

## 2,6-Динітроаніліни: синтез, гербіцидні й антипротозойні властивості

В.М. Брицун<sup>1\*</sup>, А.І. Ємець<sup>2</sup>, М.О. Лозинський<sup>1</sup>, Я.Б. Блюм<sup>2</sup>

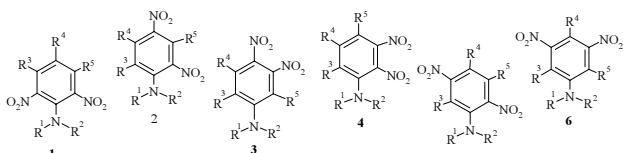
<sup>1</sup> Інститут органічної хімії НАН України  
вул. Мурманська, 5, 02094, Київ

<sup>2</sup> Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України  
вул. Осиповського, 2а, 04123, Київ

**Резюме.** Розглянуто і систематизовано методи синтезу 2,6-динітроанілінів. Показано, що серед 2,6-динітроанілінів знайдено ефективні гербіциди й антипротозойні засоби. Обговорено питання механізму їх дії, прояву активності, метаболізму і методів визначення в навколишньому середовищі. Встановлено, що основним недоліком 2,6-динітроанілінів є цитотоксичність, яка може бути зменшена до задовільних параметрів модифікацією замісників в аміногрупі та положенні 4. З'ясовано, що дослідження проблем підвищення гербіцидної й антипротозойної активності та зменшення цитотоксичності динітроанілінів й досі залишаються актуальними.

**Ключові слова:** 2,6-динітроаніліни, синтез, гербіциди, фітотоксичність, антипротозойна активність.

Динітроаніліни — органічні сполуки, які характеризуються наявністю двох нітро- і однієї аміногрупи в бензольному кільці. На сьогодні відомо шість груп ізомерних динітроанілінів:



$R^1, R^2 = H, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$ ;  $R^3, R^4, R^5 = H, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}, \text{Hal}, \text{SO}_2\text{Alk}, \text{CF}_3, \text{CN}$

Найпростіші представники цього класу ( $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$ ) були отримані наприкінці XIX — на початку XX ст. [1, 2], а синтез їх функціональних похідних продовжується й донині [3, 4].

Такий послідовний інтерес дослідників до цього класу сполук пояснюється як доступністю вихідних реагентів і відносною невисокою вартістю динітроанілінів, так і рядом притаманних їм цінних властивостей. Похідні динітроанілінів

широко використовуються як пестициди [5-9] і проміжні продукти для виробництва барвників [10] та вибухових речовин [11].

Пестицидні властивості виявлено у сполук цього класу в 60-х рр. XX ст. [12]. Учені встановили, що динітроаніліни проявляють широкий спектр пестицидної активності, а саме: гербіцидну, фунгіцидну, акарицидну, інсектицидну й зооцидну [5-9]. Найкращі гербіцидні властивості продемонстрували похідні 4-трифторметил-2,6-динітроаніліну, який уперше синтезовано Л.М. Ягупольським із співр. в 1955 р. [13]. За 50 років було отримано і протестовано на різноманітну біологічну активність значну кількість динітроанілінів. Проте в сучасній літературі відсутні оглядові статті, в яких би обговорювались та узагальнювались методи синтезу і біологічна активність заміщених динітроанілінів.

Певним чином ці питання висвітлено в монографіях [5-9, 14] та оглядах [15-18]. Однак інформація щодо методів синтезу і біологічної активності динітроанілінів у роботах [5-9, 15, 17, 18] наведена фрагментарно і є застарілою, а

\* Corresponding author.

Tel.: +38068-7104725; fax: +38044-5732643

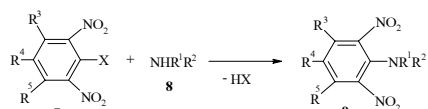
E-mail address: bvn1967@rambler.ru

дані про механізми дії цих пестицидів фактично відсутні. Монографія [14], присвячена хімії нітрогруп, має теоретичний характер, а огляд [16] містить лише дані про активність динітроанілінів відносно збудників деяких протозойних інфекцій. За останні 10 років з'явилося чимало нових публікацій, у яких обговорюються як методи отримання, так і пестицидні й антипротозойні властивості динітроанілінів.

Таким чином, на сьогодні в науковій літературі немає оглядових робіт, у яких цілісно висвітлювалися б усі корисні властивості динітроанілінів і проблеми, пов'язані з їх виробництвом та використанням. У цьому огляді ми спробували зібрати, систематизувати й узагальнити інформацію, що стосується методів синтезу і гербіцидної та антипротозойної активності динітроанілінів, а також їх метаболізму та ідентифікації продуктів зазначених перетворень у навколишньому середовищі. У зв'язку з тим, що пестицидну дію проявляють, як правило, похідні 2,6-динітроанілінів **1**, у нашому огляді розглянуто насамперед сполуки саме такої структури.

**Методи синтезу 2,6-динітроанілінів.** 2,6-Динітроаніліни отримують реакцією нуклеофільного заміщення в активованому ароматичному ядрі полінітроаренів. Як субстрати для препаративних цілей можуть використовуватися галоген- чи алкокси(арокси)динітроарени, а в деяких випадках — тринітробензоли. Слід зазначити, що всі методики синтезу динітроанілінів, які є компонентами комерційних гербіцидів, захищені патентами. Перелік значної кількості патентів з отримання динітроанілінів наведено в роботах [5, 7, 12, 15, 17].

**1. Нуклеофільне заміщення галогену або алкокси(арокси)групи в динітроаренах.** Цей метод відкрили ще наприкінці XIX — на початку XX ст. [1, 2]. Він є найкращим як з точки зору доступності вихідних сполук, так і за технологічністю та виходами цільових продуктів (до 91 %):



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Ar}, \text{Alk}, \text{Het}; \text{R}^3, \text{R}^5 = \text{H}, \text{Ar}, \text{Alk}, \text{Het}, \text{R}^4 = \text{H}, \text{SO}_2\text{Alk},$

$\text{CF}_3, \text{CN}; \text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

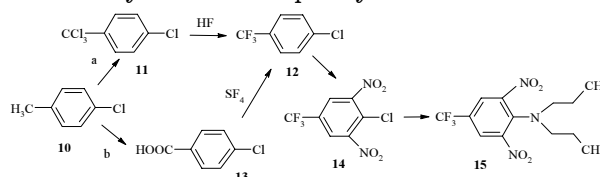
Зазвичай ця реакція перебігає за механізмом  $\text{S}_{\text{N}}2_{\text{аромат}}$  [19]. Для зв'язування галогенвод-

ню використовують або надлишок аміну **8** [2], або основу (як органічну, наприклад  $\text{Et}_3\text{N}$  [20], так і неорганічну —  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{AcONa}$ ,  $\text{CaCO}_3$  [21],  $\text{NaN}$  [22]).

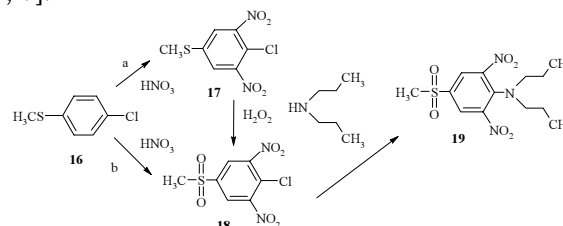
Цей метод має загальний характер, тому за ним і синтезовано більшість динітроанілінів, описаних у літературі. В залежності від нуклеофільності реагенту конденсацію здійснюють як у м'яких, так і в досить жорстких умовах. Варто підкреслити, що висока селективність реакції досягається лише у випадку узгодженої орієнтації нітрогруп у фенільному кільці — а саме у випадку 1-галогенпохідних 2,6- і 2,4-динітробензолів. Наявність ще й інших електроноакцепторних замісників ( $\text{SO}_2\text{Alk}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ) у положенні 4 ароматичного кільця 2,6-динітрогалогенбензолів прискорює перебіг реакції. Якщо ж орієнтація цих замісників є неузгодженою, то взаємодія відбувається невибірково, з утворенням суміші трьох продуктів [23, 24].

Найкращими нуклеофугами є галогени (особливо фтор), тоді як алкокси(арилокси)групи відщеплюються в більш жорстких умовах [14, 25]. Однак для багатотонажного виробництва динітроанілінів за цим методом зазвичай використовують динітрохлорбензоли, що пояснюється їх доступністю, достатньою реакційною здатністю і невисокою вартістю.

