

СИНТЕЗ АНИЛИДОВ 3,5-ДИХЛОРСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИМЕТОКСИГРУППУ В АНИЛИНОВОМ ФРАГМЕНТЕ

© 2023 г. В. Г. Дударев^{1,*}, М. И. Васендин¹, А. В. Москвин¹,
Д. С. Лисовский¹, Н. В. Колотилова¹, Б. Ю. Лалаев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, ул. Профессора Попова 14,
Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Поступило в редакцию 6 июля 2023 г.

После доработки 17 ноября 2023 г.

Принято к печати 18 ноября 2023 г.

Реакцией (аминодихлорфенокси)уксусных кислот с хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты в ацетонитриле получены салициланилиды, содержащие в анилиновом фрагменте карбоксиметоксигруппу. Выход целевых соединений зависит от строения ацилируемого амина и последовательности прибавления амина, хлорангидрида и акцептора протонов. Усовершенствован синтез некоторых промежуточных соединений, необходимых для синтеза, в частности метилового эфира 2,6-дихлор-4-нитрофеноксиуксусной кислоты.

Ключевые слова: салициланилиды, нитрование, восстановление нитрогруппы, алкилирование нитрофенолов, межфазный катализ, ацилирование

DOI: 10.31857/S0044460X23120028, **EDN:** OAFJKD

Несмотря на то, что галогенированные салициланилиды используются в медицине и ветеринарии как антигельминтные средства более полувека, интерес к этой группе соединений не ослабевает благодаря наличию различных видов биологической активности. Современные исследования показывают способность салициланилидов блокировать ферменты, ответственные за развитие опухолей [1, 2] и воспалительных процессов [3], а также эффективность в отношении микобактерий туберкулеза [4], бактерий ботулизма, различных вирусов, в том числе коронавирусов, вирусов иммунодефицита человека и гепатита [5–8].

Антигельминтные средства разных химических групп, используемые в настоящий момент, могут иметь один или несколько недостатков: высокую токсичность, возникновение резистентно-

сти, узкий спектр действия, серьезные побочные эффекты [9]. С целью расширения арсенала антигельминтных средств ранее были проведены исследования зависимости активности от строения некоторых галогенированных салициланилидов. Они показали перспективность нескольких алкил- и алкоксипроизводных, в частности 2,4-дихлор-6-[(3-хлор-4-метилфенил)карбамоил]фенилацетата и трех гомологов ряда 3,5-дихлор-N-(3-хлор-4-алкоксифенил)-2-гидроксибензамидов, где OAlk = OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 [10–12] (схема 1).

Установлено, что для проявления антигельминтной активности необходимо наличие в молекуле 3 или 4 атомов галогена, а этерификация фенольного гидроксила остатком уксусной кислоты приводит к снижению токсичности [13]. Однако одно из отобранных соединений, в частности

Схема 1.

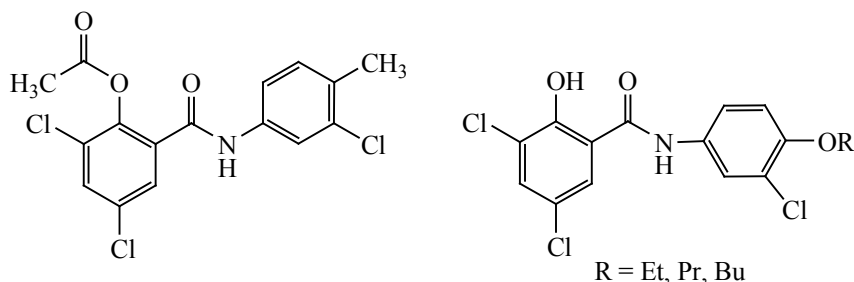
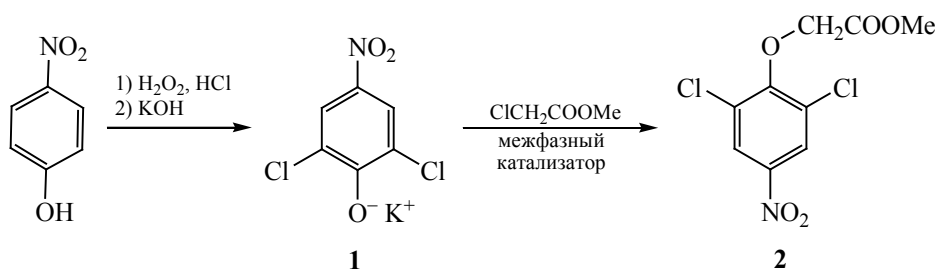


Схема 2.



2,4-дихлор-6-[(3-хлор-4-метилфенил)карбамоил]-фенилацетат, в исследованиях *in vivo* показало недостаточно широкий спектр активности при некоторых внекишечных гельминтозах [14], что можно объяснить очень малой растворимостью в воде и малой биодоступностью при пероральном приеме. Известно, что эффективность некоторых применяемых антигельминтных средств может быть повышена путем создания супрамолекулярных водорастворимых комплексов [9]. В связи с этим перспективными являются исследования по синтезу и изучению биологической активности галогензамещенных салициланилидов, которые имеют гидрофильную группу, повышающую растворимость в воде. Целью данной работы является получение двух изомерных анилидов 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащих в анилиновом фрагменте карбоксиметоксигруппу и два атома хлора. Прототипом таких соединений является [4-(2-гидроксibenзамидо)-2,6-дихлорфенокси]-уксусная кислота, описанная в патентах [15, 16], которую предлагается использовать для лечения аутоиммунных заболеваний.

