

МЕТОД СИНТЕЗА [2,4-ДИХЛОР-6-(3,5-ДИХЛОР-2-ГИДРОКСИБЕНЗАМИДО) ФЕНОКСИ]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. В. Г. Дударев*, М. И. Васендин, А. В. Москвин

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

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

Поступила в редакцию 03.02.2024 г.

После доработки 26.02.2024 г.

Принята к публикации 29.02.2024 г.

Предложен метод синтеза анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащего в анилиновом фрагменте карбоксиметоксигруппу в *орто*-положении к амидной группе. В качестве промежуточного соединения получен 2-(2-нитро-4,6-дихлорфенокси)-*N,N*-диметилацетамид, нитрогруппа которого восстановлена до аминогруппы и ацилирована 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом с последующим избирательным щелочным гидролизом защитной *N,N*-диметиламидной группы. В отсутствие защиты карбоксильной группы в реакции с 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом образуется в основном 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он.

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

DOI: 10.31857/S0514749224070074 EDN: RBIIIG

ВВЕДЕНИЕ

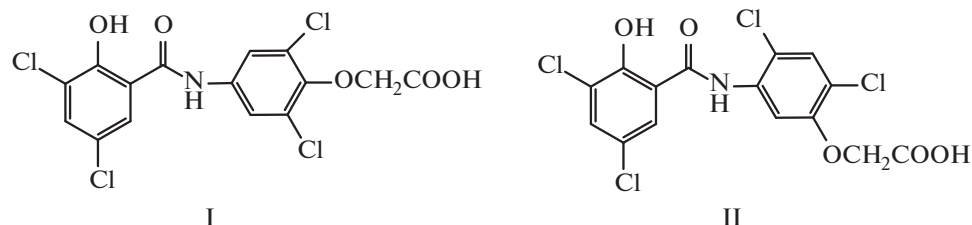
Галогенированные салициланилиды обладают антигельминтной активностью, способностью блокировать ферменты, ответственные за развитие опухолей [1–3] и воспалительных процессов [4], эффективны в отношении микобактерий туберкулеза [5], бактерий ботулизма и различных вирусов [6–9]. Большинство соединений ряда салициланилидов мало растворимы в воде, что может являться причиной их малой биодоступности и эффективности [10]. Ранее [11] нами были синтезированы 2 изомерных анилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащих карбоксиметоксигруппу в анилиновом фрагменте: [2,4-дихлор-5-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусная кислота (I) и [2,6-дихлор-4-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусная кислота (II) (рисунок), которые предполагается использовать в виде водорастворимых солей.

Данное сообщение описывает синтез [2,4-дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусной кислоты, которая является изомером 2 ранее полученных соединений [11] и имеет *орто*-расположение карбоксиметокси- и амидной групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В синтезе целевого салициланилида **5** были использованы 2 пути, в которых исходным реагентом выступал 2-нитро-4,6-дихлорфенолят калия (**1**). Соединение **1** алкилировали избытком метилхлорацетата (схема 1) при температуре кипения реакционной массы (128–130 °C). Оказалось, что реакция завершается в 2 раза быстрее (в течение 6 ч), чем ранее проведенная реакция с его изомером – 4-нитро-2,6-дихлорфенолятом калия [11] (в течение 12 ч). Более высокую реакционную способность нитрофенолята **1** можно объяснить меньшим электроноакцепторным действием нитрогруппы в *орто*-по-

Схема



Рисунок

ложении в результате нарушения копланарности с бензольным кольцом. Реакция алкилирования сильно ускоряется межфазными катализаторами, например в присутствии 2 мол. % бромиды тетрабутиламмония она завершается в течение 40 мин. После отгонки избытка метилхлорацетата и кристаллизации из водного этанола метиловый эфир **2** был получен с выходом 92–94%.

Метиловый эфир **2** гидролизовали водным раствором КОН (схема 1) при 40–45 °С в течение 20 мин, полученный раствор подкисляли HCl до pH 1.0 и получали нитрокислоту **3** с выходом 92–94%, температура плавления которой совпадает с температурой плавления из литературы [12] (спектральные данные в литературе отсутствуют).