У промисловому синтезі [5, 7] найбільш уживаного гербіциду — трифлураліну **15** — застосовують два методи — **a**, **b**, у яких вихідною сполукою є 4-хлортолуол **10**:

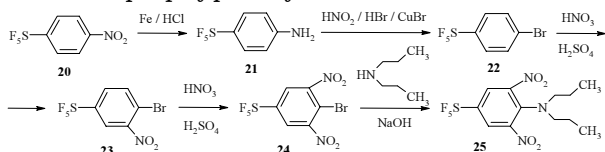


Другий за значенням гербіцид цього класу — нітралін **19** — у промисловості одержують із 4-метилтіохлорбензолу **16** за такою схемою [5, 7]:

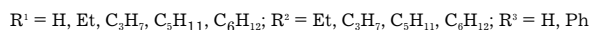
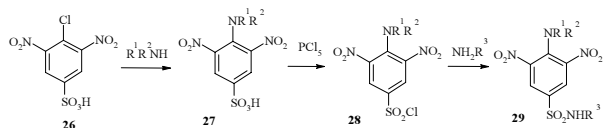


У зв'язку з високою гербіцидною дією і доступністю 2,6-динітроанілінів спроби отримати нові, ще ефективніші препарати цього кла-

су робляться й донині. Нещодавно повідомлялося [3] про синтез пентафторсульфанільного аналога трифлураліну **25**:



З метою пошуку нових антипротозойних препаратів синтезовано ряд нових 2,6-динітроанілінів **29** [4]. Як вихідну сполуку використано 3,5-динітро-4-хлорбензолсульфоокислоту **26**, яка при дії надлишку аміну перетворюється на 4-аміно-3,5-динітробензолсульфоокислоту **27**. Продуктом реакції останньої з хлоридом фосфору (V) є 4-аміно-3,5-динітробензолсульфофторид **28**, який під час обробки амінами трансформується в 4-аміно-3,5-динітробензолсульфонаміди **29**:



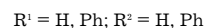
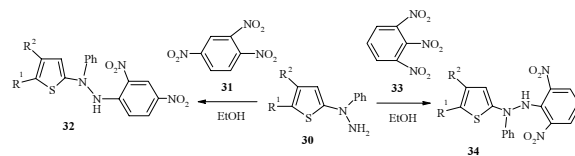
У роботі [26] відзначається, що за промислового виробництва динітроанілінів можливе утворення побічних продуктів — канцерогенних N-нітросоамінів. Тому для зменшення концентрації N-нітросоамінів у комерційних гербіцидних препаратах розроблено вдосконалені методи їх синтезу [27-30]. Так, у патентах [27, 28] рекомендується до вихідного 4-трифторметил-2,6-динітрохлорбензолу додавати невелику кількість сечовини, тиосечовини або сульфамінової кислоти (ці сполуки здатні зв'язувати азотисту кислоту, пригнічуючи тим самим процес утворення N-нітросоамінів). Для знешкодження домішок N-нітросоамінів пропонується обробка трифлураліну ацетилхлоридом [29] або перегрітим водяним паром за 120 °C [30]. Використання цих методів дає змогу знизити кількість N-нітросоамінів у препаратах динітроанілінів у 10-20 разів.

**2. Нуклеофільне заміщення нітрогрупи і водню в полінітробензолах.** Відомо [23, 25], що в полінітробензолах нітрогрупа в процесі дії нуклеофілів заміщується значно легше й швидше, ніж галогени чи алкокси(арокси)група. Але на практиці цей метод використовується лише інколи у зв'язку з певною трудностю синтезу, нестійкістю і вибухонебезпечністю тринітро-

бензолів. Слід зазначити, що динітроаніліни також є легкозаймистими речовинами, а в деяких випадках їх горіння може переходити в детонацію [11]. Тому для зменшення пожежо- і вибухонебезпечності комерційних гербіцидів динітроаніліни зазвичай використовують у вигляді сумішей з інертними наповнювачами [5, 6].

Як вихідні реагенти для синтезу динітроанілінів застосовують лише тринітробензоли з узгодженою орієнтацією нітрогруп, а саме: 1,2,4-тринітробензол **31** і 1,2,3-тринітробензол **33**. 1,3,5-Тринітробензол у реакціях із NH-нуклеофілами утворює стабільні аніонні  $\sigma$ -комплекси, тому умови для вибіркового заміщення нітрогрупи NH-нуклеофілами знайдено лише недавно [31]. У цілому цей підхід значно обмежує кількість продуктів, які можна за ним синтезувати, тому він придатний лише в деяких випадках [31-34].

У роботі [32] показано, що 4-R<sup>2</sup>-5-R<sup>1</sup>-2-(N-фенілгідазино)тіазол **30** реагує з 1,2,3- та 1,2,4-тринітробензолом в етанолі з утворенням 2-[N'-динітрофеніл)-N-фенілгідазино]-4-R<sup>2</sup>-5-R<sup>1</sup>-тіазолів **32** і **34**, виходу яких становлять 44-70 %:



На жаль, гербіцидну дію сполук **32** і **34** авторами цієї роботи не досліджено.

Динітроаніліни також можуть бути синтезовані безпосереднім амінуванням динітробензолів, яке відбувається в присутності окислювача (перманганату чи дихромату калію) в рідкому аміаку [35, 36]. Але цей спосіб має лише теоретичну цінність. Таким чином, найдоступнішими із структур **1-6** є динітроаніліни **1** і **2**, тоді як синтез і виділення в індивідуальному стані сполук **3-6** потребують технологічно більш складних методів.

**Гербіцидні властивості 2,6-динітроанілінів.** Як уже відзначалося, з усіх груп динітроанілінів **1-6** найвищу гербіцидну дію проявляють похідні 2,6-динітроанілінів (структура **1**). Вони характеризуються широким спектром використання й застосовуються в сільському господарстві багатьох країн для обробки посі-

Характеристики 2,6-динітроанілінів, що використовуються як гербіциди (за даними [5, 7])

| Хімічна назва  | Назва препарату      | T <sub>пл</sub> , °C | Розчинність у воді, мг/л | ЛД <sub>50</sub> для пацюків, мг/кг | Застосування (норма витрат, кг/га)  |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------------|---|
| 2,6-Динітро-N,N-дипропіл-4-(трифторметил)анілін                  | Трифлуралін, трефлан | 48,5-49              | 0,22                     | 5,0x10 <sup>3</sup>                 | Проти бур'янів у бавовнику, тютюні, моркві, картоплі, перці, арахісі, овочевих культурах (0,5-1,0)                                |
| 4-Аміноссульфоніл-2,4-динітро-N,N-дипропіл-анілін                | Оризалін, диримал    | 141-142              | 2,5                      | 1,0x10 <sup>4</sup>                 | Для боротьби з бур'янами в сої, рапсі, картоплі, рисі (0,24-4,5)  |
| 3,4-Диметил-2,6-динітро-N-(пент-3-іл)анілін                      | Пенди-металін, стомп | 54-58                | 0,33                     | 5,0x10 <sup>3</sup>                 | Передпосівний і передсходовий гербіцид для боротьби з бур'янами в бавовнику, моркві, перці, картоплі, тютюні, соняшнику (0,6-2,4) |
| 4-Метилсульфоніл-2,6-динітро-N,N-дипропіл-анілін                 | Нітралін, планавін   | 151-152              | 0,6                      | 4,5x10 <sup>3</sup>                 | Для боротьби з бур'янами в бавовнику, поматах, капусті, сої (0,5-1)   |
| N-Етил-N-(2-метилпропен-2-іл)-2,6-динітро-4-(трифторметил)анілін | Етафлуралін, соналан | 55-56                | 0,2                      | 1,0x10 <sup>4</sup>                 | Проти бур'янів у бавовнику і сої (0,75-1,25)  |
| 2,6-N,N-Діетилдинітро-4-(трифторметил)анілін                     | Нітрофор             | 65-66,5              | 0,4                      | 4,0x10 <sup>3</sup>                 | Проти бур'янів у капусті, поматах, бавовнику (3-6)  |
| 3-Аміно-2,6-динітро-4-(трифторметил)-N,N-діетиланілін            | Динітрамін, кобекс   | 98-99                | 1,0                      | 3,0x10 <sup>3</sup>                 | Передпосівний гербіцид для боротьби з бур'янами в бавовнику, сої, соняшнику, арахісі (0,4-0,8)                                    |
| N-Пропіл-N-етил-2,6-динітро-4-(трифторметил)анілін               | Бенфлуралін, балан   | 65-66,5              | 0,1                      | 1,0x10 <sup>4</sup>                 | Передпосівний гербіцид проти бур'янів у люцерні, тютюні, арахісі, цикорію, огірках (1-1,5)  |
| 2,6-Динітро-N-пропіл-4-(трифторметил)-N-(2-хлоретил)анілін       | Флухлоралін, базалін | 42-43                | 1,0                      | 1,55x10 <sup>3</sup>                | Гербіцид для боротьби з бур'янами в бавовнику, сої, картоплі, соняшнику (0,5-1,5)   |
| 2,6-Динітро-N-пропіл-4-(трифторметил)-N-(циклопропілметил)анілін | Профлуралін, прегард | 32,1-32,5            | 0,1                      | 1,0x10 <sup>4</sup>                 | Гербіцид для боротьби з бур'янами в бавовнику, сої, соняшнику, перці, помідорах (0,75-1,5)  |
| 4-Ізопропіл-2,6-динітро-N,N-дипропіланілін                       | Ізопропалін, паарлан | Рідина               | 0,1                      | 5,0x10 <sup>3</sup>                 | Передсходовий гербіцид для боротьби з бур'янами в поматах, перці, картоплі, бобових (1,0-2,0)                                     |
| N-(2-Бутил)-4-(трет-бутил)-2,6-динітроанілін                     | Бутралін, амекс      | 60-61                | 0,3                      | 1,05x10 <sup>3</sup>                | Передсходовий гербіцид для боротьби з бур'янами в сої та бавовнику (1,12-3,4)   |