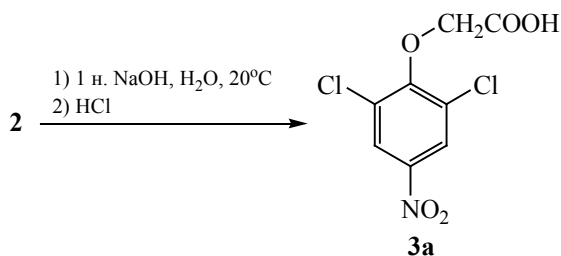
В качестве промежуточных соединений в синтезе целевых салициланилидов использованы изо-

мерные нитродихлорфеноксиуксусные кислоты **3a**, **б**, которые восстанавливали до аминокислот **4a**, **б** и ацилировали хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты.

Согласно литературным данным, для синтеза нитрокислоты **3a** вначале получают ее сложные эфиры путем алкилирования соответствующего нитродихлорфенола сложными эфирами хлоруксусной кислоты. В данной работе в качестве промежуточного соединения использовали метиловый эфир **2**, поскольку он должен гидролизироваться легче других алкиловых эфиров, а также удобен тем, что представляет собой твердое вещество при комнатной температуре. Ранее метиловый эфир **2** был получен алкилированием 4-нитро-2,6-дихлорфенола метилхлорацетатом в метаноле в присутствии метилата натрия и иодида натрия, однако даже после 8 сут кипячения его выход составил только 26% [17]. Плохие результаты данной реакции можно объяснить как невысокой температурой кипения метанола, так и сольватацией фенолят-аниона протонным растворителем.

В данной работе 4-нитро-2,6-дихлорнитрофенол получали окислительным хлорированием 4-нитрофенола смесью пероксида водорода и со-

Схема 3.



ляной кислоты. Для перевода в анионную форму и одновременной очистки нами было предложено обрабатывать продукт раствором КОН и получать нитродихлорфенолят калия **1** в виде осадка. Далее его алкилировали избытком метилхлорацетата (не менее 5 молей на 1 моль фенолята, для обеспечения хорошего перемешивания), который одновременно выступал в качестве апротонного растворителя (схема 2).

Установлено, что при температуре кипения реакционной массы (128–130°C) реакция с дихлорнитрофенолятом **1** завершается за 12 ч. Добавка 2 мол% бромида тетрабутиламмония сокращает время алкилирования в 10 раз, причем увеличение количества данного межфазного катализатора до 5 мол% существенно не влияет на результаты реакции. Метилловый эфир **2** образуется с выходом 92–94%, после очистки он представляет собой светло-желтое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, мало растворимое в петролейном эфире и хорошо – в толуоле.

Поскольку в работе [17] отсутствуют спектральные данные метилового эфира **2**, его состав и строение подтверждено методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H метилового эфира **2** имеются характерные синглетные сигналы протонов метоксильной и метиленовой групп при 3.74 и 4.90 м. д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2** присутствуют сигналы атомов углерода метоксигруппы при 52.6 м. д., метиленовой группы при 69.8 м. д. и сложноэфирного карбонила при 168.1 м. д. В ИК спектре кристаллического образца соединения **2** присутствует полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы при 1757 см^{-1} и полосы валентных колебаний нитрогруппы при 1540 см^{-1} (ν_{as}) и 1339 см^{-1} (ν_{s}).

Дальнейшим этапом работы был гидролиз метилового эфира **2** (схема 3), но в литературе представлено мало сведений об условиях и результатах этой реакции. Известно, что щелочной гидролиз соединения **2** проводили раствором гидроксида натрия в 80 % водном метаноле [17] в течение 5 мин при комнатной температуре с выходом 62 %. При более длительной выдержке в течение 2.5 ч авторы наблюдали побочную реакцию декарбоксилирования, и основным продуктом был 2-метокси-5-нитро-1,3-дихлорбензол.

Мониторинг реакции методом спектроскопии ЯМР ^1H и ТСХ позволил установить, что результаты гидролиза нитроэфира **2** щелочью существенно зависят от температуры. При комнатной температуре реакция проходит достаточно легко (за 30 мин) под действием 1 н. водного раствора NaOH (мольное отношение 1:2). В таких условиях декарбоксилирование полученного 4-нитро-2,6-дихлорфеноксиацетата натрия протекает в небольшой степени, и образуется не более 2% 2-метокси-5-нитро-1,3-дихлорбензола, который был идентифицирован с помощью спектроскопии ЯМР ^1H по синглету протонов CH_3O при 3.92 м. д. Побочный продукт легко отделяется фильтрованием, и после подкисления фильтрата до pH 1 выход нитрокислоты **3a**, выпавшей в осадок, составляет 92–94%.

В спектре ЯМР ^1H нитрокислоты **3a** присутствует уширенный сигнал протона карбоксильной группы при 13.29 м. д. и сохраняется сигнал протонов метиленовой группы при 4.80 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C нитрокислоты **3a** присутствуют сигналы углерода карбоксильной группы и CH_2 группы при 168.0 и 69.6 м. д. соответственно. В ИК спектре кристаллического образца соединения **3a** присутствует полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ карбоксильной группы при 1728 см^{-1} .

