

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

**3-Amino-4-
methoxy-
benzanilid**

Nr. 119

CAS-Nr. 120-35-4



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: ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

3-Amino-4-methoxybenzanilid

3-Amino-4-methoxybenzanilide

1 Zusammenfassung und Bewertung

Die akute Toxizität von 3-Amino-4-methoxybenzanilid ist gering (LD₅₀ Ratte oral und dermal > 2000 mg/kg Körpergewicht).

An der Haut und am Auge ist der Stoff praktisch reizlos.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test erweist sich 3-Amino-4-methoxybenzanilid ohne metabolische Aktivierung nicht, nach metabolischer Aktivierung für die Mehrzahl der Bakterienstämme konzentrationsabhängig als mutagen. In einem Mikrokerntest an Ratten, in dem den Tieren jeweils 2000 mg 3-Amino-4-methoxybenzanilid/kg Körpergewicht oral im Abstand von 24 Stunden zweimal appliziert worden sind, hat das Produkt in den Knochenmarkzellen keine chromosomalen Mutationen erzeugt.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	3-Amino-4-methoxybenzanilid
2.2	IUPAC-Name	3-Amino-4-methoxybenzoesäureanilid
2.3	CAS-Nr.	120-35-4
2.4	EINECS-Nr.	204-388-4

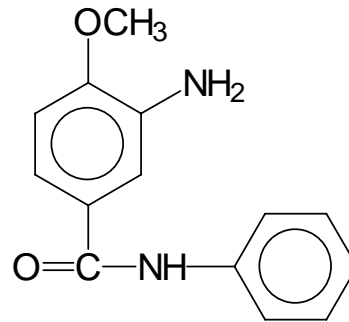
3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

3-Amino-p-anisanilid
Aminoanisbase
Aminoanisäureanilid
3-Aminoanisäureanilid
3-Amino-4-methoxybenzanilide
2-Amino-1-methoxybenzol-4-benzanilid
N-(3-Amino-4-methoxybenzoyl)anilin
3-Amino-4-methoxy-N-phenylbenzamid

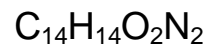
3-Amino-4-methoxy-N-phenylbenzamide
 Anisbase
 4-Methoxy-3-aminobenzanilid

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	242,30
5.2	Schmelzpunkt, °C	153 (Hoechst, 1985) 154 - 155 (Hoechst, 1990; Clariant, 1999)
5.3	Siedepunkt, °C	keine Information vorhanden
5.4	Dampfdruck, hPa	keine Information vorhanden
5.5	Dichte, g/cm ³	keine Information vorhanden
5.6	Löslichkeit in Wasser	1,9 g/l (bei 20 °C) (Hoechst, 1990; Clariant, 1999)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Methanol und Aceton (Hoechst, 1991)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	ca. 8 (bei 1,9 g/l Wasser, bei 20 °C) (Hoechst, 1990; Clariant, 1999)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 9,89 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,10 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Keine Information vorhanden.

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

Keine Information vorhanden.

6.3 Verwendung

Vorprodukt für Azopigmente (Hoechst, 1991).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Die akute orale Toxizität von 3-Amino-4-methoxybenzanilid (Reinheitsgrad 99,6 %) wurde an je 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (mittleres Anfangsgewicht 191 bzw. 184 g) nach der OECD-Richtlinie Nr. 401 geprüft. Die Dosis betrug 2000 mg/kg Körpergewicht, die Nachbeobachtungsperiode 14 Tage. Es traten keine Todesfälle auf, die Körpergewichtsentwicklung der Tiere war nicht beeinträchtigt, die Symptome waren uncharakteristisch und nach einem Tag reversibel. Die Sektion der nach Versuchsende getöteten Tiere ergab makroskopisch keine Besonderheiten. Die LD₅₀ lag somit bei > 2000 mg/kg Körpergewicht (Hoechst, 1988 a).

In einem orientierenden Fütterungsversuch mit 5 Wildmäusen (*Peromyscus maniculatus*, Heimat Nordamerika) erhielt jedes Tier 3 Tage lang Weizenkörner, die mit der Prüfsubstanz behandelt waren. Die Tiere wurden 4 Tage nachbeobachtet. Es wurden gegenüber der Kontrollgruppe 5 % weniger Weizenkörner gefressen. Innerhalb der Beobachtungszeit starben

mehr als 50 % der Mäuse. Die Tiere hatten durchschnittlich eine Substanzmenge von 1188 mg/kg Körpergewicht/Tag aufgenommen (keine weiteren Angaben; Schafer und Bowles, 1985).