вів бавовнику, сої, арахісу, картоплі, овочів, цукрового буряку, рису і різних злаків [5-9]. На світовому ринку гербіцидів уже в 1985 р. частка сполук динітроанілінового ряду становила 9,3 % (660 млн доларів США) [6] і продовжує бути високою.

2,6-Динітроаніліни погано розчинні у воді (розчинність 0,1-2,5 мг/л), добре розчинні в більшості органічних розчинників і мають норму використання 0,24-6,0 кг/га (табл. 1). З даних табл. 1 також слідує, що більшість комерційних гербіцидів 2,6-динітроанілінової структури мають у положенні 4 трифторметильну групу, яка, як відомо [37], підвищує ліпофільність молекули.

Найуживанішим і найкраще вивченим гербіцидом цього типу є 2,6-динітро-4-трифторметил-N,N-дипропіланілін **15** (трифлуралін). Ця сполука характеризується високим значенням відношення «гербіцидна ефективність/

собівартість виробництва». Синтез і властивості трифлураліну розглянуто в монографіях [5-9], оглядах [17, 18], статтях [38-40]. Досліджувалися його антибактеріальна [41], цитотоксична [42], антипротозойна [16, 43] і фітотоксична активності. Слід зауважити, що спроби отримати ще більш ефективний гербіцид подібної будови заміною трифторметильної групи на пентафторсульфанільну [3] або трифторметилсульфонільну [37] не дали бажаних наслідків. Так, за результатами вегетаційних дослідів, гербіцидна дія сполуки **25** лише на деяких рослинах (на просі та пирію) приблизно у 2-5 разів вища за активність трефлану (комерційна назва препарату трифлураліну). Але слід зазначити, що відомостей про дію динітроаніліну **25** на рослини в польових умовах і його токсичність для теплокровних (зокрема ЛД<sub>50</sub>) авторами [3] не наведено.

Як ґрунтові гербіциди запатентовано цілий

ряд 2,6-динітроанілінів, які містять у положенні 4 ароматичного ядра трифторметильну [5-9, 20, 21, 45-52], галоген- [5, 8, 45], алкільну [5, 46], нітрильну [5], алкоксильну [5], сульфідну, сульфонільну й сульфамідну групи [5, 45]. Знайдено, що високу гербіцидну активність проявляють також N,N-діалкіл-2,6-динітро-4-(трифторметил)аніліни, які містять у положенні 3 ароматичного ядра ціан- [5], аміно- [15], азидо- [5, 53], хлор- [5, 46], алкіл- [47] і метокси-групу [5]. Вплив різних замісників у N-атому динітроанілінів на їх гербіцидну дію наведено в огляді [12]. 2,6-Динітроаніліни проявляють також альгіцидну [54], рістрегуляторну [49] та інсектицидну дії [5, 7, 8].

Варто відзначити, що з кількох сотень 2,6-динітроанілінів, запропонованих у патентах як гербіцидні засоби, промислово виробляється менш ніж 20 сполук (табл. 1). Цей факт пояснюється як вартістю і доступністю вихідних речовин, так і ефективністю, подовженим терміном фітотоксичної дії, селективністю та відносно низькою токсичністю комерційних гербіцидів. Для підвищення ефективності гербіцидної дії динітроанілінів запропоновано використовувати їх у сумішах із гербіцидами інших класів [55-66]. При цьому можливе досягнення синергічної взаємодії препаратів і, відповідно, зменшення норми їх витрат.

У патенті [55] описано синергічну суміш 2,6-динітро- і 2,4-динітроанілінів, що проявила високу гербіцидну дію по відношенню до *Echinochloa crus-galli* L., *Amaranthus retroflexus* L., *Sorghum halepense* (L.) Pers. і деяких інших бур'янів при дозі 0,78 кг/га. У патентах [56, 57] повідомляється про синергічні суміші похідних 1,3,5-триазину і трифлураліну, а в роботі [58] — фенілсульфонілсечовин і трефлану. У патенті [59] показано, що суміш (піридилокси)-бензогідроксиматів і пендиметаліну (доза відповідно 0,05 і 0,25 кг/га) на 100 % знищує *Stellaria media* (L.) Vill., *Viola wittrockiana* Gams., *Veronica persica* Poir. та інші бур'яни. Синергістами по відношенню до трифлураліну є також тіокарбамати (ептам, ерадикан) [60, 61], 4-оксо-3-піридинкарбоксаміди [62], карбомоїл-триазолінони [63, 65], похідні гетероарилоксиацетаміду [65] та арилоксифеноксипропіонової кислоти [66].

Іншим ізомерним динітроанілінам також

властива пестицидна активність, але її кількісні параметри дещо менші, ніж у 2,6-динітроанілінів. Так, 2,4-динітро-6-(трифторметил)аніліни **2** характеризуються наявністю акарицидної [5], інсектицидної [5], гербіцидної [5], фунгіцидної [67-69] і родентицидної [70] дії. У патенті [71] запропоновано використовувати 2,4-динітро-6-(трифторметил)аніліни в сумішах із поверхнево-активними речовинами (Tween 20 і Span 80). Такий підхід, на думку авторів патенту, повинен підвищити ефективність гербіцидної дії динітроанілінів.

У цілому слід зазначити, що динітроаніліни **2-6** не використовуються як комерційні гербіциди. Ймовірно, цей факт пояснюється як їх меншою ефективністю в порівнянні з 2,6-динітроанілінами **1**, так і притаманними їм мутагенними властивостями [72].

**Механізм гербіцидної дії 2,6-динітроанілінів.** Дані численних досліджень указують на те, що сайтом дії динітроанілінових гербіцидів є тубулін — основний білок мікротрубочок будь-якої еукаріотичної клітини [73-79]. Проте особливістю цих сполук є їх висока афінність до тубуліну протозойного і рослинного походження за дуже слабкої взаємодії з тубуліном грибів і тварин, незважаючи на високий рівень гомології амінокислотних послідовностей усіх тубулінів [73, 74, 76]. Зв'язування динітроанілінів із молекулами рослинного тубуліну [80-82] у відповідних сайтах на поверхні його молекули [83, 84] знижує його полімеризаційні властивості, перешкоджає формуванню мікротрубочок і, відповідно, утворенню мітотичного веретена [85-87]. Таким чином, дія динітроанілінів на рослинну клітину може проявлятися в повній втраті мітотичних мікротрубочок не тільки на етапі мітотичного поділу [88], а й у руйнуванні кортикальної сітки мікротрубочок в інтерфазі, що може призводити до проліферативної загибелі чутливих до їх дії клітин [83, 89].

Оскільки спорідненість колхіцину та йому подібних сполук до тубуліну рослин дуже низька, то саме динітроаніліни знайшли широке застосування як сполуки, які ефективно деполімеризують мікротрубочки, чим, власне, і пояснюються їх виключні гербіцидні властивості. Подібно до ефектів колхіцину на тваринних клітинах [76], обробка динітроанілінами

призводить не лише до поліплоїдизації клітин рослин [90-96], а й може спричиняти утворення мікроядер [97]. Показано, що дуже чутливим органом до дії динітроанілінів є корінь інтактних рослин. Зокрема, обробка речовинами цього класу призводить до свелінгових деформацій головного кореня і пригнічення розвитку латеральних корінців [98].