При выборе реагента для восстановления нитрокислоты **3** мы предполагали, что неустойчивая 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусная кислота бу-

дет легко циклизироваться с образованием ранее описанного 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-она [12], поэтому восстановление нитрогруппы проводили в щелочной среде. Нитрокислоту **3** растворяли в водном растворе триэтиламина и обрабатывали гидразингидратом с использованием скелетного никелевого катализатора (никеля Ренея) при 45–50 °С (схема 2). После отделения катализатора раствор триэтиламмониевой соли 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты концентрировали в вакууме и использовали для ацилирования 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом **4**.

При получении хлорангирида **4** мы ориентировались на методики из литературы [13, 14], в которых 3,5-дихлорсалициловую кислоту обрабатывают избытком хлористого тионила в присутствии инертных растворителей (толуола, дихлорметана или хлороформа) при температуре от 40 до 90 °С. Однако

Схема 1

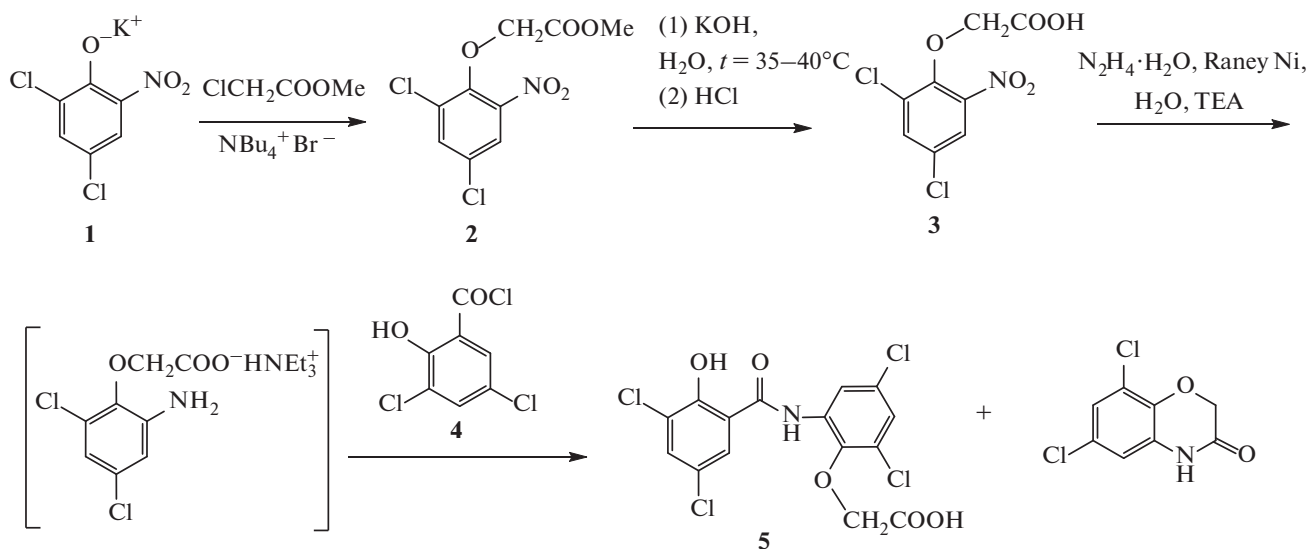
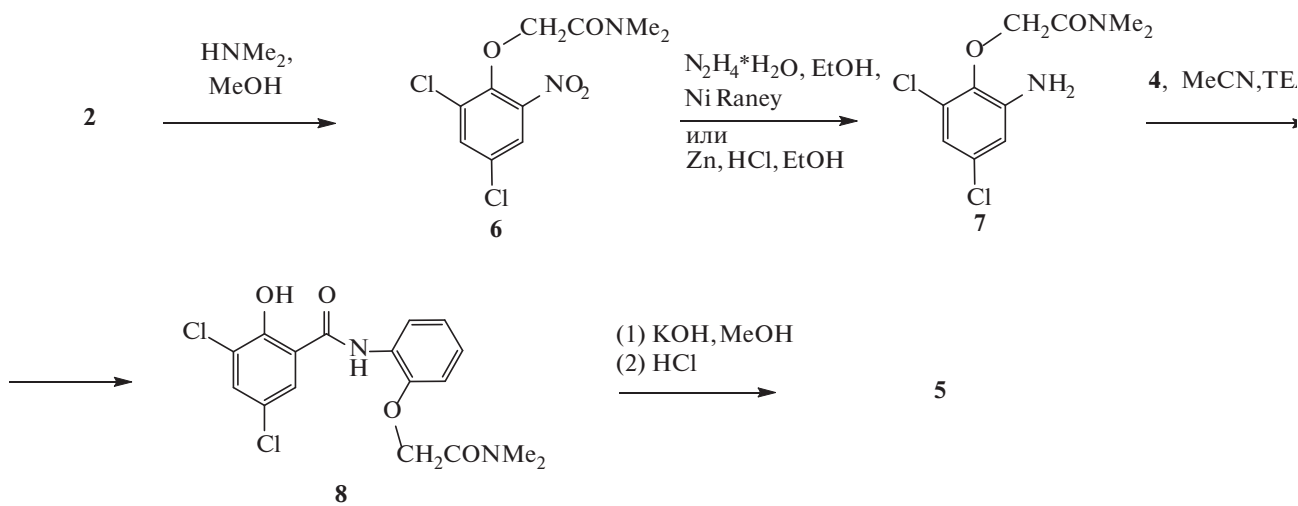


