

УДК 661.163.2; 661.166; 547-32; 543.544.53

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ ХЛОРИРОВАНИЯ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ПОЛУЧЕНИЯ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В. Г. Дударев^{1*}, М. Р. Кузьминых¹, Г. М. Алексеева¹

Резюме. С помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии исследовано изменение состава реакционной массы в процессе хлорирования салициловой кислоты тремя методами: молекулярным хлором в уксусной кислоте, гипохлоритом натрия в водно-щелочном растворе и окислительным хлорированием смесью перекиси водорода и соляной кислоты в среде уксусной кислоты. Показано, что наиболее полное превращение салициловой кислоты в 3,5-дихлорсалициловую кислоту наблюдается в реакции с гипохлоритом натрия, а наименее полное – в реакции окислительного хлорирования. Установлено, что побочная реакция ипсо-замещения карбоксильной группы с образованием 2,4,6-трихлорфенола в наибольшей степени происходит при хлорировании салициловой кислоты газообразным хлором в среде уксусной кислоты и гипохлоритом натрия в водно-щелочной среде. Установлено, что перекристаллизация технической 3,5-дихлорсалициловой кислоты из 50%-го водного 2-пропанола наиболее эффективно позволяет удалить примесь 2,4,6-трихлорфенола, а в меньшей степени – примесь монохлорсалициловых кислот.

Ключевые слова: 3,5-дихлорсалициловая кислота, антигельминтные лекарственные субстанции, хлор, гипохлорит натрия, пероксид водорода, соляная кислота.

A COMPARATIVE STUDY OF METHODS OF THE SALICYLIC ACID CHLORINATION FOR FURTHER PRODUCTION OF ANTIHELMINTHIC DRUGS

V. G. Dudarev^{1*}, M. R. Kuzminykh¹, G. M. Alekseeva¹

Abstract. With the help of thin-layer and high-performance liquid chromatography, the change in the composition of the reaction mass during the chlorination of salicylic acid was studied by three methods: molecular chlorine in acetic acid, sodium hypochlorite in an aqueous alkaline solution and oxidative chlorination with a mixture of hydrogen peroxide and hydrochloric acid in an acetic acid environment. It is shown that the most complete transformation of salicylic acid into 3,5-dichlorosalicylic acid is observed in the reaction with sodium hypochlorite, and the least complete – in the reaction of oxidative chlorination. It was found that the adverse reaction of the ipso-replacement of the carboxyl group with the formation of 2,4,6-trichlorophenol to the greatest extent occurs in chlorination of salicylic acid with gaseous chlorine in the acetic acid and with sodium hypochlorite in the aqueous alkaline medium. It is established that recrystallization technical 3,5-dichlorosalicylic acid of 50% aqueous 2-propanol to most effectively allows you to remove the admixture of 2,4,6-trichlorophenol, and to a lesser extent, admixture chlorosalicylic acids.

Keywords: 3,5-dichlorosalicylic acid, anthelmintic drug substances, chlorine, sodium hypochlorite, hydrogen peroxide, hydrochloric acid.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

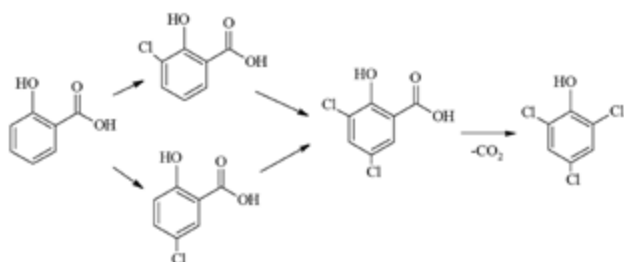
Хлорзамещённые салициловые кислоты нашли применение в качестве промежуточных продуктов получения избирательно действующих гербицидов, фунгицидов, красителей, компонентов хемолюминисцентных композиций, ингибиторов ферментов и лекарственных веществ [1, 2]. В частности, некоторые анилиды 3,5-дихлорсалициловой кислоты зарекомендовали себя как малотоксичные и эффективные средства для профилактики и лечения гельминтозов животных [3–7].

