waren. Die Körpergewichtsentwicklung war nicht beeinträchtigt. Bei der Sektion wurden bei den männlichen Tieren Samenbläschen festgestellt, die in ihrer Größe extrem reduziert waren (keine weiteren Angaben; Hoechst, 1993).

In der anschließenden 28-Tage-Studie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407 erhielten je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (Hoe:WISKf, Ausgangsalter ca. 6 Wochen) 2-Nitro-4-methylanilin (Reinheitsgrad > 99 %) täglich (7mal pro Woche) in Dosen von 0 (Kontrollen), 40, 200 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht als Suspension in Sesamöl mittels Schlundsonde. Es traten keine Todesfälle auf. An Symptomen wurde bei den Tieren der oberen Dosisgruppe vom 21. Versuchstag an verstärkte Salivation beobachtet.

Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch glichen denen der Kontrollgruppe. Bei den Ratten der oberen Dosisgruppe kam es vom 13. Versuchstag an bis zum Versuchsende zu einem leicht gesteigerten Trinkwasserverbrauch und zu erhöhtem Harnvolumen. Der Harn war orange bis rötlich verfärbt. In der höchsten Dosisgruppe waren bei beiden Geschlechtern die Erythrozytenzahlen, der Hämoglobingehalt und der Hämatokritwert und in der mittleren Dosisgruppe bei den weiblichen Ratten die Hämoglobinwerte sowie die Hämatokritwerte erniedrigt. Die klinisch-chemischen Untersuchungen ergaben bei den männlichen und weiblichen Tieren der oberen Dosisgruppe erhöhte Blutharnstoffspiegel und bei den weiblichen Tieren der oberen Dosisgruppe zusätzlich einen Anstieg der Serum- γ -Glutamyltransferase-Aktivität. Die Ratten der oberen Dosisgruppe wiesen erhöhte absolute und relative Lebergewichte (beide Geschlechter) und die weiblichen Tiere dieser Gruppe zusätzlich erhöhte relative Nierengewichte auf. Makroskopisch und histopathologisch wurden keine substanzbedingten Veränderungen gefunden. Der Befund der extrem in der Größe reduzierten Samenbläschen aus der Vorstudie (siehe oben) konnte nicht bestätigt werden. Somit betrug der no effect level für männliche Ratten 200 mg/kg Körpergewicht und für weibliche Ratten 40 mg/kg Körpergewicht (Hoechst, 1993).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Prüfung der Hautreizwirkung von 2-Nitro-4-methylanilin (Reinheitsgrad 88,1 %) erfolgte gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 an 3 Albino-Neuseeland-Kaninchen (Gewicht 2,7 bis 3,6 kg). Sie erhielten einmal 500 mg der Substanz (angeteigt mit 0,45 ml 0,9prozentiger Kochsalzlösung) 4 Stunden lang semiokklusiv auf die mechanisch enthaarte Rückenhaut. 30 bis 60 Minuten sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Entfernen des Pflasters erfolgte die Befundung der Haut. Während der gesamten Beobachtungszeit wurden keine Reizerscheinungen beobachtet. Die Hautoberfläche war lediglich gelb verfärbt (Hoechst, 1989 a).

Auch nach einmal 24stündiger Einwirkung von 500 mg 2-Nitro-4-methylanilin auf die Innenseite des Kaninchenohres und 7tägiger Nachbeobachtungszeit wurden bei den 2 eingesetzten Tieren keine Reizungen festgestellt (Bayer, 1978 b).

Je 5 Kaninchen (Gelb-Silber) wurden intrakutan 0,02 ml einer 10-, 5-, 1-, 0,01- und 0,001prozentigen öligen Aufschwemmung von 2-Nitro-4-methylanilin in die enthaarte Flankenhaut injiziert. Auf keine der Injektionen folgte eine Hautreaktion. Nach Auftragen von 0,5 ml einer 10- und 5prozentigen öligen Aufschwemmung von 2-Nitro-4-methylanilin 5mal in 5 Tagen auf die enthaarte intakte Flankenhaut von je 5 Kaninchen wurde bei Versuchsende in der hohen Konzentration eine starke Schuppung der Haut beobachtet und bei 2 von 5 Kaninchen war die Haut leicht rissig. Die 5prozentige ölige Aufschwemmung führte zu keinen Reizerscheinungen (Hoechst, 1967).

