

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 08/93

ISSN 0937-4248

Aminofen

Nr. 232

CAS-Nr. 14861-17-7



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

Aminofen

p-(2,4-Dichlorophenoxy)aniline)

1 Zusammenfassung und Bewertung

Aminofen wird von der Ratte nach oraler Gabe acetyliert bzw. hydroxyliert.

Aminofen ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen zur akuten Toxizität beim Tier nach oraler Verabreichung mäßig toxisch (LD₅₀ Ratte oral 507 mg/kg Körpergewicht) und nach dermalen Verabreichung kaum toxisch (LD₅₀ Ratte dermal > 2000 mg/kg Körpergewicht). Als Vergiftungssymptome werden Taumeln, Dyspnoe, Krämpfe sowie Methämoglobinämie beschrieben.

An der Kaninchenhaut ist Aminofen reizlos, am Auge nur leicht reizend.

Bei 4-wöchiger oraler Gabe an Ratten kommt es nach Dosen von 20 mg/kg Körpergewicht zur Methämoglobinbildung und Beeinträchtigung des roten Blutbildes. Der no effect level liegt bei 4 mg/kg Körpergewicht.

Aminofen wirkt im Salmonella/Mikrosomen-Test mit metabolischer Aktivierung punktmutagen. Ohne metabolische Aktivierung können keine mutagenen Eigenschaften nachgewiesen werden. Der HGPRT-Test an V79-Zellen des chinesischen Hamsters in vitro ist negativ.

In einer orientierenden Untersuchung (Gabe nur am 11. Trächtigkeitstag von bis zu 215 mg/kg Körpergewicht) lassen sich bei der Ratte keine fetotoxischen Eigenschaften beobachten.

Beim Umgang mit Aminofen am Arbeitsplatz ist keine sensibilisierende Wirkung beobachtet worden.

2 Stoffname

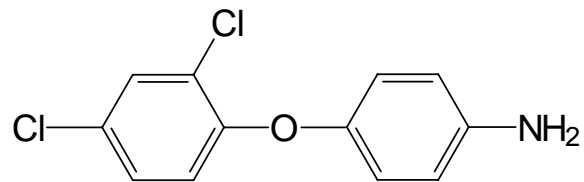
2.1	Gebrauchsname	Aminofen
2.2	IUPAC-Name	4-(2,4-Dichlorphenoxy)benzolamin
2.3	CAS-Nr.	14861-17-7
2.4	EINECS-Nr.	238-932-7

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

4-Amino-2',4'-dichlordiphenylether
4-Aminophenyl-2',4'-dichlorphenylether
2',4'-Dichloro-4-aminobiphenylether
2',4'-Dichloro-4-aminodiphenylether
4-(2,4-Dichlorphenoxy)anilin
p-(2,4-Dichlorphenoxy)aniline
4-(2,4-Dichlorphenoxy)benzeneamine

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel

C₁₂H₉Cl₂NO

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	254,1	
5.2	Schmelzpunkt, °C	61 - 63	(Hoechst, 1992)
5.3	Siedepunkt, °C	180 (bei 4 hPa)	(Hoechst, 1992)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,000004 (bei 20 °C) 0,00024 (bei 50 °C)	(Hoechst, 1992)
5.5	Dichte, g/cm ³	171 mg/l (bei 20 °C)	(Hoechst, 1992)
5.6	Löslichkeit in Wasser	keine Information vorhanden	
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Alkohol und Benzol	(Hoechst, 1988)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden	
5.9	pH-Wert	7 - 8 in Wasser (keine Angabe zur Konzentration)	(Hoechst, 1988)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 10,37 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,096 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.2 Verwendung

Zwischenprodukt zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln (Hoechst, 1989 a).