Традиционно 3,5-дихлорсалициловую кислоту (ДХСК) получают хлорированием салициловой кислоты (СК) молекулярным хлором, чаще всего в среде уксусной кислоты [8]. Следует отметить, что молекулярный хлор обладает сильным корродирующим действием на аппаратуру, ядовит и неудобен при дозировании. Поэтому представляют интерес альтернативные методы хлорирования салициловой кислоты, в которых непосредственный хлорирующий агент (молекулярный хлор, хлорноватистая кислота) образуется *in situ* из хлористого водорода и окислителя. Такими окислителями могут выступать перок-

сид водорода, N-хлорсукцинимид [9, 10], перйодат натрия [1] или хлорат натрия [11, 12]. Наиболее доступными из перечисленных окислителей являются хлорат натрия и растворы пероксида водорода, поскольку они производятся в крупных масштабах. Использование реагента $\text{NaClO}_3/\text{HCl}$ для хлорирования салициловой кислоты описано в нескольких, в том числе современных, публикациях. Процесс хлорирования с помощью реагента $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ использован для получения 5-хлорсалициловой кислоты [13], а работы по получению ДХСК этим методом относятся к первой трети XX века и представляют лишь исторический интерес, а сам метод нуждается в усовершенствовании.

Также известен способ хлорирования салициловой кислоты гипохлоритом натрия [2], однако он мало изучен с технологической точки зрения. К достоинствам гипохлорита натрия можно отнести его широкое использование для обеззараживания воды и отбеливания тканей, сравнительно небольшую стоимость и доступность, к недостаткам – производство в виде растворов малой концентрации и их нестабильность при хранении.

Известно, что реакция хлорирования СК протекает ступенчато с образованием вначале 3- и 5-хлорсалициловых кислот (3-ХСК и 5-ХСК), затем ДХСК.



Существенным недостатком процесса является побочная реакция ипсо-замещения карбоксильной группы атомом хлора с образованием 2,4,6-трихлорфенола (ТХФ). Поэтому неочищенный целевой продукт (ДХСК) может содержать примеси как 3-ХСК и 5-ХСК, не полностью вступивших в реакцию хлорирования, так и ТХФ, что может повлиять на особенности очистки.

Количественная информация о превращениях СК в продукты хлорирования нами была найдена в литературе только для реакций с хлором и гипохлоритом натрия в водных растворах [14–16]. Однако и эти данные имеют малый практический интерес для настоящего исследования в силу недостаточной степени конверсии СК, а информация об эффективности очистки ДХСК нами не была найдена.

Поэтому целью работы были поиск метода хлорирования СК, обеспечивающего максимальную селективность её превращения в ДХСК при минимальном образовании побочных продуктов, в частности ТХФ, а также оценка эффективности очистки целевого продукта кристаллизацией.

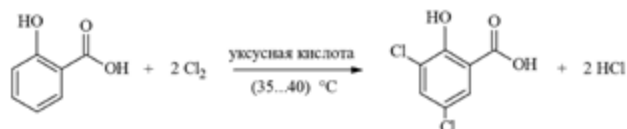
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали раствор технического гипохлорита натрия марки А («ЛенРеактив», концентрация активного хлора 100 г/дм^3 , определение точной концентрации проводили по ГОСТ 11086-76), раствор перекиси водорода медицинской («ЛенРеактив», 40%, определение точной концентрации проводили по ГОСТ 177-88), салициловую кислоту («НеваРеактив», >99%), салицилат натрия («НеваРеактив», >99,5%), ледяную уксусную кислоту («Вектон», >99,8%), соляную кислоту («Вектон», 35–38%), перманганат калия («Вектон», >99%). 3-хлорсалициловую кислоту, 5-хлорсалициловую кислоту, 3,5-дихлорсалициловую кислоту и 2,4,6-трихлорфенол получали по известным методикам.

Хлорирование СК проводили тремя методами: молекулярным хлором в среде уксусной кислоты, окислительным хлорированием смесью перекиси водорода и соляной кислоты и гипохлоритом натрия в водно-щелочном растворе. Опыты по хлорированию проводили по 3 раза.

1. Хлорирование салициловой кислоты газообразным хлором в среде уксусной кислоты.