Схема 2



эксперименты, проведенные при температуре 40°C, показали, что реакция протекала слишком медленно (более 4 ч). Поэтому была предложена модификация, в которой 3,5-дихлорсалициловую кислоту обрабатывали 3-кратным количеством тионилхлорида без растворителя при 55–60°C в течение не более 15–20 мин. Увеличение выдержки до 4–5 ч при данной температуре, как показано нами ранее [11], способствует межмолекулярному самоацилированию 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорида (4) и полному превращению его в 2-[(3,5-дихлор-2-гидроксибензоил)окси]-3,5-дихлорбензойную кислоту.

Далее свежеприготовленный 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорид (4) прибавляли к сконцентрированному раствору триэтиламониевой соли 2-амино-4,6-дихлорфеноксисукусной кислоты с добавлением ацетонитрила при 0°C. Реакционную массу разбавляли водой, достигали значений pH 6.0–7.0 добавлением KHCO_3 и выделяли с выходом 60–65% побочный продукт 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он, который нерастворим в слабощелочной среде. Его спектр ЯМР ^1H содержит 2 дублетных сигнала бензольного кольца при 6.87 и 7.21 м.д., синглет метиленовой группы при 4.73 м.д. и синглет амидного протона при 11.00 м.д., а температура плавления 266–267°C совпадает с приведенной в литературе (т.пл. 268°C [12]). Далее из полученного фильтрата выделяли салициланилид 5

в виде осадка, доводя с помощью HCl значение pH раствора до 1.0, однако, к сожалению, после очистки из этилацетата выход соединения 5 не превышает 20%.

Согласно литературным данным, *N,N*-диалкиламида 2-аминофеноксисукусной кислоты более устойчивы в реакции внутримолекулярного самоацилирования [15, 16]. Поэтому для повышения выхода целевого салициланилида 5 мы предварительно защищали карбоксильную группу нитрокислоты 3, переводя ее в *N,N*-диметиламид. Для этого использовали второй путь синтеза (схема 2), в котором метиловый эфир 2 обрабатывали метанольным раствором диметиламина при комнатной температуре, и после отгонки растворителя и очистки из водного этанола нитро-*N,N*-диметиламид 6 получали с выходом 85%. Далее проводили восстановление нитрогруппы соединения 6 гидразингидратом в этаноле с использованием никеля Ренея. Полное восстановление до амина происходило при температуре не менее 50–55°C, реакция сопровождалась заметной внутримолекулярной циклизацией amino-*N,N*-диметиламида 7 в побочный продукт 6,8-дихлор-2*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он, и поэтому выход amino-*N,N*-диметиламида 7 составил только 58%. Более подходящим методом оказалось восстановление цинковой пылью в смеси соляной кислоты и этанола, которое легко протекает при комнатной температуре, и в результате amino-*N,N*-диметиламид 7 был получен с более высоким выходом 91%.