Die Augenreizwirkung von 2-Nitro-4-methylanilin (Reinheitsgrad 88,1 %) wurde nach der OECD-Richtlinie Nr. 405 an 3 Albino-Neuseeland-Kaninchen (3,0 bis 4,3 kg schwer) geprüft. Die Tiere erhielten einmal 100 mg in den Bindehautsack eines Auges. Die Beurteilung der Augen erfolgte 1, 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation. Nach einer Stunde bis 2 Tagen zeigten die Bindehäute eine deutliche Hyperämie bis zur diffus karmesinroten Farbe und leichte bis deutliche Schwellungen. Außerdem war bei allen 3 Tieren ein durch die Testsubstanz verfärbter Augenausfluß zu beobachten. Die Befunde waren ab 3 Tage nach der Instillation reversibel. Als mittlere numerische Reizwerte ergaben sich für Bindehautrötung 0,33, für Bindehautschwellung, Iritis und Hornhauttrübung 0,0 (Hoechst, 1989 b). Somit erwies sich die Substanz als nicht reizend am Auge.

In einer weiteren Untersuchung ergaben sich nach einmaliger Instillation von 50 mg 2-Nitro-4-methylanilin in den Bindehautsack des Kaninchenauges bei den 2 eingesetzten Tieren (Weiße Neuseeländer) keine Reizerscheinungen (Bayer, 1978 b).

Nach Instillation einiger Kristalle von 2-Nitro-4-methylanilin in den Bindehautsack des Kaninchenauges kam es zu leichten, nach 48 Stunden reversiblen Reizungen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, ohne Jahreszahl).

Zur Prüfung der Augenreizwirkung von 2-Nitro-4-methylanilin wurden je 0,1 ml einer 10- und 5prozentigen öligen Aufschwemmung in den Bindehautsack des Kaninchenauges instilliert. Nach 1, 3, 7 und 24 Stunden wurden die Augen untersucht. Es wurden keine Reizerscheinungen beobachtet (Hoechst, 1967).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

2-Nitro-4-methylanilin (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) auf genmutagene Wirkung untersucht. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 0,5 bis 5000 µg/Platte. Die höchste Konzentration war für die Stämme TA 98 und TA 100 bakteriotoxisch. Weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung ergab sich eine Erhöhung der Revertanzahlen. Ein bestätigendes Wiederholungsexperiment wurde nicht durchgeführt (LBI, 1979 a).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test (Standard-Platteninkorporationstest) wurde 2-Nitro-4-methylanilin (keine Angaben zum Reinheitsgrad) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 sowie an Escherichia coli WP2uvrA ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) untersucht. Als Konzentrationen wurden 4 bis 5000 µg/Platte gewählt, wobei mindestens die höchste Konzentration bakteriotoxisch war. Die Testsubstanz erwies sich als konzentrationsabhängig mutagen am Stamm TA 1537 mit metabolischer Aktivierung und an den Stämmen TA 98 und TA 1538 mit und ohne metabolische Aktivierung (Hoechst, 1982).

Ein Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 und TA 2637 sowie an Escherichia coli WP2uvrA und WP2uvrA/pKM (mit

und ohne Zusatz von Norharman) erwies sich als negativ (keine weiteren Angaben; Shimizu und Takemura, 1984).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation wurde 2-Nitro-4-methylanilin (keine Angaben zum Reinheitsgrad) an den Stämmen TA 98 und TA 100 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Kanechlor 500 induzierter Rattenleber) geprüft. Die Konzentrationen betragen 100 bis 5000 µg/Platte. Am Stamm TA 100 erwies sich die Substanz als negativ und am Stamm TA 98 als schwach positiv (keine weiteren Angaben; Kawai et al., 1987).

Mit 2-Nitro-4-methylanilin (Reinheitsgrad 98 %) wurde weiterhin ein HPRT-Test mit unabhängigem Wiederholungsexperiment an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) durchgeführt. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 5, 15,8, 158 und 500 µg/ml. In der höchsten Konzentration wurde eine deutliche Ausfällung der Testsubstanz beobachtet. N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (1 µg/ml) und 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (10 µg/ml) dienten als positive Kontrollsubstanzen. Die Inkubationszeiten betragen ohne metabolische Aktivierung 24 Stunden und mit metabolischer Aktivierung 3 Stunden. Weder mit noch ohne metabolische Aktivierung erhöhte 2-Nitro-4-methylanilin die Mutationsfrequenz von V79-Zellen in diesem Testsystem (Merck, 1997).

2-Nitro-4-methylanilin (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde auch an Maus-Lymphoma-L5178Y-Zellen ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) untersucht. Mit metabolischer Aktivierung waren Konzentrationen von 31,3 bis 250 µg/ml mäßig toxisch und bewirkten einen konzentrationsabhängigen Anstieg der Mutantenfrequenz. 500 µg/ml waren zytotoxisch. Ohne metabolische Aktivierung war der Stoff bis zur höchsten geprüften Konzentration von 500 µg/ml unwirksam (LBI, 1979 b). Ein bestätigendes Wiederholungsexperiment fehlt.