Синтез осуществляли по схеме:



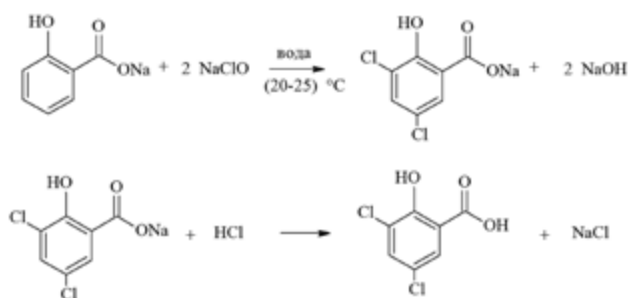
Хлор получали, прикапывая 87 мл (1,0 моль) концентрированной соляной кислоты к 15,8 г (0,1 моль) перманганата калия по уравнению $16\text{HCl} + 2\text{KMnO}_4 = 5\text{Cl}_2 + 2\text{MnCl}_2 + 8\text{H}_2\text{O}$, пропускали через склянки с водой и концентрированной серной кислотой. Метод хлорирования [8] использовали с некоторыми модификациями (уменьшено количество растворителя). В трёхгорлой круглодонной колбе объёмом 100 мл суспендировали 13,8 г (0,1 моль) СК в 60 мл ледяной уксусной кислоты и пропускали газообразный хлор в течение 5 ч, поддерживая температуру в реакционной массе в интервале 35–40 °С. После окончания барботирования хлора выдержку продолжали при указанной температуре ещё в течение 3 ч.

Для определения степени превращения СК в продукты хлорирования анализировали образцы реакционной массы с помощью ТСХ и ВЭЖХ. Отбирали пробы объёмом 1 мл через 2 и 5 ч после начала барботирования хлора, а также спустя 1 и 3 ч после его окончания. К пробам прибавляли раствор 0,38 г (0,002 моль) метабисульфита натрия в 5 мл воды для удаления избытка хлора и остановки реакции хлорирования, затем растворители удаляли под вакуумом при комнатной температуре.

Осадок целевого продукта, полученный в результате хлорирования салициловой кислоты, отфильтровывали, промывали 20 мл ледяной уксусной кислоты, затем 100 мл дистиллированной воды, высушивали при 100 °С до постоянной массы и перекристаллизовывали из кипящего 50%-го водного 2-пропанола (5 мл на 1 г осадка). Проводили анализ образцов полученного осадка методами ТСХ и ВЭЖХ до и после перекристаллизации и рассчитывали массовую долю основных компонентов.

2. Хлорирование салицилата натрия гипохлоритом натрия в водно-щелочной среде.

Процесс проводили по схеме:



К раствору 16,1 г (0,1 моль) салицилата натрия в 50 мл воды, помещённому в стакан, в течение 2 ч при перемешивании приливали 178 мл (0,25 моль) водного раствора гипохлорита натрия, поддерживая температуру реакционной массы в интервале 20–25 °С. После слива всего объёма раствора гипохлорита натрия выдержку продолжали ещё 6 ч. Отбор проб реакционной массы объёмом 1 мл осуществлялся через 1 ч после начала синтеза (слив половины объёма раствора гипохлорита), через 2 ч после начала синтеза (окончание слива раствора гипохлорита), через 3 ч после начала синтеза (часовая выдержка), через 6 и 8 ч после начала синтеза (4- и 6-часовая выдержка). Пробы обрабатывали метабисульфитом натрия, как указано в п. 1, подкисляли до pH 0,5 соляной кислотой, затем воду удаляли под вакуумом.

Реакционную массу, полученную в результате хлорирования, подкисляли до pH 0,5 соляной кислотой, осадок отфильтровали и тщательно промывали дистиллированной водой, затем высушивали при 100 °С. Перекристаллизацию технического продукта и отбор проб для анализа методами ТСХ и ВЭЖХ осуществляли, как указано в п. 1.

3. Окислительное хлорирование салициловой кислоты смесью перекись водорода / соляная кислота в среде уксусной кислоты.