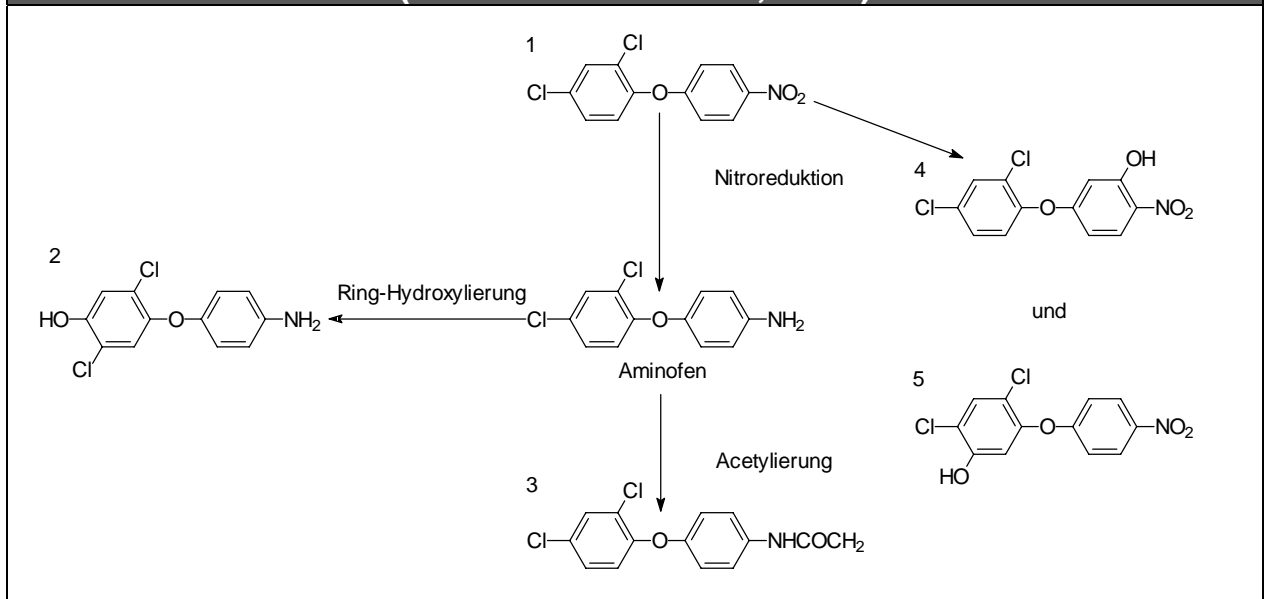
7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

6 Stunden nach oraler Verabreichung von 65, 115 bzw. 215 mg Aminofen/kg Körpergewicht am 11. Trächtigkeitstag an Long-Evans-Ratten ließ sich im embryo-plazentaren Bereich 2,4-Dichlor-4'-acetylamindiphenylether - ein Acetylierungsprodukt - qualitativ bestimmen. Weitere mögliche Metaboliten konnten nicht nachgewiesen werden (Costlow und Manson, 1983).

Aminofen ist ein Nebenabbauprodukt von Nitrofen, das durch eine Reduktion der Nitrogruppe bei der Ratte nach oraler Gabe zu etwa 15 % entsteht. Es wurde vermutet, dass das entstandene Aminofen weiter zu 2,4-Dichlor-4'-acetylamindiphenylether acetyliert sowie zu 4-Hydroxy-2,5-dichlor-4'-aminodiphenylether hydroxyliert wird. Die genannten Metaboliten konnten nach oraler Gabe von Nitrofen im Plasma sowie in den Geweben nachgewiesen werden. Der Hauptabbauweg von Nitrofen (ca. 85 %) verläuft jedoch über 5-Hydroxy-2,4-dichlor-4'-nitrodiphenylether (siehe [Abbildung 1](#); Brown und Manson, 1986).

**Abbildung 1. Mögliches Metabolisierungsschema für Aminofen
(Brown und Manson, 1986)**



1 = Nitrofen

2 = 4-Hydroxy-2,5-dichloro-4'-aminodiphenylether

3 = 2,4-Dichloro-4'-acetylamindiphenylether

4 = 2,4-Dichloro-3'-hydroxy-4'-nitrodiphenylether

5 = 5-Hydroxy-2,5-dichloro-4'-nitrodiphenylether

Aminofen erwies sich *in vitro* in Rumenflüssigkeit von Holsteinkühen bzw. unter Zusatz von Lebersegmenten über 24 bzw. 2 Stunden als stabil. Die Inkubationstemperatur betrug 38 °C (Gutenmann und Lisk, 1967).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Zur Bestimmung der akuten oralen Toxizität von Aminofen erhielten je 10 weibliche SPF-Wistar-Ratten (86 bis 115 g) einmal 250, 400, 500, 630 oder 1000 mg/kg Körpergewicht als Suspension in Sesamöl per Schlundsonde. Die Nachbeobachtung betrug 14 Tage. Es ergab sich eine LD₅₀ von 507 (467 bis 551) mg/kg Körpergewicht. An Vergiftungssymptomen wurden Taumeln, Dyspnoe und Krämpfe in Bauch- oder Seitenlage beobachtet. Die Sektion ergab makroskopisch keine besonderen Befunde (Hoechst, 1975 a).