Оказалось, что повышение температуры реакции щелочного гидролиза нитроэфира **2** выше 40°C приводит не только к побочной реакции декарбоксилирования, но и к реакции нуклеофильного замещения алкоксигруппы на гидроксигруппу, что можно объяснить электроноакцепторным влиянием нитрогруппы в *para*-положении (схема 4).

В образцах реакционной массы с помощью ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H был идентифицирован 4-нитро-2,6-дихлорфенол по синглету ароматического протона при 7.8 м. д.

Схема 4.

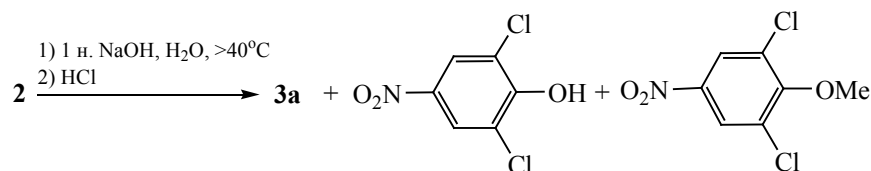
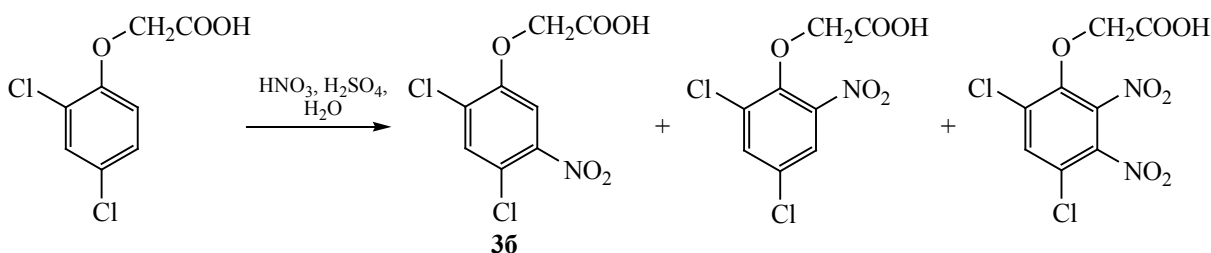


Схема 5.



тических протонов при 8.25 м. д. (8.22 м. д. [18]). Методом спектроскопии ЯМР установлено, что в результате щелочного гидролиза метилового эфира **2** при 100°C образуется только 53% нитрокислоты **3a**, 16% 2-метокси-5-нитро-1,3-дихлорбензола и 31% 4-нитро-2,6-дихлорфенола.

Кислоту **36** получают, согласно литературным данным, действием на 2,4-феноксиуксусную кислоту нитрующей смеси (70%-ная азотная и 94%-ная серная кислоты) [19] либо дымящей 98%-ной азотной кислотой [20] (схема 5).

С помощью метода спектроскопии ЯМР ^1H установлено, что эти методы нитрования при температуре 3–5°C недостаточно селективны, поскольку образуется значительное количество 2,3-динитро-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты (табл. 1), доля которой в реакционной массе возрастает с увеличением концентрации и избытка нитрующего реагента. Как оказалось, целевой продукт затруднительно очистить от динитросоединения методом перекристаллизации из толуола, водного этанола, водного ацетона. Было установлено, что использование менее концентрированной нитрующей смеси позволяет почти избежать образования 2,3-динитро-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты (табл. 1). Выход нитрокислоты **36** составляет 73% после очистки из водного ацетона.

Строение кислоты **36** доказано присутствием в спектре ЯМР ^1H синглета протонов метиленовой группы при 4.98 м. д., двух синглетов ароматических протонов при 7.91 и 8.01 м. д. и уширенного сигнала протона карбоксильной группы при 13.20 м. д. В ИК спектре кристаллического образца соединения **36** присутствует полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ карбоксильной группы при 1717 cm^{-1} .

Ранее было описано восстановление нитрокислоты **36** сульфатом железа(II) в растворе аммиака [19, 20]. Нами предложен в качестве восстановителя гидразингидрат с использованием скелетного никелевого катализатора (никеля Ренея) (схема 6). Данный метод удобен тем, что субстрат и восстановитель находятся в водном растворе без добавления органических растворителей, для проведения реакции требуется не более 30 мин и образуется сравнительно мало отходов. К суспензии нитрокислоты **3a**, **б** и катализатора в воде постепенно прибавляли гидразингидрат (мольное отношение 1:3) при температуре 35–40°C, а для разложения избытка гидразина смесь нагревали при 80°C. Полученные аминокислоты **4a**, **б** легко выделяются из реакционной массы в виде осадка в изoeлектрической точке при pH 2.5–3.0.