Die akute dermale Toxizität von 3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR (Reinheitsgrad 99,9 %) wurde an je 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (mittleres Anfangsgewicht 202 bzw. 199 g) nach der OECD-Richtlinie Nr. 402 geprüft. Die Dosis betrug 2000 mg/kg Körpergewicht und die Nachbeobachtungszeit 14 Tage. Vor der dermalen Behandlung wurde ein etwa 30 cm² großer Bereich der Rückenhaut der Versuchstiere mechanisch enthaart. Die Substanz wurde mit 0,9-prozentiger NaCl-Lösung auf einer Aluminiumfolie (6 cm x 8 cm) angeteigt, auf die geschorene unverletzte Rückenhaut aufgebracht, mit einer Aluminiumfolie (6 cm x 8 cm) abgedeckt und mit einem Pflasterverband verschlossen. Nach einer 24-stündigen Expositionszeit wurde der Verband entfernt und die behandelte Hautfläche mit lauwarmem Wasser abgewaschen. Während der 24-stündigen Expositionszeit und der 14-tägigen Nachbeobachtungsperiode traten keine Vergiftungssymptome, keine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und keine Todesfälle auf. Die am Ende der 14-tägigen Nachbeobachtungsperiode getöteten Ratten waren frei von makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Die akute dermale Toxizität von 3-Amino-4-methoxybenzanilid war somit für männliche und weibliche Wistar-Ratten > 2000 mg/kg Körpergewicht (Hoechst, 1991).

Die intravenöse LD₅₀ bei der Maus wurde mit 320 mg/kg Körpergewicht angegeben (keine weiteren Angaben; U.S. Army, ohne Jahreszahl).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Prüfung der primären Hautreizwirkung von 3-Amino-4-methoxybenzanilid (Reinheitsgrad 99,6 %) erfolgte nach der OECD-Richtlinie Nr. 404 an 3 weißen Neuseeland-Kaninchen (1,9 bis 2,5 kg). Die Tiere erhielten einmal 4 Stunden lang 500 mg (angeteigt mit 0,3 ml Polyethylenglykol 400) semiokklusiv auf die 24 Stunden vorher mit einer elektrischen Haarschneidemaschine auf einer Fläche von etwa 25 cm² enthaarte Haut des dorsalen Rumpfbereiches. Nach einer 4-stündigen Expositionszeit wurde die noch verbliebene Testsubstanz mit lauwarmem Leitungswasser von der Haut entfernt. Die Befundungen wurden nach 30 bis 60 Minuten sowie nach 24,

48 und 72 Stunden vorgenommen. Die mittleren numerischen Reizwerte betragen für Erythem- und Schorfbildung 0,1 und für Ödembildung 0,0. Ab 48 Stunden nach der Patch-Entfernung waren alle Tiere frei von Reizerscheinungen. 3-Amino-4-methoxybenzanilid erwies sich somit an der Kaninchenhaut als praktisch reizlos (Hoechst, 1988 b).

Die Prüfung der Augenreizwirkung von 3-Amino-4-methoxybenzanilid (Reinheitsgrad 99,6 %) erfolgte an 3 weißen Neuseeland-Kaninchen (2,0 bis 2,5 kg) nach der OECD-Richtlinie Nr. 405. Die Tiere erhielten einmal 100 mg in den Konjunktivalsack eines Auges und die Befunde wurden nach 1, 24, 48 sowie 72 Stunden abgelesen. Die mittleren numerischen Reizwerte betragen für Bindehautrötung 0,3, für Bindehautschwellung 0,0, für Iritis 0,0 und für Hornhauttrübung 0,0. 3-Amino-4-methoxybenzanilid erwies sich somit am Auge als praktisch reizlos (Hoechst, 1988 c).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

3-Amino-4-methoxybenzanilid (keine Reinheitsangabe) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 und an Escherichia coli WP2 uvrA in den Konzentrationen von 0, 0,16, 0,8, 4, 20, 100 und 500 µg/Platte ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) geprüft. Als Positivkontrollsubstanzen wurden 9-Aminoacridin, 2-Aminoanthracen, ein Methylhydrazonderivat sowie Streptocotocin mitgeführt. Ein bakteriotoxischer Bereich wurde nicht erreicht. Ohne S9-Mix-Zusatz kam es bei keinem der Bakterienstämme zu einer Erhöhung der Revertanzahl im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen. In Anwesenheit

des Metabolisierungssystems erzeugte 3-Amino-4-methoxybenzanilid, abgesehen von dem Stamm TA 1535, bei den anderen geprüften Salmonella typhimurium-Stämmen (TA 98, TA 100, TA 1537 und TA 1538) ab 4 µg/Platte sowie bei dem Stamm Escherichia coli WP2 uvrA ab 100 µg/Platte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der Revertanzahl und wirkte somit mutagen (Hoechst, 1982).