Die akute dermale Toxizität von Aminofen wurde an 6 SPF-Wistar-Ratten (150 bis 176 g) untersucht. Die Tiere erhielten einmal 2000 mg/kg Körper-

gewicht als 40-prozentige Suspension in Sesamöl okklusiv auf die mechanisch enthaarte Rückenhaut (Fläche ca. 30 cm²). Die Applikationsdauer betrug 24 Stunden, die Nachbeobachtungszeit 14 Tage. Es traten keine Vergiftungssymptome, keine lokalen Reizungen und keine Todesfälle auf. Die Sektion ergab makroskopisch keine auffallenden Befunde. Somit betrug die LD₅₀ > 2000 mg/kg Körpergewicht (Hoechst, 1975 b).

Zur Bestimmung der durch Aminofen bedingten Methämoglobinbildung erhielten männliche Wistar-Ratten (200 bis 250 g) einmal 0,77 mmol/kg Körpergewicht (entsprechend 198 mg/kg Körpergewicht) oral oder intraperitoneal injiziert. 10, 60, 120, 180 und 240 Minuten später erfolgte die Methämoglobinbestimmung. Pro Zeitpunkt wurden 4 oder 5 Tiere eingesetzt. Der maximale Methämoglobingehalt betrug 60 Minuten nach oraler Gabe 55 % und 120 Minuten nach intraperitonealer Injektion ca. 40 % (Kontrolle 3,5 %). Nach 240 Minuten lagen die Werte nach oraler Gabe bei ca. 30 % und nach intraperitonealer Injektion bei ca. 40 % (Miyachi et al., 1981).

Zur Prüfung der subakuten Toxizität erhielten je 5 männliche und weibliche Wistar-Ratten (Hoe:WISKf/SPF71, bei Versuchsbeginn ca. 6 Wochen alt) Aminofen (Reinheitsgrad 99,5 %) in Dosen von 0, 4, 20 bzw. 100 mg/kg Körpergewicht als 0,08, 0,4 bzw. 2-prozentige Lösung in Sesamöl oral per Schlundsonde. Die Behandlung erfolgte 7-mal wöchentlich, 28 Tage lang, der Untersuchungsumfang beinhaltete den der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 407 (1981). Bei den Tieren der oberen Dosisgruppe zeigten sich u. a. eingezogene Flanken, unregelmäßige Atmung, blasse Haut, Zyanose und ein erhöhter Trinkwasserverbrauch. Die Erythrozytenzahlen, das Hämoglobin, die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration und die Thrombozytenzahlen waren bei beiden Geschlechtern vermindert, die Retikulozytenzahl, das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration waren erhöht. Die weiblichen Ratten wiesen außerdem erniedrigte Hämatokritwerte auf. Das periphere Blut enthielt vermehrt Normoblasten sowie Heinz-Körper und es bestand Polychromasie. Bei den Ratten der mittleren Dosierung war bei beiden Geschlechtern ein leichter Abfall der Erythrozytenzahlen, bei den weiblichen Tieren ein leichter Abfall der Thrombozytenzahlen, des Hämoglobins und des Hämatokritwertes zu verzeichnen. Beide Geschlechter wiesen außerdem eine Zunahme des mittleren korpuskulären Erythrozytenvolumens und erhöhte Retikulozytenzahlen auf. Klinisch-chemisch ergaben sich bei den männlichen und weiblichen Tieren der hohen Dosisgruppe erhöhte Bilirubinwerte und leicht