Амино-*N,N*-диметиламид **7** ацилировали 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом (**4**) в среде ацетонитрила с использованием в качестве акцептора протонов триэтиламина. Выход салициланилида **8** составил 84%. Соединение **8** является *N,N*-диметиламидом целевого салициланилида **5**.

Установлено, что *N,N*-диметиламидная группа соединения **8** избирательно гидролизует метанольным раствором КОН при 60–65 °С, что позволяет получить целевой салициланилид **5** с хорошим выходом. При этом не затрагивается амидная связь анилида, что можно объяснить снижением положительного заряда на карбонильном атоме углерода остатка 3,5-дихлорсалициловой кислоты вследствие ионизации фенольной группы в щелочной среде, а также пространственными препятствиями.

Метиловый эфир **2** и амиды **5–8** ранее не были описаны, а для нитроокислоты **3** в литературе отсутствуют спектральные данные. Строение этих веществ было доказано с использованием спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , состав определен с помощью элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H соединений **2, 3, 5–8** имеются синглетные сигналы протонов метиленовой группы в области 4.73–5.06 м.д., а в спектре метилового эфира **2** – также синглетный сигнал протонов метоксигруппы при 3.70 м.д. В спектрах ЯМР ^1H амидов **6–8** присутствуют 2 синглетных сигнала диметиламиногруппы в области 2.80–2.94 м.д., а в спектре аминок-*N,N*-диметиламида **7** – синглет протонов аминогруппы при 6.09 м.д. В спектре ЯМР ^1H салициланилида **5** протоны амидной, фенольной и карбоксильной групп образуют единый сильно уширенный сигнал в области 10.50–13.00 м.д. Синглетный сигнал протона амидной группы салициланилида **8** находится в более слабом поле (12.29 м.д.) по сравнению с соответствующим сигналом в области 10.70–11.05 м.д. в спектрах ранее синтезированных салициланилидов [11] (рисунок). Согласно литературным данным [17], химический сдвиг амидного протона некоторых салициланилидов в спектрах ЯМР ^1H может находиться в более слабом поле благодаря наличию внутримолекулярных водородных связей, в том числе с заместителем в *орто*-положении анилинового фрагмента. Конформация соединений **5** и **8**, полученная нами в результате моделирования с использованием программы Chem3D из пакета

ChemOffice, показала возможность образования водородных связей амидного протона не только с атомами кислорода фенольной и алкоксигруппы, но и алифатической карбонильной группы.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **5–8** имеют сигналы атомов углерода одной или 2 амидных групп в области 165.6–169.5 м.д., а спектры нитроокислоты **3** и салициланилида **5** – сигнал углерода карбоксильной группы в области 169.2–172.0 м.д.

Для ИК спектра метилового эфира **2** наиболее характерна полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы при 1760 cm^{-1} . Наличие карбоксильной группы в соединениях **3** и **5** подтверждается присутствием в их спектрах полосы поглощения в области 1708–1729 cm^{-1} , соответствующей валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$. В ИК спектрах соединений **5–8** присутствуют полосы валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ амидных групп в области 1636–1658 cm^{-1} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-400 (Германия) с рабочей частотой 400 и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. В качестве растворителя использовали $\text{DMSO}-d_6$, сигналы которого служили внутренним стандартом. Элементный анализ проводили на приборе Vario EL cube (Германия). ИК спектры регистрировали в таблетках KBr на приборе Perkin Elmer Spectrum 3 FT-IR (США). Индивидуальность синтезированных соединений и полноту прохождения реакций устанавливали с помощью ТСХ на пластинах Silicagel 60 F254 (Merck, Германия), элюенты дихлорметан–уксусная кислота (50 : 1), этилацетат–уксусная кислота (50 : 1), детекция в УФ свете. Температуру плавления определяли на приборе EZ-Melt MPA-120 (Stanford Research Systems, США). 2-Нитро-4,6-дихлорфенолят калия получали обработкой 2-нитро-4,6-дихлорфенола (Alfa Aesar, >98%) водным раствором КОН [18]. Скелетный никелевый катализатор получали выщелачиванием никель-алюминиевого сплава (>99.9%, АО «Тулачермет») 20%-ным раствором NaOH при 50 °С [19]. Коммерческий метилхлорацетат (Alfa Aesar, >99%) очищали перегонкой над безводным Na_2CO_3 .