Выход соединений **4a**, **б** составляет 88–93%, они представляют собой кристаллические веще-

Таблица 1. Результаты нитрования 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты^a

Состав нитрующего реагента, мас%	Мольная доля (по данным ЯМР ¹ H), %		
	3б	6-нитро-2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота	2,3-динитро-4,6-дихлорфеноксиуксусная кислота
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –H ₂ O (4:76:20)	87	12	1
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –H ₂ O (4:84:12)	88	6	6
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –H ₂ O (5:87:8) [17]	77	6	17
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –SO ₃ (5:77:18)	57	1	42
98%-ная HNO ₃ ^б [18]	17	1	78

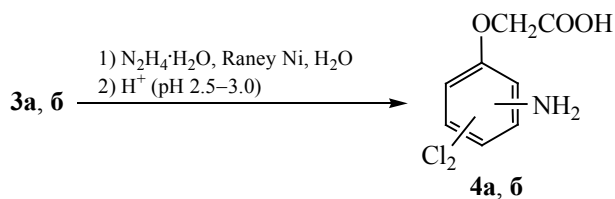
^a 3–5°C, «прямой» слив, мольное отношение HNO₃:субстрат = 1.5:1.^б Мольное отношение HNO₃:субстрат = 19:1.

ства белого или бежевого цвета, умеренно растворимые в ацетоне и этилацетате, нерастворимые в воде и толуоле.

В спектрах ЯМР ¹H кислот **4а**, **б** присутствует уширенный сигнал протонов аминогруппы при 5.50 м. д., также сохраняются сигнал метиленовых протонов в области 4.35–4.65 м. д. и сигнал протона карбоксильной группы в области 12.90–13.20 м. д. В ИК спектре кристаллических образцов соединений **4а**, **б** присутствуют полосы валентных коле-

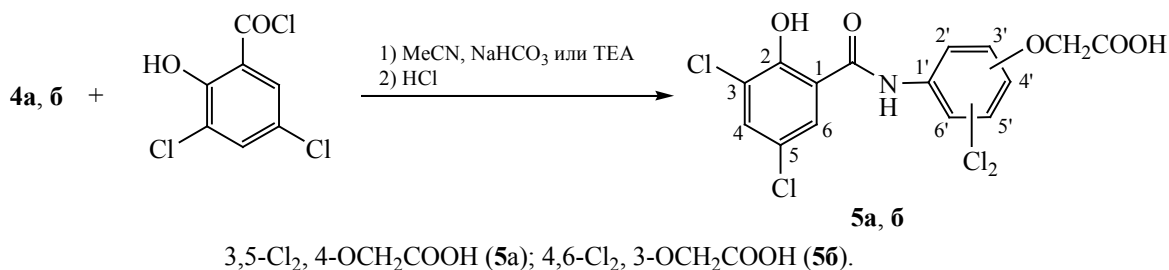
баний C=O карбоксильной группы при 1717 см^{–1} и деформационных колебаний аминогруппы при 1635 см^{–1}, однако эти полосы более выражены в спектре кислоты **4б**. В то же время полоса валентных колебаний карбоксилат-аниона при 1571 см^{–1} имеет большую интенсивность в спектре кислоты **4а**.

Далее проводили ацилирование соединений **4а**, **б** хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты (мольное отношение 1:1) в среде ацетонитрила при комнатной температуре (схема 7). Как правило, взаимодействие хлорангидридов с аминокислотами проводят в присутствии акцептора протонов, чтобы получить аминогруппу в форме основания и связать выделяющийся HCl [21]. Однако установлено, что реакция с кислотами **4а**, **б** протекает даже в отсутствие дополнительного основания с выходом до 49% (табл. 2). Вероятно, из-за сравнительно небольшой основности аминогрупп в кислотах **4а**, **б** не образуются устойчивые внутренние соли, которые препятствовали бы аци-

Схема 6.

2,6-Cl₂, 4-NH₂ (**4а**); 2,4-Cl₂, 5-NH₂ (**4б**).

Схема 7.



лированию. Далее выделяющийся в результате реакции HCl блокирует аминогруппу в виде устойчивой соли, и не дает пройти реакции полностью. В дальнейшем в качестве акцепторов протонов были использованы гидрокарбонат натрия или триэтиламин. Использование гидрокарбоната натрия приводит к образованию трудно перемешиваемой реакционной массы, в которой мало растворим как сам гидрокарбонат натрия, так и образующиеся натриевые соли аминокислот **4a, б**. Ацилирование с использованием органического основания проходит почти гомогенно. В связи с этим необходимо упомянуть, что полученные нами результаты не соответствуют данным работы [21], в которой утверждается, что ацилирование хлорангидридами фуранкарбоновых кислот некоторых ароматических аминокислот (в частности, 4- и 3-аминобензойной, 4-аминофенилуксусной) не проходит в среде безводного ацетонитрила или ацетона в

присутствии триэтиламина. Авторы работы [21] считают более результативным проведение данной реакции в водном ацетоне при pH 8–9 и температуре 0°C. Однако в нашем случае использование водного растворителя, напротив, привело к снижению выхода в силу легко протекающего гидролиза хлорангидрида 3,5-дихлорсалициловой кислоты.

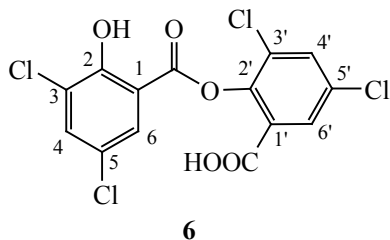
Важно отметить, что выход целевых салициланилидов зависит от порядка смешивания реагентов и строения аминокислоты. Так, если акцептор протонов предварительно смешивать с аминокислотами **4a, б**, а затем прибавлять хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, то выход целевого салициланилида **5a** оказывается достаточно хорошим, а салициланилида **5b** – невысоким (табл. 2). При этом в реакционной массе с помощью ТСХ были обнаружены четыре побочных соединения.