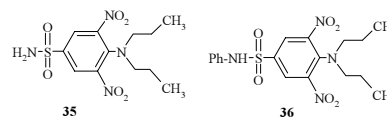
**Антипротозойна активність 2,6-динітроанілінів.** Щороку реєструється 1,5-2 млн нових випадків захворювань на групу хвороб, причиною яких є протозойні паразити — *Leishmania* і *Trypanosoma cruzi*. Ліки від них (зокрема похідні сурми, пентамідин та амфотерицин Б) дорогі й викликають значну кількість побічних ефектів [4]. Пошук нових антипротозойних препаратів виявив, що 2,6-динітроаніліни **1**, які зазвичай використовуються як гербіциди, характеризуються також високою ефективністю проти зазначених протозойних інфекцій [16]. Незважаючи на канцерогенність і цитотоксичність 2,6-динітроанілінів, було проведено ряд досліджень щодо вивчення їх антипротозойної активності [16, 99-118]. Автори роботи [99] протестували на активність по відношенню до *Spirostomum ambiguum* 27 органічних сполук різних класів — диметилфенолів, дихлорофенолів, трихлоробензолів, дихлоранілінів, динітрофенолів, динітрохлоробензолів, динітрофторобензолів і динітроанілінів. Встановлено, що найвищу антипротозойну дію проявляють динітросполуки, тоді як диметилфеноли і дихлораніліни виявляють найменшу активність.

У роботі [100] показано, що трифлуралін *in vitro* інгібує проліферацію *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum* і деяких штамів *Leishmania*. Трифлуралін також є ефективним при використанні *in vivo* проти *L. major* і *L. mexicana*. Автори згаданої статті виявили, що попередник синтезу трифлураліну — хлоралін **14** — у 100 разів ефективніший за трифлуралін, і запропонували ймовірний механізм дії антипаразитичних сполук цього класу. Але використання хлораліну **14** для боротьби з протозойними інфекціями, на нашу думку, є малоймовірним у зв'язку з високою токсичністю та алергенними властивостями галогендинітробензолів для людини [119].

Автори роботи [101] вивчали вплив диніт-

роанілінів — оризаліну **35** і трифлураліну **15** — на розвиток *Entamoeba histolytica*. Трифлуралін виявився менш ефективним, ніж оризалін. Відзначено, що *E. histolytica* є штамом, найстійкішим до дії хімічних сполук у порівнянні зі штамми *Leishmania spp.*, *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum* та ін. Колхіцин, який є інгібітором тубуліну в тваринних клітинах, навіть за високих концентрацій слабо діє на *E. histolytica*. Автори цієї статті зробили висновок, що обробка оризаліном трофозоїтів призупиняє мітоз, але це явище є зворотним.

Слід зазначити, що оризалін **35**, який є похідною нітраліну **19**, на порядок краще, ніж трифлуралін, розчиняється у воді (табл. 1), унаслідок чого його концентрація (відповідно і дія) в рідинах організму людини (крові, лімфі та ін.) значно вища. Цей підхід може мати значення в ході розробки антипаразитичних препаратів наступного покоління.



Дослідження *in vitro* антипаразитичної дії п'яти динітроанілінів — трифлураліну, профлураліну, нітраліну, флухлораліну і пентадиметаліну — щодо *Cryptosporidium parvum* дали змогу з'ясувати, що всі препарати проявляють значну ефективність [102]. Найвищу активність демонструє пендиметалін ( $IC_{50}=0,19$  мкМ), тоді як нітралін є найменш ефективним ( $IC_{50}=4,50$  мкМ).

Дійсно, розвиток антипротозойних препаратів в останнє десятиріччя відбувся в напрямі модифікації структури оризаліну **35**, а не хлораліну **14**. Так, у роботі [4] розроблено метод синтезу 2,6-динітро-N,N-дипропіл-4-(фенілсульфоніламіно)аніліну **36**, який виявився у 13,4 раза активніший за оризалін щодо *L. donovani*.

**Токсичність, метаболізм і методи визначення динітроанілінів.** Більшість 2,6-динітроанілінів за одноразового перорального введення є відносно малотоксичними сполуками для теплокровних (для пацюків  $LD_{50}$  (0,155-1,00) × 10<sup>4</sup> мг/кг [5, 7]). Але деякі сполуки цього класу проявляють досить високу токсичність: наприклад, для бутраліну  $LD_{50}$  знаходиться в межах 1050-1170 мг/кг [7].

На початку 1980-х років було проведено серію досліджень великої кількості промислових гербіцидів (у тому числі й динітроанілінів) на канцерогенність [120-124]. Знайдено, що гербіциди, діючими компонентами яких є динітроаніліни, є небезпечними речовинами для здоров'я людей, які з ними працюють [120-122]. Також з'ясовано [123], що трифлуралін є цитотоксичною сполукою: результати цитогенетичного аналізу в умовах *in vitro* показали хромосомні порушення і небезпеку мітотичних аномалій лімфоцитів людини. Аналогічним чином у процесі дослідження властивостей тріфлану було виявлено мутагенну дію [122]. Авторами цієї статті зроблено висновок, що його виробництво і використання потребує уваги й контролю. У роботі [125] методом хромосомних аберацій оцінювалась генотоксичність 22 похідних нітробензолу (у тому числі й трифлураліну). Знайдено, що 18 із 22 тестованих сполук проявляють генотоксичну активність. Згодом було встановлено такі загальні закономірності цитотоксичності похідних нітроаніліну: якщо сполука містить у *мета*- або *пара*-положенні до аміногрупи нітрогрупу, то вона є мутагеном; у випадку *орто*-заміщених мутагенність не спостерігається [72].

У зв'язку з широким застосуванням динітроанілінів та їх токсичністю для теплокровних виникли проблеми визначення їх залишкових кількостей у ґрунті, воді й повітрі, а також встановлення структури продуктів їх метаболізму в екосистемах. Для ідентифікації залишків динітроанілінів розроблено методи із використанням газорідинної і тонкошарової хроматографії [126-136], мас-спектрометрії [5, 131, 132] та спектрофотометричного визначення [137]. У багатьох випадках ці методи застосовують комбіновано [131, 132]. Чутливість методів, наприклад, для ідентифікації та визначення концентрації гербіцидів у повітрі, сягає  $1 \times 10^{-9}$  г/м<sup>3</sup> [126]. Це дає змогу з високою надійністю встановлювати присутність і детектувати кількість залишків пестицидів у будь-якому компоненті екосистеми.

2,6-Динітроаніліни зазнають фотолізу під дією прямого сонячного світла, а за підвищеної температури легко сублимуються [5, 138-149]. Фотохімічну деструкцію їх на поверхні ґрунту досить ретельно досліджено і проаналізовано в

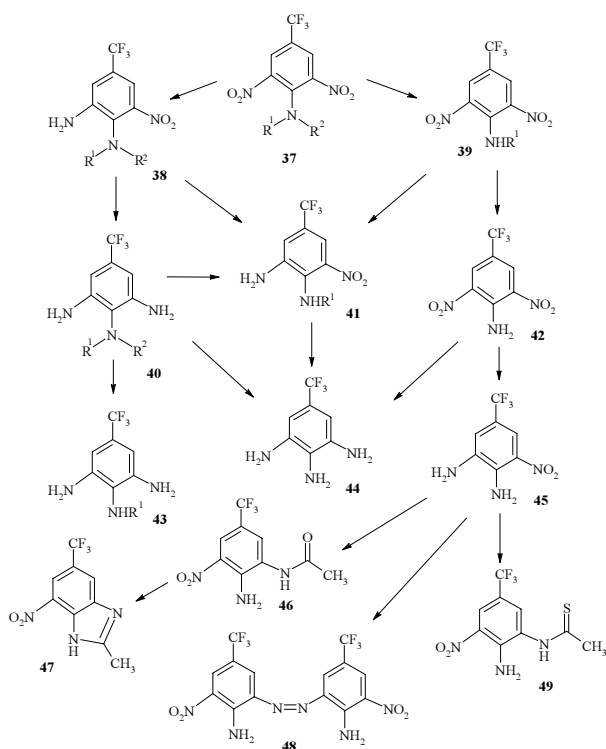
роботах [5, 140, 141]. Так, протягом 7 діб на поверхні ґрунту може розкластися або випаруватися від 8 до 72 % гербіцидів цього класу [5]. У статті [142] показано, що фоторозклад динітроанілінів відбувається в основному в розчинах або в газоподібному стані. Встановлено, що при фотохімічному розкладі 2,6-динітроанілінів утворюються алкіл- і діалкілбензімідазоли, азо- й азоксианіліни, а також ряд інших сполук [5, 139]. Тому динітроаніліни під час обробки рослин вимагають внесення безпосередньо в ґрунт із заробкою, а не на його поверхню.

У роботах [143-146] ідеться про утворення в ґрунті із динітроанілінів N-нітросоамінів. Останні досить швидко розпадаються під дією мікроорганізмів і кисню повітря [143-145]. Швидкість нейтралізації N-нітросоамінів у ґрунті залежить від багатьох факторів — типу ґрунту, вологості, температури та інших чинників [139].