Метил-2-нитро-4,6-дихлорфеноксиацетат (2).

Смесь 12.3 г (50 ммоль) 2-нитро-4,6-дихлорфенолята калия (1), 22 мл (0.25 моль) метилхлорацетата и 0.32 г (1 ммоль) бромид тетрабутиламмония кипятили при перемешивании в течение 40 мин (контроль ТСХ). Избыток метилхлорацетата отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с раствором 0.69 г (5 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл 40%-ного водного этанола, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 12.9 г (92 %), т.пл. 53–54 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1759 с ($C=O$), 1535 с, 1343 с (NO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH_3), 4.85 с (2H, CH_2), 8.10 д.д (2H, $H^{3_{аром}}$, $H^{5_{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.5 (CH_3), 70.6 (CH_2), 124.4, 129.6, 130.4, 134.9, 145.7, 146.4 ($C_{аром}$), 168.3 ($CO_{эфир}$). Найдено, %: С 38.55; Н 2.48; N 4.93. $C_9H_7Cl_2NO_5$. Вычислено, %: С 38.60; Н 2.52; N 5.00.

2-Нитро-4,6-дихлорфеноксиуксусная кислота (3).

Мелкоизмельченный метиловый эфир 2 (1.3 г, 4.6 ммоль) интенсивно перемешивали с 9 мл 1 н. водного раствора (9.2 ммоль) КОН при 35–40 °С в течение 15–20 мин. Реакционную массу разбавляли 10 мл H_2O , отфильтровывали и подкисляли HCl до pH 1.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе. Выход 1.1 г (93%), светло-желтый кристаллический порошок, т.пл. 128–129 °С (толуол) (128.0–128.5 °С [12]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728 с ($C=O$), 1710 с ($C=O$), 1524 с, 1344 с (NO_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.73 с (2H, CH_2), 8.09 с (2H, $H^{3_{аром}}$, $H^{5_{аром}}$), 13.14 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 70.4 (CH_2), 124.4 ($2C_{аром}$), 130.4 ($C_{аром}$), 134.8 ($C_{аром}$), 145.8 ($C_{аром}$), 146.5 ($C_{аром}$), 169.2 (COOH).

3,5-Дихлорсалициловая кислота. К смеси 13.8 г (0.1 моль) салициловой кислоты, 43 мл (0.5 моль) концентрированной соляной кислоты и 60 мл уксусной кислоты при перемешивании в течение 2 ч прикапывали 18.4 мл (0.25 моль) 40%-ного раствора H_2O_2 , поддерживая температуру реакционной массы в пределах 35–40 °С, и продолжали выдержку в тех же условиях еще в течение 1 ч. Выделившийся в результате хлорирования осадок отфильтровывали, промывали 60 мл 50%-ной уксусной кислоты и 150 мл воды, сушили при 100 °С и кристаллизовали из бутилацетата. Выход 16.1 г (78%), т.пл. 222–223 °С (222 °С [20]). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.72 с (1H, $H^{4_{аром}}$), 7.81 (1H, $H^{6_{аром}}$).

2-Гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорид (4).

Смесь 1.4 г (6.5 ммоль) 3,5-дихлорсалициловой кислоты, 0.1 мл ДМФА и 1.5 мл (20 ммоль) тионилхлорида перемешивали при температуре 55–60 °С в течение 20 мин, при этом исходная кислота полностью растворялась и прекращалось выделение HCl и SO_2 . Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме при комнатной температуре, полученный хлорангидрид использовали свежеприготовленным. Выход 1.4 г (95%), т.пл. 77–80 °С (разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 9.92 уш.с (1H, $OH_{фенол}$), 7.68 с (1H, $H^{4_{аром}}$), 7.98 с (1H, $H^{6_{аром}}$).

[2,4-Дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо) фенокси]уксусная кислота (5).