Таблица 2. Результаты реакции хлорангидрида 3,5-дихлорсалициловой кислоты с аминокислотами **4a, б** в ацетонитриле при 20°C

Аминокислота	Основание	Порядок добавления реагентов ^a	Выход амидов 5a, б , %
4a	–	А	49
	NaHCO ₃	Б	75
	NaHCO ₃	В	78
	Триэтиламин	Б	69
	Триэтиламин	В	81
	–	А	47
4б	NaHCO ₃	Б	35
	NaHCO ₃	В	60
	Триэтиламин	Б	37
	Триэтиламин	В	66

^a А, хлорангидрид прибавляли к аминокислоте **4a, б** (мольное отношение 1:1); Б, хлорангидрид прибавляли к смеси аминокислоты **4a, б** и акцептора протонов (мольное отношение 1:1:1); В, к аминокислоте **4a, б** сначала прибавляли хлорангидрид, затем акцептор протонов (мольное отношение 1:1:1).

Схема 8.



Для выяснения природы побочных продуктов синтеза салициланилидов **5a**, **6** были проведены контрольные опыты, в которых хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты либо смешивали с триэтиламином, либо нагревали его при 65°C в течение 5 ч без добавления аминокислоты **4a**, **6**. В последнем случае после обработки реакционной массы водным ацетоном удалось выделить 2-(3,5-дихлор-2-гидроксibenзоилокси)-3,5-дихлорбензойную кислоту **6** с выходом 77% (схема 8). В спектре ЯМР ^1H данного соединения присутствуют уширенные синглетные сигналы карбоксильной группы при 13.84 м. д. и фенольной группы при 10.55 м. д., а также сигналы 4 ароматических протонов в области 8.15–7.97 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют пики атомов углерода карбоксильной и сложноэфирной групп (164.0 и 163.7 м. д.), а также 12 атомов углерода бензольных колец в области 154.9–115.7 м. д. В масс-спектре (ESI⁻) присутствует сигнал аниона с m/z 394.9.

По-видимому, ацилирование аминокислоты **4b** происходит труднее, чем аминокислоты **4a** из-за меньшей нуклеофильности и пространственной доступности аминогруппы, и преобладающим процессом становится самоацилирование хлорангидрида под действием основания.

Минимальное количество побочных продуктов образуется, если к аминокислоте **4a**, **6** прибавлять сначала хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, затем через некоторое время акцептор протонов (триэтиламин, гидрокарбонат натрия). При данном порядке смешивания реагентов выход амидов **5a**, **6** достигает 81% (табл. 2). Для очистки от побочных продуктов самоацилирования продукты реакции обрабатывали 2 н. раствором КОН при комнатной температуре для гидролиза сложноэфирных групп, затем амиды **5a**, **6** осаждали со-

ляной кислотой, доводя значение pH среды до 1.

Салициланилиды **5a**, **6** в кислотной форме представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ацетоне, малорастворимые в толуоле, нерастворимые в воде. Структуру полученных соединений подтверждали методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H амидов **5a**, **6** имеется характерный сигнал протона амидной группы в области 10.70–11.03 м. д., протоны гидроксильной и карбоксильной групп образуют единый уширенный сигнал при 11.20 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C амидов **5a**, **6** присутствует сигнал атома углерода амидной группы в области 165.6–166.8 м. д. и сигнал атома углерода карбоксильной группы в области 169.3–169.8 м. д. В ИК спектрах кристаллических образцов салициланилидов **5a**, **6** присутствуют полосы валентных колебаний NH при 2273 cm^{-1} , C=O карбоксильной группы при 1718 cm^{-1} и валентных колебаний C=O амидной группы при 1638 cm^{-1} . В масс-спектре (ESI⁻) амидов **5a**, **6** имеется сигнал аниона с m/z 423.9.

Таким образом, синтезированы два изомерных салициланилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащие карбоксиметоксильную группу в анилиновом фрагменте с выходом 66–81%. Установлено, что оптимальным является смешивание реагентов в следующем порядке: амин, хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, триэтиламин. Полученные салициланилиды представляют интерес для дальнейшего получения водорастворимых солей и испытаний на антигельминтную и другие виды биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-400 (400 и 100 МГц соответственно). В качестве растворителя использовался ДМСO- d_6 , сигналы которого использовали как внутренний стандарт. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) с ионизацией электроспреем (ESI) записывали на приборе Bruker MicroTOF. ИК спектры регистрировали в таблетках KBr на приборе PerkinElmer Spectrum 3 FT-IR. Индивидуальность синтезированных соединений и полноту прохождения реакций устанавливали с помо-

щью тонкослойной хроматографии на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюенты – дихлорметан–уксусная кислота (50:1), этилацетат–муравьиная кислота (100:1), проявление в УФ свете. Пятна первичных ароматических аминов проявляли с помощью опрыскивания пластин реактивом Эрлиха, пятна фенольных соединений – 1%-ным раствором FeCl_3 в метаноле. Температуры плавления определяли на приборе EZ-Melt MPA-120.