2-Nitro-4-methylanilin (keine Angaben zum Reinheitsgrad) zeigte im DNA-Repair-Test an primären Rattenhepatozyten in Konzentrationen von 10^{-6} M bis 10^{-4} M (15,2 µg/ml) nach 20stündiger Inkubation keine DNA-schädigende Wirkung. 10^{-3} M (152 µg/ml) erwiesen sich als toxisch (Yoshimi et al., 1988).

7.6.2 In vivo

In vivo wurde 2-Nitro-4-methylanilin (Reinheitsgrad 76,3 %, 23,9 % Wasser) im Mikronukleustest an der Maus (OECD-Richtlinie Nr. 474) untersucht. Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen NMRI-Mäusen (28 bis 43 g schwer) erhielten 800 mg der Substanz/kg Körpergewicht als Zubereitung in 0,5prozentiger [®]Cremophor/Wasser-Emulsion einmal intraperitoneal. Die Dosis war aufgrund eines vorausgegangenen orientierenden Toxizitätsversuches gewählt worden. 16, 24 und 48 Stunden nach der Injektion wurde das Femurknochenmark präpariert. Die negativen und positiven Kontrollen (Cyclophosphamid, 20 mg/kg Körpergewicht) wurden nach 24 Stunden aufgearbeitet. Es ergaben sich zu keinem Zeitpunkt Veränderungen des Verhältnisses von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten. An keinem der Präparationszeitpunkte wurden im Vergleich zu der Negativkontrollgruppe erhöhte Häufigkeiten von Zellen mit Mikrokerneln gefunden. Somit ergaben sich keine Hinweise auf eine chromosomenschädigende Wirkung von 2-Nitro-4-methylanilin in diesem Testsystem (Bayer, 1990 c).

7.7 Kanzerogenität

In einem Zelltransformationstest an Mäusefibroblasten (BALB/3T3) ohne metabolische Aktivierung wurden Konzentrationen von 0,01 bis 20,0 µg 2-Nitro-4-methylanilin/ml eingesetzt (keine Angaben zum Reinheitsgrad der Testsubstanz). Die Konzentrationen wurden aufgrund eines Vorversuches ausgewählt, bei dem Konzentrationen ab 250 µg/ml letal für die Zellen waren. Die relativen Überlebensraten betragen bei 0,061 µg/ml 67,1 % und bei 125 µg/ml 12 %. In allen eingesetzten Testsubstanzkonzentrationen zeigten sich signifikant erhöhte Transformationsfrequenzen mit den höchsten Werten bei 1,0 und 20 µg/ml (0,73 bzw. 0,79 Foci/Versuchsansatz, Lösemittelkontrolle 0,13 Foci/Versuchsansatz und Positivkontrolle mit 3-Methylcholanthren 4,9 Foci/Versuchsansatz). Die Überlebensraten betragen in diesen Konzentrationsgruppen 62 bzw. 50 %. 2-Nitro-4-methylanilin erwies sich somit als positiv in dieser Studie (LBI, 1980 a).

Ein Folgeexperiment unter den gleichen Versuchsbedingungen erbrachte dagegen ein negatives Ergebnis. Eingesetzt wurde 2-Nitro-4-methylanilin (keine Angaben zum Reinheitsgrad) in Konzentrationen von 0,1 bis 25,0

µg/ml. Die Konzentrationen wurden aufgrund der Ergebnisse eines Vorversuches zur Zytotoxizität gewählt, bei dem Konzentrationen von 250 µg/ml und höher letal für die Zellen waren. Die relativen Überlebensraten betragen bei 0,12 µg/ml 79,4 % und bei 125 µg/ml 10,2 %. Bis zu einer Testsubstanzkonzentration von 25,0 µg/ml wurden keine transformierten Foci festgestellt, während sich bei den Positivkontrollen 4,6 Foci/Versuchsansatz ergaben (LBI, 1980 b).

In einem weiteren Zelltransformationstest ohne metabolisches Aktivierungssystem an BALBc/3T3-Zellen wurden 2-Nitro-4-methylanilin-Konzentrationen (keine Angaben zum Reinheitsgrad) von 15 bis 220 µg/ml mit relativen Überlebensraten von 87,2 bis 31,5 % eingesetzt. In einem Versuch zur Zytotoxizität hatte sich allerdings für eine Konzentration von 250 µg/ml eine Zellüberlebensrate von nur 5,8 % ergeben. Es zeigte sich ein signifikanter konzentrationsabhängiger Anstieg der Transformationsfrequenz von 0,53 Foci/Versuchsansatz bei 15 µg/ml auf 3,13 Foci/Versuchsansatz bei 220 µg/ml (Lösemittelkontrolle (DMSO) 0,27 Foci/Versuchsansatz, Positivkontrolle mit 3-Methylcholanthren 5,4 Foci/Versuchsansatz). Die Testsubstanz zeigte in dieser Studie ein transformierendes Potential (Eastman Kodak, 1983).