Персистентність і метаболізм динітроанілінів у ґрунті вивчено і проаналізовано в роботах [5, 139, 142, 147-152], а термічний розклад — у статті [153]. Виявлено, що в польових умовах трифлуралін локалізується в коренях рослин, а нітралін — у коренях і пагонах [151]. За термічного розкладу динітроанілінів в аеробних умовах утворюється більше продуктів, ніж у випадку деструкції в анаеробних умовах [153]. Встановлено, що час розкладу динітроанілінів залежить від вологості ґрунту і становить 72-171 дні [154]. У ґрунті динітроаніліни розкладаються в основному мікроорганізмами [142, 148].

У роботах [155-157] описано експерименти із встановлення будови продуктів біологічної деструкції 4-трифторметил-2,6-динітроанілінів **37**, мічених ізотопом <sup>14</sup>C. Перетворення цих сполук у рослинах, тваринах і ґрунті узагальнено на схемі 1 [5]. Серед продуктів біореакцій знайдено похідні 4-трифторметил-2-аміно-6-нітроаніліну **38**, **41**, **45**, **46**, **49**, 4-трифторметил-2,6-динітроаніліну **39**, **42**, 4-трифторметил-2,6-діаміноаніліну **40**, **43**, **44**, азобензолу **48** і 2-метил-7-нітро-5-(трифторметил)бензімідазол **47**. Слід зазначити, що бензімідазол **47** та його метаболіти досить стійкі і можуть зберігатися в навколишньому середовищі протягом досить тривалого часу [139, 149].

Схема 1  
Метаболізм 2,6-динітроанілінів у рослинах,  
тваринах і ґрунті (за даними [5])



У роботі [158] показано, що метаболіти трифлураліну, так само, як і трифлуралін, збільшують кількість хромосомних мутацій у лімфоцитах людини. У ході дослідження метаболізму нітраліну в організмі щурів виявлено 4-метилсульфоніл-2,6-динітро-N-пропіл-анілін, 4-метилсульфоніл-2,6-динітрофенол та інші сполуки [5]. Авторами роботи [159] показано, що широке застосування пестицидів (у тому числі й похідних динітроанілінів) підвищує їх рухомість у біосфері та збільшує ймовірність зараження ними ґрунтових вод.

Таким чином, нами узагальнено і систематизовано методи синтезу 2,6-динітроанілінів, механізми їх гербіцидної та антипротозойної дії, а також токсичність для теплокровних. Розглянуто питання ідентифікації сполук цього класу в природному середовищі. Показано тенденції розвитку хімії 2,6-динітроанілінів, які полягають у підвищенні пестицидної дії, селективності і зменшенні цитотоксичності.

Надійшла в редакцію 17.04.2008 р.

## 2,6-Dinitroanilines: synthesis, herbicidal and antiprotozoan properties

V.M. Britsun<sup>1</sup>, A.I. Yemets<sup>2</sup>, M.O. Lozinskii<sup>1</sup>, Ya.B. Blume<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Organic Chemistry, NAS of Ukraine  
5 Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Food Biotechnology and Genomics, NAS of Ukraine  
2a Osipovskogo Str., Kyiv, 04123, Ukraine

**Summary.** The methods of dinitroanilines synthesis have been considered and summarized. There is described that 2,6-dinitroanilines are effective herbicides and anti-protozoan drugs. The mode of their action, toxicity, metabolism and methods of identification in the environment are discussed. It is considered the weak point of 2,6-dinitroanilines, namely their cytotoxicity, that can be reduced to desirable parameters by design and modification of chemical structures. It is shown also that studies on increasing the herbicidal and anti-protozoan activities as well as decreasing the cytotoxicity of dinitroanilines are continued now.

**Keywords:** 2,6-dinitroanilines, synthesis, herbicides, antiprotozoan activity.

## Перелік літератури

1. Beilstein Handbuch Der Organischen Chemie. — Berlin: Springer, 1929, Bd. XII. — S. 747-759.
2. Горст А.Г. Химия и технология нитросоединений. — М.: Оборонгиз, 1940. — 450 с.
3. Lim D.S., Choi J.S., Pak C.S., Welch J.T. Synthesis and herbicidal activity of pentafluorosulfanyl analog of trifluraline // J. Pestic. Sci. — 2007. — Vol. 32. — P. 255-259.
4. Bhattacharya G., Manar M.S., Werbovetz K.A. Antileishmanial dinitroaniline sulfonamides with activity against parasite tubulin // Biorg. Med. Chem. — 2002. — Vol. 12. — P. 2395-2398.
5. Мельников Н.Н. Пестициды: химия, технология, применение. — М.: Химия, 1987. — 711 с.
6. Захаренко В.А. Гербициды. — М.: Агропромиздат, 1990. — 240 с.
7. Tomlin C. The Pesticide Manual. — UK, BCPC Publications, 1994. — 1350 p.
8. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пестициды и регуляторы роста растений. — М.: Химия, 1995. — 576 с.
9. Белан С.Р., Грапов А.Ф., Мельникова Г.М. Новые пестициды. — М.: Колос, 2001. — 196 с.
10. Ворожцов Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. — М.-Л.: ОНТИ, 1934. — 292 с.
11. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных ВВ. — М.: Оборонгиз, 1960. — 396 с.
12. Маличенко Б.Ф., Левченко Е.М., Маличенко Н.А. О гербицидной активности некоторых производных динитро- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифторметил-орто- и пара-голуидина // Химия в сельском хозяйстве. — 1968. — Т. 6. — С. 46-48.