В работе использовали 4-нитрофенол квалификации ЧДА (Ленреактив). Метилхлорацетат очищали перегонкой над безводным Na_2CO_3 . Хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты получали действием избытка хлористого тионила на соответствующую кислоту при 45–50°C [22] и использовали свежеприготовленным. 2,4-Дихлорфеноксиуксусную кислоту получали алкилированием 2,4-дихлорфенола хлоруксусной кислотой [23]. Скелетный никелевый катализатор получали выщелачиванием никель-алюминиевого сплава 20%-ным раствором NaOH при 50°C [24].

4-Нитро-2,6-дихлорфенолят калия (1). К смеси 13.8 г (0.1 моль) 4-нитрофенола, 20 мл уксусной кислоты и 43 мл (0.5 моль) концентрированной соляной кислоты добавляли по каплям при перемешивании 26 мл (0.25 моль) 30%-ного раствора пероксида водорода, поддерживая температуру 30–35°C. Через 2 ч выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, кипятили 5 мин с 77 мл 10%-ного раствора KOH (0.15 моль) и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали толуолом и сушили при 100°C. Выход 18.4 г (75%), оранжевые кристаллы, т. пл. > 350°C (вода), после перевода в кислотную форму т. пл. 126–127°C (разл.) {т. пл. 127°C (разл.) [18]}.

Метил-(4-нитро-2,6-дихлорфенокси)ацетат (2). Смесь 12.3 г (50 ммоль) 4-нитро-2,6-дихлорфенолята калия **1**, 22 мл (0.25 моль) метилхлорацетата и 0.32 г (1 ммоль) бромид тетрабутиламмония кипятили при перемешивании в течение 1.5 ч (контроль ТСХ). Избыток метилхлорацетата отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с раствором 0.69 г (5 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл 30%-ного водного метанола, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 13.0 г (93%), т. пл. 94–95°C (метанол) {т. пл. 85–88°C (бензол) [17]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1757 с ($\text{C}=\text{O}$), 1540 с, 1339 ср (NO_2). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.74 с (3H, CH_3), 4.90 с (2H, CH_2), 8.37 с (2H, H^3_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.6 (CH_3), 69.8 (CH_2), 125.1 (2CH_{Ar}), 129.3 (2C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 155.7 (C_{Ar}), 168.1 ($\text{CO}_{\text{эфир}}$).

4-Нитро-2,6-дихлорфеноксиуксусная кислота (3a). 12.9 г (46 ммоль) мелкоизмельченного метилового эфира **2** интенсивно перемешивали с 92 мл 1 н. раствора (92 ммоль) NaOH при 20°C в течение 25–30 мин. Реакционную массу разбавляли 100 мл воды, фильтровали и подкисляли до pH 1 соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 11.4 г (93%), белый кристаллический порошок, т. пл. 184–185°C (толуол) (т. пл. 185–186°C [25]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1728 с ($\text{C}=\text{O}$), 1538 с, 1344 ср (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.80 с (2H, CH_2), 8.37 с (2H, H^3_{Ar} , H^5_{Ar}), 13.29 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 69.6 (CH_2), 125.1 (2C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 144.0 (CH_{Ar}), 155.8 (CH_{Ar}), 168.0 (COOH).

5-Нитро-2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (3б). К охлажденной до 3–5°C смеси 100 мл 94%-ной серной кислоты и 20 мл воды при активном перемешивании прибавляли 22.1 г (0.1 моль) мелко измельченной 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и затем 9.5 мл (0.15 моль) 70%-ной азотной кислоты, поддерживая температуру 3–5°C. Через 3 ч реакционную массу выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, кристаллизовали из 50%-ного водного ацетона и сушили на воздухе. Выход 18.9 г (71%), т. пл. 159–160°C {т. пл. 158.5–159.0°C (бензол–петролейный эфир) [19]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1717 с ($\text{C}=\text{O}$), 1524 с, 1344 ср (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.98 с (2H, CH_2), 7.91 с (1H, H_{Ar}), 8.01 с (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 66.2 (CH_2), 111.0 (C_{Ar}), 117.4 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 147.0 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}), 169.5 (COOH).

Восстановление нитродихлорфеноксиуксусных кислот 3a, б гидразингидратом (общая методика). К суспензии 14 г (50 ммоль) нитрокислоты **3a, б** и 3.0 г свежеприготовленного скелетного никелевого катализатора в 120 мл воды прибавляли постепенно при активном перемешивании 7.5 мл (0.15 моль) гидразингидрата, поддерживая температуру 40–45°C. Реакцию проводили до прекращения газовыделения, затем нагревали смесь до полного разложения гидразингидрата при 80°C,

катализатор отфильтровывали. После отделения катализатора фильтрат упаривали в вакууме до 1/3 первоначального объема, подкисляли до pH 2.5–3.0, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

4-Амино-2,6-дихлорфеноксиуксусная кислота (4a). Выход 11.8 г (88%), т. пл. 168°C (разл.) (водный 2-пропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717 с (C=O_{кислота}), 1571 (C=O_{карбоксилат}), 1635 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.35 с (2H, CH₂), 5.50 уш. с. (2H, NH₂), 6.59 с (2H, H³_{Ar}, H⁵_{Ar}), 12.90 уш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 69.9 (CH₂), 113.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 169.6 (COOH).