In einer weiteren Studie wurde 3-Amino-4-methoxybenzanilid (Reinheitsgrad 99,9 %) im Salmonella/Mikrosomen-Plattentest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 und an Escherichia coli WP2 uvrA ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber) erneut untersucht. Vor dem Hauptversuch wurde ein Konzentrationsfindungsversuch an allen Stämmen durchgeführt. In beiden Versuchen diente DMSO als Lösungsvermittler und als Positivkontrollsubstanzen wurden in beiden Studien ohne metabolische Aktivierung für TA 98 und TA 1538 2-Nitrofluoren, für TA 100 und TA 1535 Natriumazid, für TA 1537 9-Aminoacridin und für Escherichia coli WP2 uvrA N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin sowie in den Studien mit metabolischer Aktivierung 3,4-Benzpyren und 2-Aminoanthracen mitgeführt. In dem Konzentrationsfindungsversuch wurden 2 Platten/Konzentration (0, 4, 20, 100, 500, 2500 und 10000 µg/Platte) eingesetzt. In Konzentrationen von 2500 und 10000 µg/Platte kam es bei allen 6 Bakterienstämmen zur Präzipitation der Testsubstanz und zur Hemmung des Bakterienwachstums. Ohne S9-Mix wurde bei keinem der Bakterienstämme eine Erhöhung der Revertanzahl im Vergleich zu den mitgeführten Kontrollen beobachtet. Mit S9-Mix erzeugte 3-Amino-4-methoxybenzanilid, abgesehen von dem Stamm TA 1535, bei allen anderen geprüften Bakterienstämmen ab 4 µg/Platte eine zumeist konzentrationsabhängige Erhöhung der Revertanzahl. An dem Stamm Escherichia coli WP2 uvrA war der mutagene Effekt gering. In dem Hauptversuch wurden 3 Platten/Konzentration eingesetzt. Ohne S9-Mix wurde 3-Amino-4-methoxybenzanilid an allen 6 Bakterienstämmen in Konzentrationen von 0, 4, 20, 100, 500, 2500 und 5000 µg/Platte geprüft. Diese Konzentrationen wurden für Escherichia coli WP2 uvrA auch mit metabolischer Aktivierung verwandt. Die 5 Salmonella typhimurium-Stämme wurden unter Zusatz von S9-Mix mit Konzentrationen von 0, 0,16, 0,8, 4, 20 und 100 µg/Platte und TA 100, TA 98 sowie TA 1538 zusätzlich mit der Konzentration von 0,032 µg/Platte getestet. Ohne S9-Mix kam es in dem Hauptversuch ebenfalls bei keinem der Bakterienstämme

zu einer Erhöhung der Revertanzahl im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen. In Anwesenheit des Metabolisierungssystems erzeugte 3-Amino-4-methoxybenzanilid, abgesehen von dem Stamm TA 1535, bei den anderen geprüften *Salmonella typhimurium*-Stämmen (TA 98 und TA 100) ab 0,8 µg/Platte sowie bei den Stämmen TA 1537 und TA 1538 ab 4 µg/Platte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der Revertanzahl. In dem Versuch mit *Escherichia coli* WP2 *uvrA* war die Revertanzahl ab einer Testkonzentration von 20 µg/Platte leicht, aber nicht konzentrationsabhängig erhöht. In Gegenwart des Metabolisierungssystems wirkte 3-Amino-4-methoxybenzanilid somit für die Mehrzahl der Bakterienstämme konzentrationsabhängig mutagen (Hoechst, 1985).