Нитроокислоту 3 (1.4 г, 5 ммоль) растворяли в смеси 0.7 мл (5 ммоль) ТЕА и 12 мл H_2O , прибавляли 0.5 г свежеприготовленного никеля Ренея и постепенно прибавляли по каплям при перемешивании 0.75 мл (15 ммоль) $N_2H_4 \cdot H_2O$, поддерживая температуру на уровне 45–50 °С. Реакцию проводили до прекращения газовыделения, катализатор отделяли, фильтрат концентрировали в вакууме при температуре не более 40 °С. Остаток перемешивали с 7 мл MeCN, охлаждали до 0 °С и прибавляли 1.4 г (6 ммоль) свежеприготовленного 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорида (4), затем через 15–20 мин добавляли по каплям 0.7 мл (5 ммоль) ТЕА. Через 2 ч отгоняли в вакууме 2/3 растворителя, прибавляли 15 мл H_2O , довели значение pH до 7.0–8.0 с помощью $KHCO_3$, отфильтровывали осадок побочного продукта, фильтрат подкисляли HCl до pH 1.0, выпавший осадок кристаллизовали из EtOAc и сушили в вакууме. Выход 0.4 г (17%), белые игольчатые кристаллы т.пл. 238–240 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718 с ($C=O_{кислота}$), 1638 с ($C=O_{амид}$), 1580 с ($NH_{амид}$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.76 с (2H, CH_2), 7.50 д (1H, $H^{3_{аром}}$, 4J 2.5 Гц), 7.83 д (1H, $H^{4_{аром}}$, 4J 2.5 Гц), 7.96 д (1H, $H^{5_{аром}}$, 4J 2.5 Гц), 8.20 д (2H, $H^{6_{аром}}$, 4J 2.5 Гц), 10.5–11.4 уш.с (1H, CONH; 1H, $NO_{фенол}$; 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 65.7 (CH_2), 120.7, 121.5, 123.3, 123.6, 125.8, 127.6, 127.7, 129.1, 133.6, 133.7, 145.3, 153.9 ($C_{аром}$), 165.6 (CONH), 172.0 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 423,9162 [$M-H$] (вычислено для $C_{15}H_9Cl_4NO_5$: 423.9156). Найдено, %: С 42.34; Н 2.14; N 3.34. $C_{15}H_9Cl_4NO_5$. Вычислено, %: С 42.39; Н 2.13; N 3.30.

2-(2-Нитро-4,6-дихлорфенокси)-*N,N*-диметилацетамид (6). Метилловый эфир **2** (12.9 г, 46 ммоль) перемешивали с 28 мл 5 н. раствора (138 ммоль) диметиламина в MeOH при комнатной температуре в течение 3 ч. Избыток диметиламина и растворитель отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с 100 мл 40%-ного водного EtOH, отфильтровывали выпавший осадок и сушили на воздухе. Выход 11.5 г (85%), светло-желтые иглы, т.пл. 87–88 °С (водный EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1659 с (C=O), 1534 с (NO₂), 1350 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.80 с (3H, N–CH₃), 2.90 с (3H, N–CH₃), 4.93 с (2H, CH₂), 8.10 д.д (2H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 34.8 (N–CH₃), 35.4 (N–CH₃), 71.0 (CH₂), 123.8, 128.5, 129.6, 134.2, 145.6, 146.6 (C_{аром}), 166.0 (CON(CH₃)₂). Найдено, %: C 41.03; H 3.49; N 9.51. C₁₀H₁₀Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: C 40.98; H 3.44; N 9.56.

2-(2-Амино-4,6-дихлорфенокси)-*N,N*-диметилацетамид (7). Соединение **6** (11.5 г, 39 ммоль) смешивали с 80 мл EtOH, при температуре не выше 20 °С перемешивании прибавляли 50 мл (0.585 моль) 37% HCl и затем небольшими порциями 10.4 г (0.156 моль) цинковой пыли, после чего перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. По окончании реакции прибавляли 50 мл (0.66 моль) 25% раствора NH₃, экстрагировали дихлорметаном (2х 60 мл), органический слой промывали водой и отгоняли дихлорметан, остаток кристаллизовали из водного EtOH. Выход 9.3 г (91%), белые иглы, т.пл. 104–105 °С (разл.) (водный EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3402 ср (N–H), 1636 с (C=O), 1614 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.87 с (3H, N–CH₃), 2.89 с (3H, N–CH₃), 4.69 с (2H, CH₂), 6.09 с (2H, NH₂), 6.61 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц), 6.65 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 35.1, 35.2 (N–CH₃), 70.8 (CH₂), 112.7, 114.5, 127.4, 128.9, 140.9, 144.9 (C_{аром}), 168.6 (CON(CH₃)₂). Найдено, %: C 45.60; H 4.57; N 10.68. C₁₀H₁₂Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 45.65; H 4.60; N 10.65.