Процесс проводили по уравнению:



В трёхгорлую круглодонную колбу объёмом 250 мл, снабжённую механической мешалкой, загружали 13,8 г (0,1 моль) салициловой кислоты, 43 мл (0,5 моль) концентрированной соляной кислоты и 60 мл уксусной кислоты и при перемешивании в течение 6 ч прикапывали 18,4 мл 40%-го раствора перекиси водорода (0,25 моль), поддерживая температуру реакционной массы в пределах 35–40 °С. По окончании слива раствора H₂O₂ выдержку продолжали в тех же условиях ещё 2 ч.

Отбор проб объёмом 1 мл осуществлялся несколько раз: через 2 ч после начала синтеза (слив около 2/3 объёма пероксида водорода), через 6 ч после начала синтеза (окончание слива раствора пероксида), через 1 и 2 ч после окончания слива пероксида. Пробы реакционной массы обрабатывали, как указано в п. 1., и подвергали анализу методами ТСХ и ВЭЖХ.

Выделившийся в результате реакции хлорирования осадок отфильтровывали, промывали 150 мл дистиллированной воды и высушивали при 100 °С. Перекристаллизацию технического продукта и отбор проб для анализа методами ТСХ и ВЭЖХ осуществляли, как указано в п. 1.

Хроматографический анализ продуктов реакции хлорирования салициловой кислоты. Тонкослойную хроматографию подготовленных образцов реакционной массы, а также выделенной ДХСК до и после перекристаллизации проводили на пластине Merck TLC Silicagel 60 F₂₅₄ (Германия) в смеси растворителей этилацетат : муравьиная кислота (100:1) и толуол : уксусная кислота (100:1) с проявкой в УФ-свете при длине волны 254 нм. Пробы растворяли в смеси воды и этилацетата и наносили на пластины этилацетатный слой. Для хроматографии использовали растворы стандартных образцов целевого продукта (ДХСК) и возможных примесей: СК, 3-ХСК, 5-ХСК и ТХФ. Стандартные образцы получали перекристаллизацией товарных веществ из 50%-го водного 2-пропанола до получения хроматографически однородных продуктов.

Анализу методом ВЭЖХ подвергали те же объекты, что и методом ТСХ. Для приготовления анализируемой пробы точную навеску образца массой около 50 мг помещали в мерную колбу объёмом 50 мл, добавляли 25 мл растворителя (смесь воды и ацетонитрила в объёмном соотношении 1:1), встряхивали колбу до растворения образца, после чего объём раствора доводили до метки тем же растворителем. Из полученного раствора с концентрацией анализируемого образца 1 мг/мл методом последовательного разбавления получили испытуемые растворы веществ концентраций от 0,01 мг/мл до 0,5 мг/мл. Полученные растворы фильтровали через мембранный фильтр Millipore Fluoropore FGLP04700 из политетрафторэтилена с диаметром пор 0,22 мкм. Регистрацию хроматограмм (время хроматографирования – 10 мин, объём вкола – 2 мкл) проводили на приборе «Милихром А-02» с колонкой ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм × 2 мм × 5 мкм.

В качестве подвижной фазы использовали: ацетонитрил : 0,1 М раствор ортофосфорной кислоты с pH=2,1 (50:50), скорость элюирования составляла 0,1 мл/мин, температура колонки – 40 °С, детектирование проводили при 210 нм. Расчёт количественного содержания анализируемых веществ проводили методом внешнего стандарта. Массовую долю компонентов рассчитывали относительно суммы СК+ДХСК+МХСК+ТХФ. Поскольку 3-ХСК и 5-ХСК не разделялись при хроматографировании, рассчитывали их суммарную долю (обозначение МХСК).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Хлорирование салициловой кислоты газообразным хлором в среде уксусной кислоты.

С помощью ВЭЖХ в реакционной массе, помимо целевого продукта, обнаружены заметные количества не вступивших в реакцию МХСК (почти исключительно 5-ХСК) и побочного продукта ТХФ. Для нахождения оптимального количества хлора и необходимого времени выдержки была построена зависимость состава реакционной массы от времени синтеза (рисунок 1).