13. Ягупольський Л.М., Моспан В.С. Синтез и свойства нитрофенолов, содержащих трифторметильную группу // Укр. хим. журн. — 1955. — Т. 21. — С. 81-83.
14. Фойер Г. Химия нитро- и нитрозогрупп. — М.: Химия, Мир, 1972. — Т. 1. — С. 371.
15. Баскаков Ю.А. Новые гербициды и регуляторы роста растений // Журн. всесоюзн. хим. общества им. Д.И. Менделеева. — 1984. — Т. 29. — С. 22-39.
16. Traub-Cseco Y.M., Ramalho-Ortigao J.M., Dantas A.P. et al. Dinitroaniline herbicides against protozoan parasites: the case of Trypanosoma cruzi // Trends in Parasitol. — 2001. — Vol. 17. — P. 136-141.
17. Weber J., Monaco Th. Review of the chemical and physical properties of the substituted dinitroaniline herbicides // Weed Sci. Soc. — 1972. — Vol. 25. — P. 31-37.
18. Parke S.J., Soper O.F. The physiology and mode of action of the dinitroaniline herbicides // Weed. Sci. — 1977. — Vol. 25. — P. 79-87.
19. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1991. — 360 с.
20. Maravetz L.L. Herbicidal 2,6-dinitroanilines // Pat. DE 2,108,346 (1970).
21. Koenig K.H., Kiehs K. 2,6-Dinitroaniline derivative // Pat. DE 2,161,879 (1971).
22. Hamprecht R., Hartmann A. Pesticidal 1-(arylamino)-2,4-dinitronaphthalenes // Pat. DE 2, 708, 440 (1978).
23. Власов В.М. Нуклеофильное замещение нитрогруппы, фтора и хлора в ароматических соединениях // Успехи химии. — 2003. — Т. 72. — С. 764-786.
24. Зотова Н.В., Кушакова П.М., Кузнецов В.А., Родин А.А. Особенности нуклеофильного замещения в 1-хлор-3,4-динитробензолах // Журн. орг. химии. — 2004. — Т. 40. — С. 1522-1525.
25. Марч Дж. Органическая химия. — М.: Мир, 1987. — Т. 3. — С. 23.
26. Oliver J.E. Nitrosoamines from pesticides // Chem. Technol. — 1979. — Vol. 9. — P. 366-371.
27. Bornengo M., Vacciarelli S. N,N,-Dipropyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)aniline with low content of nitrosamines // EP 40,762 (1981).
28. Decreasing the concentration of nitrosoamine in 2,6-dinitroaniline // Pat. JP 82,40,446 (1980).
29. Davis P., Mente D. Elimination of N-nitrosoamines from compositions containing them // Patent U.S. 4,675,445 (1987).
30. Ravetta G. Process for purification of trifluralin // Ger. Offen. DE 3,726,698 (1986).
31. Сапожников О.Ю., Дутов М.Д., Королев М.А., Качала В.В. Исследование замещения нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле при действии NH-азолов // Изв. АН, Сер. хим. — 2004. — № 3. — С. 561-568.
32. Ельчинов Д.П., Матевосян Р.О. Тиазолилфенилдинитрофенилгидразины // Журн. орг. химии. — 1967. — Т. 3. — С. 422-424.
33. Takahashi S., Kokubo M., Satake K. 1,2,4-Trinitrobenzene as a thiole reagent // Chem. Lett. — 1983. — Vol. 9. — P. 1445-1448.
34. Gorvin J.H. Aromatic nitro-group displacement reaction // J. Chem. Res. Synop. — 1992. — Vol. 7. — P. 226-227.
35. Wozniak M., Szpakiewicz B. Method for aminating 1,3-dinitrobenzene and its derivatives // Pol. PL 162, 466 (1993).
36. Wozniak M., Szpakiewicz B. Single-stage synthesis of 2,4-dinitroanilines from 1,3-dinitrobenzene // Czas. Tech. — 1992. — Vol. 89. — P. 1-6.
37. Ягупольський Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. — Киев: Наукова думка, 1988. — 310 с.
38. Hilton J.L., Christiansen M.N. Lipid contribution to selective action of trifluralin // Weed Sci. — 1972. — Vol. 20 (4). — P. 290-294.
39. Pank F., Eichholz D., Ennet D. Chemical weed control in medicinal plant crops // Pharmazie. — 1987. — Vol. 42. — P. 191-195.
40. Takeda Y. Practical experiments on some herbicides // Shimane — Ken Ringyo Shi Kenjo Kenkun. — 1976. — Vol. 26. — P. 1-8.
41. Hillaker T.L., Botsford L.J. Toxicity of herbicides determined with a microbial test // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 2004. — Vol. 3. — P. 599-606.
42. Sorensen K.C., Stucki J.W., Plewa M.J. Comparative quantitative analysis of agricultural chemicals // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 2003. — Vol. 6. — P. 1083-1088.
43. Zaidenberg A., Tournier H., Schinella G. Effect of trifluralin on Trypanosoma cruzi in vitro and in vivo // Pharmacol. Toxicol. — 1999. — Vol. 84. — P. 98-100.
44. Ma J., Lin F., Wang S. Acute toxicity assessment of twenty herbicides to the green alga Scenedesmus quadricauda // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 2004. — Vol. 6. — P. 1164-1171.
45. Herbicidal 2-(2,6-dinitroanilino)propionohydroxamic acids and esters // Neth. Appl. 6913,357 (1970).
46. Kuehne M. Herbicidal aryl diamines // Ger. 2,447,085 (1977).
47. Hall R.C. Synthesis of dinitroanilines as plant growth regulators // J. Agr. Food. Chem. — 1972. — Vol. 20. — P. 546-550.
48. Hall R.U. Chemistry and plant growth regulating activity of 2,6-dinitroanilines // Avail. Univ. Microfilms, Ann. Arbor Mich, Ord. № 71-24.676.
49. Baldi L., Collechchia Fr. 2,6-Dinitro-N-alkylanilines // U.S. 4,328,369 (1981).
50. Bihari F., Eifert G., Halasz K. Selective weed control in corn // Ger. Offen DE 3,540,879 (1984).
51. Mookerjill P.K., Misselbrook J. Water-dispersible granular herbicidal compositions // Eur. Pat. Appl. EP 112,438 (1982).
52. Kwiatkowski St., Pupek Kr., Golinski M. Process for preparing N,N-dipropyl-2,6-dinitro-4-trifluoromethylaniline // U.S. 5,728,881 (1998).
53. Beck J.R., Yahner J.A. Fungal phytopathogenes are controlled by applications of substituted 2,6-dinitroanilines // U.S. 4,091,096 (1978).
54. Miyazaki S., Inono T., Tanabe Y. Algicides containing dinitroanilines // Pat. Japan 72,47,648 (1972).
55. Toth G., Toke L., Szabo G. Herbicides containing substituted trifluoromethyldinitro aniline // Hung. Teljes 23,480 (1979).
56. Schimid R. Selective herbicidal agents containing triazinediones // Eur. Pat. Appl. EP 52,825 (1982).
57. Мурусидзе Г.Э., Гоголадзе Г.Г. Борьба с сорняками при возделывании сельскохозяйственных культур. — М.: Агроиздат, 1988. — 194 с.
58. Herbicidal compositions containing phenylsulfonyleureas and trifluorodinitrodipropyl toluidine // Pat. JP 58,188,802 (1982).
59. Naohara K., Morishige J. Synergistic herbicidal compositions containing pyridyloxybenzohydroximates // Jpn. JP 02,184,606 (1990).

60. *Grega J.M., Magy J., Dombay Z.* Binary synergistic liquid herbicide // *Hung. Teljes HU* 34,669 (1985).
61. *Давыдов А.М., Кузнецов В.М., Рахметова Р.А.* Гербицидная смесь, содержащая N,N-диизопропил-S-(2,3,3-трихлораллил)тиокарбамат и 2,6-динитро-4-трифторметил-N,N-дипропиланилин // *RU* 2,094,986 (1997).
62. *Yagihara H., Morishima Y., Osabe H.* Synergistic herbicidal compositions containing dinitroanilines // *Jpn. JP* 62,167,708 (1987).
63. *Dahmen P., Thielert W., Mueller K.H.* Selective synergistic herbicidal compositions based carbomoyltriaazolinones // *Ger. Offen. DE* 19,635,060 (1996).
64. *Dahmen P., Feucht D.* Synergistic selective herbicides based on arylsulfonylaminocar bonyltriaazolinones // *Ger. Offen. DE* 19,638,887 (1998).
65. *Dollinger M., Feucht D., Fuersch H.* Heteroaryloxyacetamide derivative herbicides for rice // *Ger. Offen. DE* 19,720,367 (1996).
66. *Швартау В.В.* Регуляція активності гербіцидів за допомогою хімічних сполук. — К.: Логос, 2004. — 222 с.
67. *Hawkins A.F., Bowden R.D.* Coating compositions // *Pat. GB* 1,525,884 (1976).
68. *Hunter D.L., Woods W.G.* Herbicidal dinitro-1,3-phenylenediamine compounds // *Pat. US* 3,903,078 (1973).
69. *Freeman P.F., Makinson G.K.* Dinitroaniline derivatives // *S. African* 75,06,626 (1976).
70. *Clinton A.J., O'Doherty G.O.* N-Alkyldiphenylamines // *Belg* 846,205 (1976).
71. *Collins D.J., Slater J.W., Hunt J.D.* Herbicidal process using 2,4-dinitro-6-trifluoro methylanilines // *Pat. GB* 1,544,078 (1979).
72. *Assmann N., Emmrich M., Kampf G.* Genotoxic activity of important nitrobenzenes and nitroanilines in the Ames test // *Mutat. Res.* — 1997. — Vol. 395. — P. 139-144.
73. *Страшнюк Н.М., Блюм Я.Б.* Получение мутантов по генам белков микротрубочек // *Цитология и генетика.* — 1993. — Т. 27. — С. 79-96.
74. *Емец А.И., Блюм Я.Б.* Устойчивость растений к гербицидам с антимицротрубочковым механизмом действия: от природных мутантов до переноса генов // *Физиол. раст.* — 1999. — Т. 46, № 6. — С. 899-907.
75. *Емец А.И., Блюм Я.Б.* Мутантные гены тубулинов растений как маркерные селективные гены для генетической инженерии // *Цитол. и генет.* — 2007. — Т. 41, № 3. — С. 29-43.
76. *Morejohn L.C., Fosket D.E.* The biochemistry of compounds with anti-microtubule activity in plant cells // *Pharmac. Ther.* — 1991. — Vol. 51. — P. 217-230.
77. *Anthony R.G., Hussey P.J.* Dinitroaniline herbicide resistance and the microtubule cytoskeleton // *Trends in Plant Sci.* — 1999. — Vol. 4, No. 3. — P. 112-116.
78. *Moreland D.E., Huber S.C.* Inhibition of photosynthesis and respiration by substituted 2,6-dinitroaniline herbicides // *Biochem. and Physiol.* — 1979. — Vol. 11 (1-3). — P. 247-257.
79. *Moreland D.E., Farmer F.S., Hussey G.G.* Effects on chloroplast and mitochondrial activities // *Pest. Biochem. and Physiol.* — 1972. — Vol. 2, No. 3. — P. 342-353.
80. *Солодушко В.Г., Блюм Я.Б.* Сниженное сродство тубулина к амипрофосметилу и трифлуралину у мутантов *Nicotiana plumbaginifolia* с устойчивостью к этим соединениям // *Доп. НАН України.* — 1997. — № 10. — С. 163-168.
81. *Hugdahl J.D., Morejohn L.C.* Rapid and reversible high-affinity binding of the dinitroaniline herbicide oryzalin to tubulin from *Zea mays* // *Plant Physiol.* — 1993. — Vol. 102, No. 3. — P. 725-740.
82. *Murthy J.V., Kim H.H., Hanesworth V.R., Hugdahl J.D.* Competitive inhibition of high-affinity oryzalin binding to plant tubulin by the phosphoric amide herbicide amiprofosmethyl // *Plant Physiol.* — 1994. — Vol. 105 (1). — P. 309-320.
83. *Ныпорко А.Ю., Емец А.И., Климкина Л.А., Блюм Я.Б.* Взаимосвязь чувствительности каллуса *Eleusine indica* к трифлуралину и амипрофосметилу с особенностями взаимодействия этих соединений с тубулином // *Физиол. раст.* — 2002. — Т. 49, № 3. — С. 459-466.
84. *Blume Ya.B., Yemets A.I., Nyporko A.Yu., Baird W.V.* Structural modelling of plant  $\alpha$ -tubulin interaction with dinitroanilines and phosphoroamidates // *Cell Biol. Int.* — 2003. — Vol. 27, No. 3. — P. 171-174.
85. *Блюм Я.Б., Страшнюк Н.М., Смертенко А.П., Солодушко В.Г., Глеба Ю.Ю.* Изменения  $\beta$ -тубулина обеспечивают устойчивость к трифлуралину мутантов *Nicotiana plumbaginifolia*, полученных *in vitro* // *Доп. НАН України.* — 1996. — № 7. — С. 132-137.
86. *Blume Ya.B., Kundel'chuk O.P., Solodushko V.G., Sulimenko V.V., Yemets A.I.* Asymmetric somatic hybrids of higher plants resistant to trifluralin. Proc. of Int. Symp. on Weed and Crop Resistance to Herbicides (3-6 April 1995, Cordoba, Spain) // *R. De Prado, J. Jorin, L. Garcia Torres and G. Marshall (eds.), University of Cordova Publ.* — 1996. — P. 182-185.
87. *Yemets A.I., Strashnyuk N.M., Blume Ya.B.* Plant mutants and somatic hybrids with resistance to trifluralin // *Cell Biol. Int.* — 1997. — Vol. 21, No. 12. — P. 912-914.
88. *Bajer A.S., Molè-Bajer J.* Drugs with colchicine-like effects that specifically disassemble plant but not animal microtubules // *Ann N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — P. 466, 767-84.
89. *Yemets A.I., Klimkina L.A., Tarassenko L.V., Blume Ya.B.* Efficient callus formation and plant regeneration from goosegrass *Eleusine indica* (L.) // *Plant Cell Rep.* — 2003. — Vol. 21, No. 6. — P. 503-510.
90. *Зильберварг И.Р., Митрофанова И.В., Емец А.И., Митрофанова О.В., Работягов В.Д., Блюм Я.Б.* Использование оризалина и амипрофосметила для эффективной полиплоидизации котовника (*Nepeta sp.*) // *Доп. НАН України.* — 2001. — № 3. — С. 169-174.
91. *Зильберварг И.Р., Митрофанова И.В., Емец А.И., Митрофанова О.В., Работягов В.Д., Блюм Я.Б.* Динитроанилиновые гербициды: преимущества использования для полиплоидизации *Nepeta transcaucasica* Grossh. по сравнению с колхицином // *Доп. НАН України.* — 2001. — № 11. — С. 145-149.
92. *Kato A.* Heterofertilization exhibited by trifluralin-induced bicellular pollen on diploid and tetraploid maize crosses // *Genome.* — 2001. — Vol. 44, No. 6. — P. 1114-21.
93. *Kermani M.J., Sarasan V., Roberts A.V., Yokoya K., Wentworth J., Sieber V.K.* Oryzalin-induced chromosome doubling in *Rosa* and its effect on plant morphology and pollen viability // *Theor. Appl. Genet.* — 2003. — Vol. 107, No. 7. — P. 195-200.
94. *Mitrofanova I.V., Zilbervarg I.R., Yemets A.I.,*