5-Амино-2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (4б). Выход 10.9 г (93%). т. пл. 172–173°C (водный 2-пропанол) (т. пл. 173.5–174.5°C [20]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1717 с (C=O_{кислота}), 1635 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.65 с (2H, CH₂), 5.50 с (2H, NH₂), 6.42 с (1H, H⁶_{Ar}), 7.24 с (1H, H³_{Ar}), 13.20 уш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 65.8 (CH₂), 100.4 (C_{Ar}), 108.1 (C_{Ar}), 109.2 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 145.0 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}), 170.2 (COOH).

Ацилирование аминодихлорфеноксиуксусных кислот 4a, б хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты в среде ацетонитрила (общая методика). При комнатной температуре перемешивали 9.4 г (40 ммоль) аминодихлорфеноксиуксусной кислоты **4a, б** с 70 мл ацетонитрила, затем прибавляли 9.0 г (40 ммоль) свежеприготовленного хлорангидрида 3,5-дихлорсалициловой кислоты. Через 20 мин медленно прибавляли смесь 5.6 мл (40 ммоль) триэтиламина и 20 мл ацетонитрила, поддерживая комнатную температуру. По окончании реакции отгоняли в вакууме 2/3 растворителя, прибавляли 40 мл воды, подкисляли до pH 1 соляной кислотой. Далее выпавший осадок отфильтровывали, перемешивали с 125 мл 2 н. раствора КОН при комнатной температуре в течение 12 ч, подкисляли до pH 1 соляной кислотой. Осадок кристаллизовали из водного ацетона и сушили в вакууме.

[2,6-Дихлор-4-(3,5-дихлор-2-гидроксibenзамидо)фенокси]уксусная кислота (5a). Выход 13.8 г (81%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 223–225°C (водный ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3273 (NH_{амид}), 1718 с (C=O_{кислота}), 1638 с (C=O_{амид}), 1580 с (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.57 с (2H, CH₂), 7.80 д (1H, H⁴_{Ar}, ⁴J 2.3 Гц), 7.83 с (2H, H^{2'}, H^{6'}_{Ar}), 8.00 д (1H, H⁶_{Ar}, ⁴J 2.3 Гц), 10.70 с (1H, CONH), 12.20 уш. с (1H, HO_{фенол} + 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 69.6 (CH₂), 119.4, 121.9, 123.0, 123.2, 126.9, 128.4, 133.6, 135.5, 146.9, 154.8 (C_{Ar}), 166.8 (CONH), 169.3 (COOH). Масс-спектр, m/z : 421.9131 [$M - H$]⁻ (вычислено для C₁₅H₉Cl₄NO₅: 421.9162).

[2,4-Дихлор-5-(3,5-дихлор-2-гидроксibenзамидо)фенокси]уксусная кислота (5б). Выход 11.2 г (66%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 214–216°C (водный ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 (NH_{амид}), 1718 с (C=O_{кислота}), 1638 с (C=O_{амид}), 1580 с (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.84 с (2H, CH₂), 7.73 с и 7.75 с (2H, H^{5'}_{Ar}, H^{2'}_{Ar}), 7.85 д (1H, H⁴_{Ar}, ⁴J 2.3 Гц), 8.07 д (1H, H⁶_{Ar}, ⁴J 2.3 Гц), 11.03 с (1H, CONH), 12.20 уш. с (1H, HO_{фенол} + 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 65.7 (CH₂), 111.4, 119.5, 119.5, 119.7, 123.4, 123.7, 127.9, 130.3, 133.9, 134.2, 152.8, 154.4 (C_{Ar}), 165.6 (CONH), 169.8 (COOH). Масс-спектр, m/z 421.9132 [$M - H$]⁻ (вычислено для C₁₅H₉Cl₄NO₅: 421.9162).