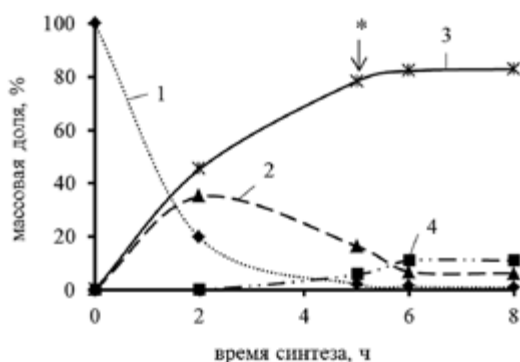


Рисунок 1. График зависимости состава реакционной массы, полученной при хлорировании салициловой кислоты газообразным хлором при 35-40 °С, от времени синтеза (1 – салициловая кислота, 2 – сумма 3- и 5-хлорсалициловых кислот, 3 – 3,5-дихлорсалициловая кислота, 4 – 2,4,6-трихлорфенол).

* время окончания барботирования хлора.

Массовая доля веществ рассчитана относительно суммы СК+МХСК+ДХСК+ТХФ

Следует отметить, что изменение состава реакционной массы происходит во время барботирования хлора и в течение 1 ч после его окончания, и дальнейшая выдержка нецелесообразна. Так, к концу барботирования 25%-го избытка хлора доля ДХСК относительно других продуктов хлорирования составляет 78%, а спустя 1 ч выдержки при перемешивании увеличивается до 83%. Несмотря на то что к концу выдержки в реакционной массе сохраняется около 6% не вступившей в реакцию МХСК, образуется значительная (10–11%) примесь ТХФ.

Одной из задач работы была оценка эффективности очистки образцов ДХСК. Так, в результате фильтрации и промывки выделившегося осадка ДХСК практически весь ТХФ удаляется из осадка (таблица 1). Очистка от МХСК происходит значительно хуже: при фильтрации удаляется только 15–16% их исходного количества. В результате перекристаллизации образцов ДХСК из 50%-го водного 2-пропанола доля МХСК уменьшается примерно на 22%, в итоге содержание основного вещества достигает 95–96%.

Таблица 1.

Результаты количественного анализа образцов реакционной массы, отфильтрованных и перекристаллизованных осадков, полученных хлорированием салициловой кислоты различными методами

Метод хлорирования	Объект анализа	Массовая доля, % ^{1), 3)}			
		СК	МХСК	ДХСК	ТХФ
молекулярный хлор	реакционная масса	– ²⁾	6,1	83,0	10,9
	отфильтрованный осадок	–	5,9	94,1	–
	осадок после перекристаллизации	–	4,6	95,4	–
гипохлорит натрия	реакционная масса	1,3	3,6	84,6	10,5
	отфильтрованный осадок	0,9	3,1	92,3	3,7
	осадок после перекристаллизации	–	1,5	98,2	–
окислительное хлорирование (H ₂ O ₂ +HCl)	реакционная масса	1,9	16,0	81,1	–
	отфильтрованный осадок	1,2	15,1	83,7	–
	осадок после перекристаллизации	–	8,1	91,9	–

Примечания:

¹⁾ Относительная погрешность определения веществ методом ВЭЖХ находилась в пределах (0,1...0,2) %;

²⁾ Прочерк означает, что содержание компонента ниже предела обнаружения;

³⁾ Массовая доля веществ рассчитана относительно суммы СК+МХСК+ДХСК+ТХФ.

Выход неочищенного целевого продукта ДХСК, полученного методом хлорирования хлором, составляет 59–64%, а выход на стадии перекристаллизации – 80–84% в пересчёте на 100% вещество.

Полученные нами данные о селективности реакции и чистоте целевого продукта не подтверждают данные работы [8] о том, что хлорирование СК до ДХСК хлором в среде уксусной кислоты протекает с выходом 94%, а содержание основного вещества даже без очистки составляет не менее 99%.

2. Хлорирование салицилата натрия гипохлоритом натрия в водно-щелочной среде.

С помощью ВЭЖХ в реакционной массе, помимо ДХСК, обнаружены заметные количества не вступивших в реакцию МХСК (с преобладанием 3-ХСК) и побочного продукта ТХФ. Для нахождения оптимального количества гипохлорита натрия и необходимого времени выдержки была построена зависимость состава реакционной массы от времени синтеза (рисунок 2).