3,5-Дихлор-*N*-{2-[2-(диметиламино)-2-оксоэтокси]фенил}-2-гидроксибензамид (8). К раствору 2.6 г (10 ммоль) соединения **7** в 25 мл MeCN при комнатной температуре прибавляли 2.3 г (10 ммоль) свежеприготовленного 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлорида (**4**). Через 20 мин

медленно прибавляли смесь 1.4 мл (10 ммоль) TEA и 5 мл MeCN при комнатной температуре. По окончании реакции отгоняли в вакууме 2/3 растворителя, прибавляли 10 мл H₂O, достигали значений pH 7.0–8.0 с помощью KHCO₃. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили на воздухе. Выход 3.2 г (84%), белые иглы, т.пл. 233–234 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.91 с (3H, N–CH₃), 2.94 с (3H, N–CH₃), 5.06 с (2H, CH₂), 7.53 д (1H, H_{аром}), 7.86 д (1H, H_{аром}), 8.15 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц), 8.37 д (1H, H_{аром}, ⁴J 2.5 Гц), 12.29 с (1H, NH_{амид}), 12.53 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 35.2 (N–CH₃), 35.3 (N–CH₃), 71.9 (CH₂), 117.9, 121.2, 122.5, 122.7, 125.3, 126.5, 127.6, 128.4, 133.1, 133.5, 145.5, 155.1 (C_{аром}), 166.8 (CONH), 169.5 (CON(CH₃)₂). Найдено, %: C 45.11; H 3.15; N 6.24. C₁₇H₁₄Cl₄N₂O₄. Вычислено, %: C 45.16; H 3.12; N 6.20.

[2,4-Дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусная кислота (5). К 3.2 г (8.4 ммоль) соединения **8** прибавляли 10 мл MeOH и 2.8 г (42 ммоль) KOH, перемешивали при 60–65 °С в течение 3 ч. По окончании гидролиза реакцию массу обрабатывали 15 мл H₂O и 0.3 г активированного угля, фильтровали и подкисляли HCl до pH 1.0, выпавший салициланилид **5** отфильтровывали и сушили на воздухе.