erhöhte Blutharnstoffwerte. Die relativen Milzgewichte waren in der oberen und mittleren Dosisgruppe erhöht, in der hohen Dosisgruppe auch die relativen Lebergewichte. Makroskopisch war die Milz bei allen Ratten der oberen und einigen Ratten der mittleren Dosisgruppe vergrößert. Histologisch ergab sich bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe eine extramedulläre Hämatopoese in der Milz und bei beiden Geschlechtern der oberen und mittleren Dosisgruppe eine gesteigerte Hämatopoese im Knochenmark. Außerdem zeigten die Tiere der oberen Dosisgruppe eine extramedulläre Hämatopoese in der Leber und Hämosiderose der Leber und der Nieren. Die Ratten der unteren Dosisgruppe zeigten keine substanzbedingten Effekte. Der no effect level betrug somit 4 mg/kg Körpergewicht/Tag (Hoechst, 1991).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Prüfung der Hautreizwirkung von Aminofen (Reinheitsgrad > 98 %) erfolgte nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 404 (1981) an 3 Albino-Neuseeland-Kaninchen (2,1 bis 2,9 kg). 500 mg (angeteigt mit 0,2 ml Polyethylenglykol 400) wurden einmal semiokklusiv für 4 Stunden auf die enthaarte Rückenhaut aufgebracht und die Befunderhebung erfolgte 30 bis 60 Minuten sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Ablauf der Einwirkungszeit. Es wurden zu keinem Zeitpunkt Reizerscheinungen beobachtet (Hoechst, 1988).

Die Augenreizwirkung von Aminofen (Reinheitsgrad > 98 %) wurde nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 405 (1981/1987) an 3 Albino-Neuseeland-Kaninchen (2,6 bis 3,9 kg) untersucht. 100 mg des Stoffes wurden in den Bindehautsack eingebracht und die Befunde 1, 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation abgelesen. Nach 1 bis 72 Stunden ergab sich eine leichte Schwellung (mittlerer Reizindex 0,3) sowie eine deutliche Hyperämie (mittlerer Reizindex 1,1) der Bindehäute, während die Iris und die Hornhaut reizlos blieben (mittlerer Reizindex jeweils 0,0). Nach 3 bis 7 Tagen waren die Reizerscheinungen an der Bindehaut reversibel (Hoechst, 1989 b).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Keine Information vorhanden.

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Genotoxizität

7.6.1 In vitro

Aminofen (Angaben zur Reinheit fehlen) wurde an den *Salmonella typhimurium*-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 im direkten Platten-test ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 bzw. Kanechlor-500 induzierter Mäuse-, Ratten- bzw. Meerschweinchenleber) auf mutagene Eigenschaften überprüft. Die Konzentrationen betrugen 0,8 bis 250 µg/Platte. Die hohen Konzentrationen lagen im zytotoxischen Bereich. Mit metabolischer Aktivierung bewirkte Aminofen bei den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 einen konzentrationsabhängigen Anstieg der Mutationsrate (maximal 2,8- bis 46,3fach). Bei den Versuchen ohne metabolische Aktivierung ließen sich keine erhöhten Rückmutationsraten beobachten (Draper und Casida, 1983 a, b; Hoechst, 1977; Miyauchi et al., 1983).

In einem weiteren *Salmonella*/Mikrosomen-Test wurde Aminofen (Reinheitsgrad 99,5 %) an den *Salmonella typhimurium*-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 mit und ohne S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierten Rattenlebern in Konzentrationen von 0,16 bis 500 µg/Platte untersucht. Die Substanz erwies sich bei einer Konzentration von 100 µg/Platte für die meisten Stämme als bakteriotoxisch. Ohne metabolische Aktivierung zeigte sich in keinem Stamm ein dosisabhängiger Anstieg der Revertanzahl, mit metabolischer Aktivierung dagegen ein erheblicher Anstieg in den Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1538. Aminofen erwies sich somit in diesem Testsystem mit metabolischer Aktivierung als mutagen (Hoechst, 1990).

Weiterhin wurde Aminofen (Reinheitsgrad > 98 %) in vitro im HGPRT-Test an V79-Zellen des chinesischen Hamsters nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 476 (1984) mit und ohne metabolische Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) auf mutagene Wirkung geprüft. Die Dosen betrugen 5 bis 40 µg/ml ohne metabolische Aktivierung und 10 bis 60 µg/ml mit metabolischer Aktivierung. 40 µg/ml waren ohne metabolische

Aktivierung zytotoxisch, 60 µg/ml mit metabolischer Aktivierung. Aminofen erwies sich unter diesen Versuchsbedingungen als nicht mutagen (Hoechst, 1989 c).