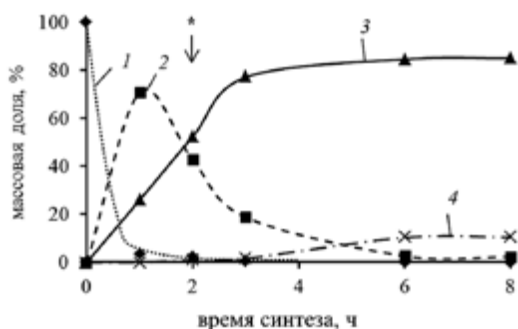


Рисунок 2. График зависимости состава реакционной массы, полученной при хлорировании салициловой кислоты гипохлоритом натрия в водной среде, от времени синтеза (1 – салициловая кислота, 2 – сумма 3- и 5-хлорсалициловых кислот, 3 – 3,5-дихлорсалициловая кислота, 4 – 2,4,6-трихлорфенол).

* время окончания слива гипохлорита натрия.

Массовая доля веществ рассчитана относительно суммы СК+МХСК+ДХСК+ТХФ

Можно отметить, что 6-часовая выдержка при 20...25 °С после окончания слива гипохлорита натрия с 25%-м избытком позволяет более полно превратить СК в ДХСК, чем в методе с использованием газообразного хлора, и доля МХСК относительно других продуктов хлорирования СК в реакционной массе не превышает 4%. При этом доля побочного продукта ТХФ, образующегося в процессе хлорирования (10–11%), сопоставима с методом, использующим газообразный хлор.

После подкисления и фильтрации реакционной массы, промывки и сушки осадка ДХСК при 100 °С следы не вступившей в реакцию СК и более половины ТХФ удаляются из осадка (таблица 1). Очистка осадка от МХСК в процессе фильтрации проходит малоэффективно, как и в методе с применением хлора в уксусной кислоте. Дальнейшая перекристаллизация продукта из водного 2-пропанола позволяет полностью избавиться от ТХФ и уменьшает количество МХСК примерно наполовину. В итоге в образцах ДХСК может быть достигнута доля основного вещества выше, чем в методе с использованием хлора (таблица 1).

Выход неочищенного целевого продукта, полученного данным методом, составляет 61–68%, а выход на стадии перекристаллизации – 83–85% в пересчёте на 100% вещество.

3. Окислительное хлорирование салициловой кислоты смесью перекись водорода / соляная кислота в среде уксусной кислоты при 35–40 °С.

Наши предварительные исследования реакции окислительного хлорирования салициловой кислоты системой $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ по методике патента [13] с помощью ТСХ показали, что получить ДХСК в водной среде с высоким выходом невозможно. Это можно объяснить как дезактивирующим влиянием атома хлора на реакцию хлорирования, так и малой растворимостью

3-ХСК и 5-ХСК в воде. Опыты с окислительным хлорированием салициловой кислоты с добавкой уксусной кислоты дали положительные результаты.

С помощью ВЭЖХ в реакционной массе обнаружены, помимо ДХСК, следы 3-ХСК и заметные количества 5-ХСК. Зависимость состава реакционной массы от времени окислительного хлорирования салициловой кислоты системой $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ в уксусной кислоте, найденная с помощью ВЭЖХ, представлена на рисунке 3.

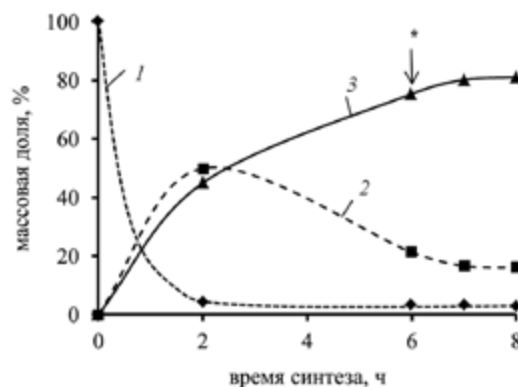


Рисунок 3. График зависимости состава реакционной массы, полученной при окислительном хлорировании салициловой кислоты системой перекись водорода / соляная кислота, от времени синтеза (1 – салициловая кислота, 2 – сумма 3- и 5-хлорсалициловых кислот, 3 – 3,5-дихлорсалициловая кислота).