Выход 3.1 г (87%), белые иглы, т.пл. 237–239 °С (EtOAc). Спектральные данные аналогичны описанным выше. Найдено, %: C 42.43; H 2.17; N 3.28. C₁₅H₉Cl₄NO₅. Вычислено, %: C 42.39; H 2.13; N 3.30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, [2,4-дихлор-6-(3,5-дихлор-2-гидроксибензамидо)фенокси]уксусная кислота была синтезирована с применением 2 схем. Восстановление 2-нитро-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты в щелочной среде и ацилирование 2-гидрокси-3,5-дихлорбензоилхлоридом дает выход целевого салициланилида не более 20% в результате преимущественного внутримолекулярного самоацилирования 2-амино-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты. Использование ее *N,N*-диметиламида позволяет получить целевой салициланилид с более высоким выходом. В ходе работы получены и охарактеризованы несколько новых соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дударев Владимир Геннадьевич,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8003-3173>.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Deng W., Guo Z., Guo Y., Feng Z., Jiang Y., Chu F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 469. doi:10.1016/j.bmcl.2005.06.088
- Gargantilla M., Persoons L., Kauerová T., del Río N., Daelemans D., Priego E.-M., Kollar P., Pérez-Pérez M.-J. *Pharmaceuticals.* **2022**, *15*, 835. doi:10.3390/ph15070835
- Steffen J. D., Coyle D. L., Damodaran K., Beroza P., Jacobson M. K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5403. doi:10.1021/jm200325s
- Brown M.E., Fitzner J.N., Stevens T., Chin W., Wright C.D., Boyce J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8760. doi:10.1016/j.bmc.2008.07.024
- Imramovský A., Pauk K., Pejchal V., Hanusek J. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2011**, *8*, 211. doi:10.2174/157019311795177808
- Patel E.N., Lin L., Sneller M.M., Eubanks L.M., Tepp W.H., Pellett S., Janda K.D. *ACS Infect. Dis.* **2022**, *8*, 1637. doi:10.1021/acsinfecdis.2c00230
- Blake S., Shaabani N., Eubanks L.M., Maruyama J., Manning J.T., Beutler N., Paessler S., Ji H., Tejjaro J.R., Janda K.D. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 2229. doi:10.1021/acsinfecdis.1c00253
- Krátký M. and Vinšová J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 956. doi:10.2174/138955711797068382
- Xu J., Xue Y., Bolinger A.A., Li J., Zhou M., Chen H., Li H., Zhou J. *Med. Res. Rev.* **2023**, *43*, 897. doi:10.1002/med.21940
- Августинович Д.Ф., Вишнинецкая 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**, *37*, 17.
- Дударев В.Г., Васендин М.И., Москвин А.В., Лисовский Д.С., Колотилова Н.В., Лалаев Б.Ю. *ЖОХ.* **2023**, *93*, 1822. doi 10.31857/S0044460X23120028 [Dudarev V.G., Vasendin M.I., Moskvina A.V., Lysovsky D.S., Kolotilova N.V., Lalaev B.Y. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 3034.] doi: 10.1134/S1070363223120022
- Cavill G.W.K., Ford, D.L. *J. Chem. Soc.* **1954**, 565. doi: 10.1039/JR9540000565
- Sartori E., Maillet M., France Paugam M., Nicolai E., Lawrence M. Пат. 2005/0124664 A1 (**2005**). США. СА **2005**.
- Liu Y., Donner P.L., Pratt J.K., Jiang W.W., Ng T., Gracias V., Baumeister S., Wiedeman P. E., Traphagen L., Warrior U., Maring C., Kati W.M, Djuric S.W., Molla A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3173. doi:10.1016/j.bmcl.2008.04.068
- Nitta A., Iura Y., Inoue H., Sato I., Morihira K., Kubota H., Morokata T., Takeuchi M., Ohta M., Tsukamoto S., Imaoka T., Takahashi T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6876. doi:10.1016/j.bmcl.2012.09.035
- Seidenfaden W., Albert H. Пат. 867244 (**1953**). ГДР. СА **1953**.
- Suezawa H., Hirota M., Yuzuri T., Hamada Y., Takeuchi I., Suigura M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2335. doi:10.1246/bcsj.73.2335
- Vasiliev A.D., Solovyov L.A. *Acta Cryst.* **1999**, *C55*, IUC9900004. doi:10.1107/S0108270199099904
- Zhang J. *J. Mater. Sci.* **2019**, *54*, 14197. doi:10.1007/s10853-019-03864-3
- Sharma S.K. *Res. J. Chem. Sci.* **2015**, *5*, 54-73.

Synthetic Pathway of [2,4-Dichloro-6-(3,5-dichloro-2-hydroxybenzamido)phenoxy]- acetic Acid

V. G. Dudarev*, M. I. Vasendin, and A. V. Moskvin

*St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14 Professor Popov st., St. Petersburg, 197022 Russia
e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Received February 3, 2023; revised February 3 26, 2023; accepted February 29, 2023

Synthetic route of 3,5-dichlorosalicylic acid anilide containing carboxymethoxy-group in aniline fragment in *ortho*-position to amide group was proposed. The intermediate was 2-(2-nitro-4,6-dichlorophenoxy)-*N,N*-dimethylacetamide which was reduced to amine and acylated with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoyl chloride, and then protective *N,N*-dimethylamide group was selectively hydrolyzed in alkaline medium. Without protection of the carboxyl group, reaction with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoyl chloride affords mainly 6,8-dichloro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one.

Keywords: salicylanilides, reduction of nitro group, alkylation of nitrophenols, interphase catalysis, acylation, protecting groups