2-(3,5-Дихлор-2-гидроксibenзоилокси)-3,5-дихлорбензойная кислота (6). 0.52 г (2.5 ммоль) 3,5-дихлорсалициловой кислоты перемешивали с 0.7 мл (10 ммоль) тионилхлорида при температуре 60–65°C в течение 5 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с 50 мл 40%-ного водного ацетона при комнатной температуре в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме и кристаллизовали из толуола. Выход 3.8 г (77%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 168–170°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.97 д, 8.01 д. д и 8.15 д (4H, H⁴_{Ar}, H⁶_{Ar}, H^{4'}_{Ar}, H^{6'}_{Ar}), 10.55 уш. с (1H, OH), 13.80 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 65.7 (CH₂), 115.7, 123.7, 124.2, 127.8, 129.4, 129.7, 130.5, 132.0, 134.0, 136.0, 145.0, 154.9 (C_{Ar}), 163.7 (COO_{эфир}), 164.0 (COOH). Масс-спектр, m/z : 394.8861 [$M - H$]⁻ (вычислено для C₁₄H₆Cl₄O₅: 395.0064).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Москвин Андрей Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9385>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств бюджета Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23120028 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deng W., Guo Z., Guo Y., Feng Z., Jiang Y., Chu F. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. N 2. P. 469. doi 10.1016/j.bmcl.2005.06.088
2. Gargantilla M., Persoons L., Kaueroová T., del Río N., Daelemans D., Priego E.-M., Kollar P., Pérez-Pérez M.-J. // *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15. N 7. Art. no. 835. doi 10.3390/ph15070835
3. Brown M.E., Fitzner J.N., Stevens T., Chin W., Wright C.D., Boyce J.P. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. N 18. P. 8760. doi 10.1016/j.bmc.2008.07.024
4. Imramovský A., Pauk K., Pejchal V., Hanusek J. // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2011. Vol. 8. N 2. P. 211. doi 10.2174/157019311795177808
5. Patel E.N., Lin L., Sneller M.M., Eubanks L.M., Tepp W.H., Pellett S., Janda K.D. // *ACS Infect. Dis.* 2022. Vol. 8. N 8. P. 1637. doi 10.1021/acsinfecdis.2c00230
6. Blake S., Shaabani N., Eubanks L.M., Maruyama J., Manning J.T., Beutler N., Paessler S., Ji H., Teijaro J.R., Janda K.D. // *ACS Infect. Dis.* 2021. Vol. 7. N 8. P. 2229. doi 10.1021/acsinfecdis.1c00253
7. Krátký M., Vinšová J. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2011. Vol. 11. N 11. P. 956. doi 10.2174/138955711797068382
8. Xu, J., Xue Y., Bolinger A.A., Li J., Zhou M., Chen H., Li H., Zhou J. // *Med. Res. Rev.* 2023. Vol. 43. N 4. P. 897. doi 10.1002/med.21940
9. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y., Katokhin A.V., Khvostov M.V., Varlamova A.I., Glamazdin I.I., Khalikov S.S., Polyakov N.E., Arkhipov I.A., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z. // *Current Drug Delivery*. 2015. Vol. 12. N 5. P. 477. doi 10.2174/1567201812666150518094739
10. Севбо Д.П., Малахова А.Ю., Куклин В.Н. // *Бутлеровск. сообщ.* 2017. Т. 51. № 9. С. 115. doi 10.37952/ROI-jbc-01/17-51-9-115
11. Гицу Г.А., Сафарова А.Я., Михайлицын Ф.С., Дударев В.Г., Трусов С.Н. // *Мед. паразитол. и паразит. бол.* 2015. № 1. С. 42.
12. Пат. 2476424 (2011). РФ.
13. Пат. 2615760 (2015). РФ.
14. Августиневич Д.Ф., Вишинецкая Г.Б., Пирожкова Д.С., Цыганов М.А., Вавилин В.А., Пахарукова М.Ю., Шилов А.Г., Дударев В.Г., Мордвинов В.А. // *Сиб. науч. мед. ж.* 2017. Т. 37. № 3. С. 17.
15. Pat. 51146432 A (1976). Japan.
16. Pat. 52110835 A (1977). Japan.
17. Backer B.R., Ashton W.T. // *J. Med. Chem.* 1969. Vol. 12. N 5. P. 894. doi 10.1021/jm00305a042
18. Mahajan T, Kumar L., Dwivedi K., Agarwal D.D. // *Synth. Commun.* 2012. Vol. 42. N 24. P. 3655. doi 10.1080/00397911.2011.589560
19. Cavill G.W.K., Ford D.L. // *J. Chem. Soc.* 1954. P. 565. doi 10.1039/JR9540000565
20. Wolfe W.C., Wood J.W., Klipp L.W., Fontaine T.D., Mitchell J.W. // *J. Org. Chem.* 1949. Vol. 14. N 5. P. 900. doi 10.1021/jo01157a026
21. Лапина И.М., Певзнер Л.М. // *ЖОХ*. 2001. Т. 71. № 9. С. 1561; Lapina I.M., Pevzner L.M. *Russ. J. Gen. Chem.* 2001. Vol. 71. N 9. P. 1479. doi 10.1023/A:1013926624228
22. Pat. 2005/0143384 A1 (2005). US.
23. Bialek A., Moszczyński W. // *Pol. J. Chem. Tech.* 2009. Vol. 11. N 2. P. 21. doi 10.2478/v10026-009-0019-9
24. Zhang J. // *J. Mater. Sci.* 2019. Vol. 54. N 22. P. 14197. doi 10.1007/s10853-019-03864-3
25. Faulkner J.K., Woodcock D. // *J. Chem. Soc.* 1965. P. 1187. doi 10.1039/JR9650001187

Synthesis of 3,5-Dichlorosalicylic Acid Anilides Bearing A Carboxymethoxyl Group in Aniline Fragment

V. G. Dudarev^{a,*}, M. I. Vasendin^a, A. V. Moskvina^a, D. S. Lisovsky^a,
N. V. Kolotilova^a, and B. Y. Lalaev^a

^a St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Received July 6, 2023; revised November 17, 2023; accepted November 18, 2023

Reaction of (aminodichlorophenoxy)acetic acids with 3,5-dichlorosalicylic acid chloride in acetonitrile produced salicylanilides containing carboxymethoxyl group in aniline fragment. The yield of the target compounds depends on the structure of the acylated amine and the order of addition of amine, acid chloride and proton acceptor. Also, the synthesis procedure of some intermediates necessary for the synthesis, in particular 2,6-dichloro-4-nitrophenoxyacetic acid methyl ester, was improved.

Keywords: salicylanilides, nitration, reduction of nitro group, alkylation of nitrophenols, phase transfer catalysis, acylation