* время окончания слива пероксида водорода.

Массовая доля веществ рассчитана относительно суммы СК+МХСК+ДХСК+ТХФ

Примечательно, что хлорирование СК данным методом позволяет избежать образования заметного (выше предела обнаружения ВЭЖХ) количества ТХФ. Это можно объяснить малой растворимостью ДХСК в реакционной среде в условиях реакции. К недостатку данного метода можно отнести сравнительно высокую долю в реакционной массе (до 16%) непрореагировавших МХСК (по данным ТСХ, в основном 5-ХСК), несмотря на то что избыток загруженного пероксида водорода составил 25% от теории, а соляной кислоты – 150%. Выдержка реакционной массы более 1 ч после окончания слива пероксида водорода не приводит к заметным изменениям в её составе.

Фильтрация реакционной массы с промывкой осадка уменьшает долю МХСК только незначительно, а перекристаллизация позволяет удалить около половины этой примеси (таблица 1). При использовании метода окислительного хлорирования доля МХСК в целевом продукте наиболее высокая, что можно объяснить в том числе трудностью очистки от этой примеси.

Выход неочищенной ДХСК по данному методу составляет 67–72%, а выход на перекристаллизации – 78–81% в пересчёте на основное вещество.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении трёх использованных нами хлорирующих реагентов, взятых с избытком в 25%, наибольшая селективность превращения салициловой кислоты в 3,5-дихлорсалициловую кислоту достигается при использовании в качестве реагента гипохлорита натрия. Несмотря на то что около 10% салициловой кислоты при этом превращается в 2,4,6-трихлорфенол, перекристаллизация из 50%-го водного 2-пропанола позволяет практически полностью удалить этот побочный продукт. В итоге хлорированием салициловой кислоты гипохлоритом натрия возможно достичь наибольшей доли основного вещества в целевом продукте.

Реакция салициловой кислоты с 25% избытком хлора в уксусной кислоте также сопровождается образованием около 10% 2,4,6-трихлорфенола, однако доля непрореагировавших моноклорсалициловых кислот в реакционной массе несколько выше, чем в методе с гипохлоритом натрия.

Менее всего салициловая кислота превращается в 2,4,6-трихлорфенол при её обработке системой $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ (25% избыток пероксида водорода и 150% избыток соляной кислоты) в среде уксусной кислоты при 35–40 °С. Однако при использовании данного метода доля моноклорсалициловых кислот в реакционной массе и целевом продукте наиболее высокая, что можно объяснить в том числе трудностью очистки от этой примеси.

Таким образом, исследована возможность замены неудобного в обращении хлора для хлорирования салициловой кислоты гипохлоритом натрия либо смесью соляной кислоты и перекиси водорода в среде уксусной кислоты. Полученные образцы 3,5-дихлорсалициловой кислоты содержат от 2 до 9% примесей в зависимости от метода, в основном это моноклорсалициловые кислоты. В дальнейшем планируется определить влияние содержания примесей в 3,5-дихлорсалициловой кислоте на качество конечных продуктов – антигельминтных субстанций салициланилидов.