- Mitrofanova O.V., Blume Ya.B. The effect of dinitroaniline and phosphorothioamidate herbicides on polyploidization in vitro of Nepeta plants // Cell Biol. Int. — 2003. — Vol. 27, No. 3. — P. 229-231.
95. Allum J.F., Bringloe D.H., Roberts A.V. Chromosome doubling in a Rosa rugosa Thunb. hybrid by exposure of in vitro nodes to oryzalin: the effects of node length, oryzalin concentration and exposure time // Plant Cell Rep. — 2007. — Vol. 26, No. 11. — P. 1977-1984.
96. Thais C.C., Fernandes D.E., Marin-Morales M.A. Mechanism of micronuclei formation in polyploidized cells of Allium cepa exposed to trifluralin herbicide // Pest. Biochem. Physiol. — 2007. — Vol. 88, No. 3. — P. 252-259.
97. Емец А.И., Блюм Я.Б. Микропротопласты как эффективный способ перенесения отдельных хромосом между несовместимыми видами растений // Цитол. и генет. — 2003. — Т. 26. — С. 39-48.
98. Vaughn K.C. Anticytoskeletal herbicides. Plant microtubules: potential for biotechnology / Ed. P. Nick. — Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2000. — P. 193-205.
99. Nalgcz-Jawecki G., Sawicki J. The toxicity of tri-substituted benzenes to the protozoan ciliate Spirostomum ambiguum // Chemosphere. — 2002. — Vol. 46. — P. 333-337.
100. Callahan H.L., Kelley C., Pereira T. et al. Microtubular inhibitors: structure-activity analyses suggest rational models to identify potentially active compounds // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1996. — Vol. 40. — P. 947-952.
101. Makioka A., Kumugai M., Ohtomo H. Effect of dinitroaniline herbicides on the growth of Entamoeba histolytica // J. Parasitol. — 2000. — Vol. 83. — P. 607-610.
102. Arrowood M.J., Mead J.R., Xie L., You X. In vitro anticryptosporidial activity of dinitroaniline herbicides // FEMS Microbiol. Lett. — 1996. — Vol. 136. — P. 245-249.
103. Morrisette N.S., Roos D.S. Toxoplasma gondii: a family of apical antigens associated with the cytoskeleton // Exp. Parasitol. — 1998. — Vol. 89. — P. 296-303.
104. Benbow J.W., Bernberger E.L., Korda A. Synthesis and evaluation of dinitroanilines for treatment of cryptosporidiosis // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1998. — Vol. 42. — P. 339-343.
105. Stokkermans T.J., Schwartzman J.D., Keenan K. et al. Inhibition of Toxoplasma gondii replication by dinitroaniline herbicides // Exp. Parasitol. — 1996. — Vol. 84. — P. 355-370.
106. Jaworska J.S., Schultz T.W. Mechanism-based comparisons of acute toxicities elicited by industrial organic chemicals in procaryotic and eucaryotic systems // Ecotoxicol. Environ. Saf. — 1994. — Vol. 29. — P. 200-213.
107. Chan M.M., Triemer R.E., Fong D. Effect of the antimicrotubule drug oryzalin on growth and differentiation of the parasitic protozoan Leishmania mexicana // Differentiation. — 1991. — Vol. 46. — P. 15-21.
108. Armson A., Menon K. et al. Efficacy of oryzalin and associated histological changes in Cryptosporidium-infected neonatal rats // Parasitology. — 2002. — Vol. 125. — P. 113-117.
109. Dow G.S., Armson A., Boddy M.R. Plasmodium: assesment of the antimalarial potential of trifluralin and related compounds // Exp. Parasitology. — 2002. — Vol. 100. — P. 155-160.
110. Fowler R.E., Fookes R.E., Lavin F. Microtubules in Plasmodium falciparum merozoites and their importance for invasion of erythrocytes // Parasitology. — 1998. — Vol. 117. — P. 425-433.
111. Striepen B., Crawford M.J., Shaw M.K. et al. The plastid of Toxoplasma gondii is divided by association with the centrosomes // J. Cell. Biol. — 2000. — Vol. 151. — P. 1423-1434.
112. Armson A., Kamau S.W., Grimm F. et al. A comparison of effects of a benzimidazole and dinitroanilines against Leishmania infantum // Acta Trop. — 1999. — Vol. 73. — P. 303-311.
113. Bogitsh B.J., Middleton O.L. et al. Effects of the anti-tubulin drug trifluralin on the proliferation and metacyclogenesis of Trypanosoma cruzi epimastigotes. // Parasitol. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 475-480.
114. Fenell B.J., Naughton J.A., Dempsey E. et al. Cellular and molecular actions of dinitroaniline and phosphorothioamidate herbicide on Plasmodium falciparum // Mol. Biochem. Parasitol. — 2006. — Vol. 145. — P. 226-238.
115. Chan M.M., Fong D. Inhibition of leishmaniasis but not host macrophages by the anti-tubulin herbicide trifluralin // Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 924-926.
116. Carloye L., Maddox J. Influence of natural and synthetic compounds on the infectivity of a Vairimorpha sp. in Trichoplusia larvae // Environ. Entomol. — 1998. — Vol. 27. — P. 976-983.
117. Armson A., Thompson R.C.A., Mennon K., MacDonald L.M. et al. An examination of the activity of the dinitroanilines on Cryptosporidium parvum using in vitro, in vivo and target expression methods // Cryptosporidium. — 2003. — P. 407-409.
118. Armson A., Sargent K., MacDonald L.M., Finn M.P. A comparison of the effects of two dinitroanilines against Cryptosporidium parvum in vitro and in vivo in neonatal mice and rats // FEMS Immunol. and Med. Microbiol. — 1999. — Vol. 26, No. 2. — P. 109-113.
119. Лазарев Н.В., Левина Э.Н. Вредные вещества в промышленности. — Л.: Химия, 1976. — Т. 2. — С. 266.
120. Borzsonyi M., Torok G., Pinter A. Agriculturally-related carcinogenic risk // IARC Sci. Publ. — 1984. — Vol. 56. — P. 465-486.
121. Gold L., Ward J. Association between carcinogenic potency and tumor pathology in rodent carcinogenesis // Fundam. Appl. Toxicol. — 1986. — Vol. 6. — P. 677-690.
122. Grigirenko N.V., Vasilchenko V.F. et al. Cytogenetic activity of treflan and its metabolites in corn seeds // Tsitol. Genet. — 1986. — Vol. 20. — P. 294-298.
123. Waters M.D., Sandhu S.S. et al. Study of pesticide genotoxicity // Basic Life Sci. — 1982. — Vol. 21. — P. 275-326.
124. Donna A., Betta P.G., Gagliardi F. et al. Preliminary experimental contribution to the study of possible carcinogenic activity of two herbicides // Pathologica. — 1981. — Vol. 73. — P. 707-721.
125. Huang Q., Wang L., Han S. The genotoxicity of substituted nitrobenzenes // Chemosphere. — 1995. — Vol. 30. — P. 915-923.
126. Wehner T.A., Woodrow J.E., Kim Y.H. Multiresidue analysis of trace organic pesticides in air // Identif. Anal. Org. Pollution. Air. — 1984. — P. 273-290.
127. Junk J.A., Richard J.J. Vapor-phase sampling of organic compounds // Identif. Anal. Org. Pollution. Air. — 1984. — P. 61-78.