7.6.2 In vivo

Keine Information vorhanden.

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass Aminofen als einer der Metaboliten von Nitrofen nachgewiesen wurde, das als technisches Produkt (Reinheitsgrad ca. 87 %) in zwei Versuchen an Mäusen und einem Versuch an Ratten kanzerogen wirkte (IARC, 1983).

7.8 Reproduktionstoxizität

Long-Evans-Ratten erhielten am 11. Trächtigkeitstag einmalig 65, 115 bzw. 215 mg Aminofen/kg Körpergewicht oral verabreicht, eine Kontrollgruppe den Träger (Maiskeimöl). Pro Dosierung wurden 4 bzw. 5 Tiere eingesetzt. Die Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere, das Geburtsgewicht, das Körpergewicht der Jungtiere (Tag 5 nach der Spontangeburt) sowie deren Überlebensrate lagen im Bereich der Kontrollgruppe. Pro Dosierung wurden 46 bis 68 Jungtiere ausgewertet. Eine Untersuchung auf Organ- und Skelettmissbildungen der 5 Tage nach der Spontangeburt getöteten Jungtiere wurde nicht vorgenommen (Costlow und Manson, 1983).

Nitrofen (2,4-Dichlor-4'-nitrodiphenylether) veränderte den mütterlichen und fetalen Schilddrüsenhormonstatus von Mäusen (Gray et al., 1983; Gray und Kavlock, 1983). Unter der Annahme, dass dies auch bei Ratten denkbar ist, wurde mit Plasma, das von trächtigen Ratten gewonnen wurde, geprüft, ob Nitrofen oder einer seiner 6 aus Rattenplasma isolierten und aufgereinigten Metaboliten, und damit auch Aminofen, im Radioimmunassay (RIA) die Bindung von (¹²⁵I)T₃ oder von (¹²⁵I)T₄ an T₃- bzw. T₄-Antikörper zu hemmen vermag. Keine der Verbindungen hemmte die Bindung von (¹²⁵I)T₄ an T₄-Antikörper. Die Bindung von (¹²⁵I)T₃ mit dem T₃-Antikörper

wurde von Aminofen, Nitrofen und allen seinen Metaboliten mit Ausnahme des 4-Hydroxy-2,5-dichlor-4'-aminophenylethers ebenfalls nicht beeinflusst (Manson et al., 1984).

Aminofen verursachte somit keine Veränderungen des Schilddrüsenhormonstatus bei Ratten und konnte über einen derartigen Mechanismus die Embryonalentwicklung nicht beeinflussen. Dies gilt auch für den durch Acetylierung aus Aminofen entstehenden 2,4-Dichlor-4'-acetylaminodiphenylether. Für das Ringhydroxylierungsprodukt von Aminofen, 4-Hydroxy-2,3-dichlor-4'-aminodiphenylether, wäre dies aufgrund der Beeinträchtigung der Bindung von (¹²⁵I)T₃ an den T₃-Antikörper theoretisch denkbar. Auch diese Verbindung dürfte jedoch nicht teratogen wirken, da dieses Ringhydroxylierungsprodukt von Aminofen bei Untersuchungen an trächtigen Ratten in mütterlichen Geweben nur in Spuren und im Embryonalgewebe überhaupt nicht nachweisbar war (Brown und Manson, 1986).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Keine Information vorhanden.

7.11 Sonstige Wirkungen

In vitro induzierte Aminofen nach Aktivierung durch Rattenleberhomogenat in Humanerythrozyten-Suspensionen Methämoglobinbildung. Sie betrug nach 60-minütiger Inkubation ca. 38 %. Ohne metabolische Aktivierung trat keine Methämoglobinbildung auf. Die Konzentration betrug 0,5 mM (entsprechend 127 µg/ml). Die Wirkung war stärker als die von Anilin (Miyachi et al., 1981).

8 Erfahrungen beim Menschen

Bei der Herstellung von Aminofen wurde bisher keine sensibilisierende Wirkung beobachtet (Hoechst, 1993).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach G 33 der „Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen“.