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

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Keine Information vorhanden.

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 von G33 der Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen.

Literatur

Bayer AG, Institut für Toxikologie
Akute orale Toxizität von m-Nitro-p-toluidin (Ölbase)
unveröffentlichter Bericht (1978 a)

Bayer AG, Institut für Toxikologie
Untersuchung zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit von m-Nitro-p-toluidin (Ölbase)
unveröffentlichter Bericht (1978 b)

Bayer AG, Geschäftsbereich Organische Chemikalien
DIN-Sicherheitsdatenblatt m-Nitro-p-toluidin (1990 a)

Bayer AG, Institute of Industrial Toxicology
m-Nitro-p-toluidin, moist - Acute dermal toxicity study in male and female Wistar rats
unveröffentlichter Bericht Nr. 19414 (1990 b)

Bayer AG, Fachbereich Toxicology
m-Nitro-p-toluidine - Micronucleus test on the mouse
unveröffentlichter Bericht Nr. 19773 (1990 c)

Booth, G.
Nitro compounds, aromatic
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A17, p. 411 - 455
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1991)

Eastman Kodak Co., Rochester, N.Y.
Toxicity report (1979)
NTIS/OTS 0503920

Eastman Kodak Co., Rochester, N.Y.
Methemoglobinemia produced in rats by 4-methyl-2-nitroaniline
Bericht (1980)
NTIS/OTS 0503920

Eastman Kodak Co., Rochester, N.Y.
Evaluation of 4-methyl-2-nitroaniline in the in vitro BALB/C3T3 transformation assay
Bericht (1983)
NTIS/OTS 0503920

Eastman Kodak Co., Rochester, N.Y.
Toxicity report (ohne Jahreszahl)
NTIS/OTS 0503920

Hoechst AG, Gewerbe- und Arzneimitteltoxikologie
Ölbase TF = m-Nitro-p-toluidin - Toxikologische Prüfung
unveröffentlichter Bericht Nr. 32/67 (1967)

Hoechst AG, Pharma Research Exp. Pathology
A mutagenicity screening of Oelbase in bacteria (Ames test)
unveröffentlichter Bericht Nr. 749/82 (1982)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Oelbase TF - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 89.1245 (1989 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Oelbase TF - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 89.1311 (1989 b)

Hoechst AG, Pharma Development Central Toxicology
Ölbase TF - Testing for subacute oral toxicity (28 applications within 29 days) in male
and female Wistar rats
unveröffentlichter Bericht Nr. 93.0069 (1993)

Kawai, A., Goto, S., Matsumoto, Y., Matsushita, H.
Mutagenicity of aliphatic and aromatic nitro compounds
Jpn. J. Ind. Health, 29, 34 - 54 (1987)

LBI (Litton Bionetics, Inc., Kensington, Maryland, USA)
Mutagenicity evaluation of MNA in the Ames Salmonella/microsome plate test
Bericht, LBI Project No. 20988 (1979 a)
im Auftrag von Eastman Kodak, Rochester, N.Y., USA
NTIS/OTS 0503920

LBI (Litton Bionetics, Inc., Kensington, Maryland, USA)
Mutagenicity evaluation of MNA in the mouse lymphoma forward mutation assay
Bericht, LBI Project No. 20989 (1979 b)
im Auftrag von Eastman Kodak, Rochester, N.Y., USA
NTIS/OTS 0503920

LBI (Litton Bionetics, Inc., Kensington, Maryland, USA)
Evaluation of MNA in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay
Bericht, LBI Project No. 20992 (1980 a)
im Auftrag Eastman Kodak, Rochester, N.Y., USA
NTIS/OTS 0503920

LBI (Litton Bionetics, Inc., Kensington, Maryland, USA)
Evaluation of MNA in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay
Bericht, LBI Project No. 20992 (1980 b)
im Auftrag von Eastman Kodak, Rochester, N.Y., USA
NTIS/OTS 0503920

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-24
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Marhold, J.V.
Sbornik vysledku toxikologickeho vysetreni latek a pripravku, Praha, S. 133
Institut pro vychovu vedoucich pracovníku chemického průmyslu, Praha (1972)

Merck KGaA, Darmstadt
4-Methyl-2-nitroaniline (BG-Nr. 118) - In vitro mammalian cell gene mutation test
(V79/HPRT)
unveröffentlichter Bericht, Studien Nr. T13964 (1997)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Shimizu, H., Takemura, N.
Mutagenicity of some aniline derivatives
Occup. Health Chem. Ind. Proc. Int. Congr. 11th, 497 - 506 (1984)

Yoshimi, N., Sugie, S., Iwata, H., Niwa, K., Mori, H., Hashida, C., Shimizu, H.
The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cul-
tured rat hepatocytes
Mutat. Res., 206, 183 - 191 (1988)