128. *Yurawecz M.P., Puta B.J.* Gas-chromatographic determination of electron capture sensitive volatile industrial chemical residues in foods // *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* — 1986. — Vol. 69. — P. 80-86.
129. *Miliadis G.E.* Analysis of pesticide residues in water samples by gas capillary chromatography // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* — 1998. — Vol. 61. — P. 255-260.
130. *Schmidt D.T., Less M., Haas R.* Gas chromatographic determination of aromatic amines in water samples // *Journ. Chromatogr. A.* — 1998. — Vol. 810. — P. 161-172.
131. *Feltes J., Levsen K., Volmer D.* Gas chromatographic and mass spectrometric determination of nitroaromatics in water // *J. Chromatogr.* — 1990. — Vol. 518. — P. 21-40.
132. *Gardner B.D., Holland I.F.* A prescription for rapid analyses. Gas chromatography and with time-of-flight mass spectrometry detection // *Organohalogen. Comp.* — 1997. — Vol. 31. — P. 208-211.
133. *Beltran J., López F. J., Hernández F.* Solid-phase microextraction in pesticide residue analysis // *Journ. Chromatogr. A.* — 2000. — Vol. 885, No. 1-2. — P. 389-404.
134. *Tadeo J.L., Sánchez-Brunete C., Pérez R.A., Fernández M.D.* Analysis of herbicide residues in cereals, fruits and vegetables // *J. Chromatogr. A.* — 2000. — Vol. 882, No. 1-2. — P. 175-191.
135. *Vitali P., Venturini E., Bonora C., Calori R. and Raffaelli R.* Determination of triazines and dinitroanilines in waters by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction // *J. Chromatogr. A.* — 1994. — Vol. 660, No. 1-2. — P. 219-222.
136. *Kofman I.S.* The validity of herbicide residue identification by spectrodensitometric thin-layer chromatography // *Proc. Int. Symp. Instrum. High. Perform.*; Ed. Kaiser R.E., Duerkheim B. — 1985. — P. 113-124.
137. *Джиянбаева Р.Х., Шейкина Р.И., Фомина В.* Фотометрическое определение трефлана в воде, грунте и хлопковых семенах // *Химия в сельском хозяйстве.* — 1982. — Т. 1. — С. 55-56.
138. *Мельников Н.Н.* Справочник по пестицидам. — М.: Химия, 1985. — С. 80.
139. *Мельников Н.Н.* Пестициды и окружающая среда. — М.: Химия, 1977. — С. 240.
140. *Niles Z., Matthew J.Z.* Photochemistry of bioactive compounds: multiphase photodegradation of basalin // *J. Agr. Food. Chem.* — 1974. — Vol. 22. — P. 684-687.
141. *Bossan D., Wortham H., Masclat P.* Atmospheric transport of pesticides absorbed on aerosols // *Chemosphere.* — 1995. — Vol. 30. — P. 21-29.
142. *Weber J.B.* Behaviour of dinitroaniline herbicides in soils // *Weed. Technol.* — 1990. — Vol. 4. — P. 394-406.
143. *Oliver J.E., Kearney P.C.* Degradation of herbicide related nitrosoamines in aerobic soils // *J. Agr. Food. Chem.* — 1979. — Vol. 27. — P. 887-891.
144. *Saunders D.G., Mosier J.W.* Distribution, movement and dissipation of N-nitroso dipropylamine in soil // *J. Agr. Food. Chem.* — 1979. — Vol. 27. — P. 584-589.
145. *Kearney P.C., Oliver J.E.* Plant uptake of dinitroaniline herbicide-related nitrosoamines // *J. Agr. Food. Chem.* — 1980. — Vol. 28. — P. 633-635.
146. *Oliver J.E.* Volatilization of some herbicide-related nitrosoamines from soil // *J. Environ. Qual.* — 1979. — Vol. 8. — P. 596-601.
147. *Poku J.A.* Persistence of dinitramine in soil // *Diss. Abstr. Int. B.* — 1980. — Vol. 40. — 2978.
148. *Grant M.A., Williams F.D.* Bacterial metabolism under conditions representing pesticide disposal pits // *J. Environ. Sci. Health.* — 1982. — Vol. B17. — P. 393-407.
149. *Kearney P.C.* Persistence and metabolism of dinitroaniline herbicides in soils // *Pestic Biochem. Physiol.* — 1976. — Vol. 6. — P. 229-238.
150. *Sato Y., Sato M.* Degradation of four herbicides by bacteria degrading pendimethalin // *Zasso Ken. Kyu.* — 1990. — Vol. 35. — P. 68-73.
151. *Boerner H., Ruland S.* Levels and side effects of herbicides in rape cultures // *Herbicide.* — 1979. — P. 102-112.
152. *Kearney P.C., Kaufman D.* Chemistry, Degradation and Mode Action of Herbicide. — Vol. 1, N.Y., Marcel Dekker, 1975. — P. 49.
153. *Camper N.D., Stralka K., Skipper H.D.* Aerobic and anaerobic degradation of profluralin and trifluralin // *J. Environ. Sci. Health.* — 1980. — Vol. B15. — P. 457-473.
154. *Walker A., Bond W.* Persistence of the herbicide AC 92,553 N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidine in soils // *Pest. Sci.* — 1977. — Vol. 8. — P. 359-365.
155. *Nelson J.O., Kearney P.C. et al.* Metabolism of trifluralin, profluralin and fluchloralin // *Pestic. Biochem. Physiol.* — 1977. — Vol. 7. — P. 73-82.
156. *Wheler W.B., Stratton G.D., Twiley R.R.* Trifluralin degradation and binding in soil // *J. Agr. Food. Chem.* — 1979. — Vol. 27. — P. 701-706.
157. *Golab T., Althaus W.A., Wooten H.L.* Fate of [<sup>14</sup>C]Trifluralin in soil // *J. Agr. Food. Chem.* — 1979. — Vol. 27. — P. 163-179.
158. *Пилинская М.А.* Оценка цитогенетического действия гербицида трефлана и ряда его метаболитов на соматических клетках млекопитающих // *Цитол. и генетика.* — 1987. — Т. 21, № 2. — С. 131-135.
159. *Davidson J.M., Rao P.S., Du L.T.* Absorption, movement and biological degradation of large concentrations of selected pesticides // *U.S. Environm. Prot. Agency (EPA).* — 1980. — P. 122.