7.6.2 In vivo

Mit 3-Amino-4-methoxybenzanilid (Reinheitsgrad 98,6 %) wurde gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474, gemäß U.S. EPA:OPPTS 870.5395 und gemäß EEC Directive 92/69 ein Mikrokerntest an ca. 6 Wochen alten männlichen und weiblichen Hsd:Sprague-Dawley-Ratten mit einem mittleren Anfangsgewicht von 181,5 bzw. 138,1 g durchgeführt. 3-Amino-4-methoxybenzanilid wurde in dem Dosisfindungs- und in dem Hauptversuch in 0,5-prozentiger Tylose H4000 G4 PHA in einer Konzentration von 20 % suspendiert und jeweils 5 männlichen und 5 weiblichen Tieren oral per Schlundsonde (Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht) verabreicht. In dem Dosisfindungsversuch wurde die einmalige Applikation von 2000 mg 3-Amino-4-methoxybenzanilid/kg Körpergewicht symptomlos über eine Nachbeobachtungszeit von 7 Tagen vertragen. Deshalb wurden den 10 Ratten des Hauptversuches jeweils 2000 mg Testsubstanz/kg Körpergewicht im Abstand von 24 Stunden zweimal oral per Schlundsonde appliziert. Die Vehikellkontrollgruppe (5 männliche und 5 weibliche Ratten) wurde in gleicher Weise mit Tylose H4000 G4 PHA behandelt. Die 5 männlichen und 5 weiblichen Tiere der Positivkontrollgruppe erhielten einmalig oral 40 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht in destilliertem Wasser. 24 Stunden nach der zweiten bzw. einmaligen Behandlung wurden alle 30 Ratten zwecks Untersuchung der Knochenmarkzellen getötet. Pro Tier wurden jeweils 2000 polychromatische Erythrozyten gezählt und die Anzahl der Zellen mit Mikronuklei ermittelt. Die Zahl der individuellen Mikronuklei wurde nicht bestimmt. Des Weiteren wurde das Verhältnis polychromatischer Erythrozy-

ten zu 200 normochromatischen Erythrozyten festgestellt. Alle Ratten überlebten die Behandlung und zeigten keine Vergiftungssymptome. Bei der Sektion der Tiere wurden keine substanzbedingten makroskopischen Veränderungen beobachtet. Die Häufigkeit von polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei in der 3-Amino-4-methoxybenzanilid-Gruppe lag mit $0,1 \pm 0,06$ % im Bereich der Tylose-Kontrollgruppe ($0,2 \pm 0,05$ %). Das Verhältnis von polychromatischen Erythrozyten zur Gesamterthrozytenzahl wurde durch die Testsubstanz ebenfalls nicht beeinflusst (Mittelwerte: Versuchsgruppe $0,51 \pm 0,05$, Tylose-Kontrollgruppe $0,56 \pm 0,08$). Cyclophosphamid erzeugte einen beträchtlichen Anstieg der Anzahl der polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei ($1,8 \pm 0,38$ %) und eine geringe, jedoch statistisch signifikante Verminderung der polychromatischen Erythrozyten zur Gesamterthrozytenzahl (Mittelwert $0,45 \pm 0,06$). Unter den gegebenen Versuchsbedingungen erzeugte 3-Amino-4-methoxybenzanilid im Mikrokerntest an Ratten keine chromosomalen Mutationen (Aventis, 2001).

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

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Keine Information vorhanden.

9 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

Aventis Pharma Deutschland GmbH, ProTox
3-Amino-4-methoxybenzanilid - mammalian erythrocyte micronucleus test in male and female Sprague Dawley rats
unveröffentlichter Bericht Nr. 2000.1035 (2001)
durchgeführt auf Empfehlung des Beratergremiums der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Clariant GmbH
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG 3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR UM (1999)

Hoechst AG, Pharma Research Experimental Pathology
A mutagenicity screening of Aminoanisbase in bacteria (Ames test)
unveröffentlichter Bericht Nr. A 57/82 (1982)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology
Amino-anisbase (gereinigt) - study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium (Ames test) and Escherichia coli
unveröffentlichter Bericht Nr. 85.0136 (1985)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR - Prüfung der akuten oralen Toxizität an der Wistar-Ratte
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1473 (1988 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht 88.1406 (1988 b)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.1468 (1988 c)

Hoechst AG
DIN-Sicherheitsdatenblatt 3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR (1990)

Hoechst AG, Pharma Entwicklung Toxikologie
3-Amino-4-methoxybenzanilid TTR - Prüfung der akuten dermalen Toxizität an der Wistar-Ratte
unveröffentlichter Bericht Nr. 91.0918 (1991)

Schafer, E.W., jr., Bowles, W.A., jr.
Acute oral toxicity and repellency of 933 chemicals to house and deer mice
Arch. Environ. Contam. Toxicol., 14, 111 - 129 (1985)

U.S. Army (U.S. Army Armament Research & Development Command)
Chemical Systems Laboratory, NIOSH Exchange Chemicals (Aberdeen Proving Ground, MD 21010) NX#01183 (ohne Jahreszahl)
zitiert in: RTECS (Registry of Toxic Effect of Chemical Substances)
Benzanilide, 3-amino-4-methoxy, RTECS-Number CV7400000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2001)
siehe auch: Sax's dangerous properties of industrial materials
10th ed.
John Wiley & Sons, Inc. (1999)