Literatur

- Brown, T.J., Manson, J.M.
Further characterization of the distribution and metabolism of nitrofen in the pregnant rat
Teratology, 34, 129 - 139 (1986)
- Costlow, R.D., Manson, J.M.
Distribution and metabolism of the teratogen nitrofen (2,4-dichloro-4'-nitro diphenyl ether) in pregnant rats
Toxicology, 26, 11 - 23 (1983)
- Draper, W.M., Casida, J.E.
Diphenyl ether herbicides: mutagenic metabolites and photoproducts of nitrofen
J. Agric. Food Chem., 31, 227 - 231 (1983 a)
- Draper, W.M., Casida, J.E.
Diphenyl ether herbicides and related compounds: structure-activity relationships as bacterial mutagens
J. Agric. Food Chem., 31, 1201 - 1207 (1983 b)
- Gray, L.E., jr., Kavlock, R.J., Chernoff, N., Ostby, J., Ferrell, J.
Postnatal developmental alterations following prenatal exposure to the herbicide 2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether: a dose response evaluation in the mouse
Toxicol. Appl. Pharmacol., 67, 1 - 14 (1983)
- Gray, L.E., jr., Kavlock, R.J.
The effects of the herbicide 2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether (NIT) on serum thyroid hormones in adult female mice
Toxicol. Lett., 15, 231 - 235 (1983)
- Gutenmann, W.H., Lisk, D.J.
Metabolism of TOK herbicide in the dairy cow
J. Dairy Sci., 50, 1516 - 1518 (1967)
- Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Akute orale Toxizität von 4-Aminophenyl-2',4'-dichlorphenyläther Hoe 31867 O T AT001 an weiblichen SPF-Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 477/75 (1975 a)
- Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie
Akute dermale Toxizität von 4-Aminophenyl-2',4'-dichlorphenyläther Hoe 31867 O T AT001 an weiblichen SPF-Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht Nr. 478/75 (1975 b)
- Hoechst AG, Krebsforschungslabor
Hoe 31867 O T AT101 - Test for mutagenicity in bacteria in the absence and presence of a liver preparation
unveröffentlichter Bericht Nr. 1022/77A (1977)
- Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Aminofen - Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen
unveröffentlichter Bericht Nr. 88.2039 (1988)

Hoechst AG, Abteilung UCV
 Datenblatt "Altstoffe" - Aminofen (1989 a)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
 Aminofen - Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen
 unveröffentlichter Bericht Nr. 89.0055 (1989 b)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology and Pathology
 Aminofen - Detection of gene mutations in somatic cells in culture, HGPRT-test with V79 cells
 unveröffentlichter Bericht Nr. 89.1158 (1989 c)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology and Pathology
 Aminofen - Study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium (Ames test)
 unveröffentlichter Bericht Nr. 90.0799 (1990)

Hoechst AG, Pharma Research Toxicology and Pathology
 Aminofen - Testing for subacute oral toxicity (28 applications within 29 days) in male and female Wistar rats
 unveröffentlichter Bericht Nr. 91.0093 (1991)

Hoechst AG
 EUCLID data sheet - 4-(2,4-dichlorophenoxy)aniline (1992)

Hoechst AG, Werksärztliche Abteilung
 Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 05.04.1993

IARC (International Agency of Research on Cancer)
 Nitrofen
 IARC-Monographs, 30, 271 - 282 (1983)

Manson, J.M., Brown, T., Baldwin, D.M.
 Teratogenicity of nitrofen (2,4-dichloro-4'-nitrodiphenyl ether) and its effects on thyroid function in the rat
 Toxicol. Appl. Pharmacol., 73, 323 - 335 (1984)

Miyauchi, M., Koizumi, M., Uematsu, T.
 Studies on the toxicity of chlorinated p-nitrobiphenyl ether. I-Methemoglobin formation in vitro and in vivo induced by nitroso and amino derivatives of chlorinated biphenyl ether
 Biochem. Pharmacol., 30, 3341 - 3346 (1981)

Miyauchi, M., Haga, M., Takou, Y., Uematsu, T.
 Mutagenic activity of chlorinated 4-nitrobiphenyl ethers and their nitroso- and amino-derivatives
 Chem. Biol. Interact., 44, 133 - 141 (1983)

VCI (Verband der chemischen Industrie)
 VCI-Altstoffliste
 Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)