ЛИТЕРАТУРА

- Mahajan T., Kumar L., Dwivedi K., Agarwal D. D. Sodium Lauryl Sulfate-Catalyzed Oxidative Chlorination of Aromatic Compounds // *Synthetic Communications*. 2012. V. 42. P. 3655–3663.
- Solakyildirim K., Bulloch D. N., Larive C. K. ¹H and ¹³C NMR spectral assignments of halogenated transformation products of pharmaceuticals and related environmental contaminants // *Magn. Reson. Chem.* 2014. V. 52. P. 310–317.
- Swan G. E. The pharmacology of halogenated salicylanilides and their anthelmintic use in animals // *J. S. Afr. Vet. Ass.* 1999. V. 70. Iss. 2. P. 61–70.
- Патент РФ № 2476424, МПК А 61К 31/609, А 61 Р 33/10, С 07 С 235/66. N-(3-хлор-4-пропилоксифенил)-3,5-дихлорсалициламид, обладающий антигельминтной активностью / Бурякина А. В., Гицу Г. А., Малахова А. Ю., Михайлицын Ф. С., Сафарова А. Я., Севбо Д. П., Трусов С. Н.; заявитель и
- патентообладатель ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Заявл. 22.12.2011; опубл. 10.05.2013. 4 с.
- Mikhailitsyn F. S., Sevbo D. P., Trusov S. N. i dr. Poluchenie i protivogimenolepidoznaya aktivnost' soedineniya MST-25 // *Med. parazitolog. i parazitarnye bolezni*. 2011. № 2. С. 41–42. [Mikhailitsyn F. S., Sevbo D. P., Trusov S. N. i dr. Poluchenie i protivogimenolepidoznaya aktivnost' soedineniya MST-25 // *Med. parazitolog. i parazitarnye bolezni*. [Obtaining and anti-hymenolepidic activity of compound MST-25 // *Med. parazitolog. and parasitic diseases*.] 2011. № 2. S. 41–42.]
- Патент РФ № 2481327, МПК C07C235/44, A61P33/10, A61K31/609. N-(3,4-дихлорфенил)-2-(ацетилокси)-3,5-дихлорбензамид, обладающий антигельминтной активностью / Михайлицын Ф. С., Архипов И. А., Севбо Д. П., Трусов С. Н., Мусаев М. Б., Козлов С. А., Архипова Д. Р., Садов К. М., Белова Е. Е., Гицу Г. А.; заявитель и патентообладатель ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии имени К. И. Скрябина. – Заявл. 27.12.2011; опубл. 10.05.2013. 3 с.
- Avgustinovich D. F., Vishniveckaya G. B., Pirozhkova D. S. i dr. Vliyanie N-(4-metil-3-xlorofenil)-2-acetoksi-3,5-dikhlorbenzamida na polovozrelykh i yuvenilnykh osobey O. felineus v usloviyakh *in vitro* i *in vivo* // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017. Т. 37. № 3. С. 17–26. [Avgustinovich D. F., Vishniveckaya G. B., Pirozhkova D. S. i dr. Vliyanie N-(4-metil-3-khlorfenil)-2-atsetoksi-3,5-dikhlorbenzamida na polovozrelykh i yuvenilnykh osobey O. felineus v usloviyakh *in vitro* i *in vivo* [Effect of N-(4-methyl-3-chlorophenyl)-2-acetoxy-3,5-dichlorobenzamide on sexually mature and juvenile *O. felineus in vitro* and *in vivo*.] // *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2017. T. 37. № 3. S. 17–26.]
- Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Sapozhnikova N. A. Aцильные производные 2-аминобензимидазола и их фунгицидная активность // *Ж. общей химии*. 2004. Т. 74. Вып. 5. С. 804–810. [Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Sapozhnikova N. A. Atsil'nye proizvodnye 2-aminobenzimidazola i ikh fungitsidnaya aktivnost' [Acy derivatives of 2-aminobenzimidazole and their fungicidal activity.] *Zh. obshchei khimii*. 2004. T. 74. Vyp. 5. S. 804–810.]
- Mahajan T., Kumar L., Dwivedi K., Agarwal D. D. Efficient and facile chlorination of industrially-important aromatic compounds using NaCl/p-TsOH/NCS in aqueous media // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2012. V. 51. P. 3881–3886.
- Sharma S. K. Chlorination of aromatic compounds in aqueous media using N-chlorosuccinimide // *Res. J. Chem. Sci.* 2015. V. 5. Iss. 12. P. 54–73.
- Eckstein Z. Porownanie metod otrzymywania kwasu 3,6-dwuchloro-2-metoksybenzoesowego (dikamby) // *Przemysl chemiczny*. 1979. V. 58. P. 533–536.
- Sharma S. K., Agarwal D. D. Oxidative Chlorination of Aromatic Compounds in aqueous media // *Int. J. Sci. Res. Publ.* 2014. V. 4. Iss. 7. P. 1–18.
- Патент РФ № 2053217, МПК C07C65/05, C07C51/363. Способ получения 5-хлорсалициловой кислоты / Красюк И. И., Литвин Б. Л.; заявитель и патентообладатель Ивано-Франковская фирма «Барва». – Заявл. 12.11.1990; опубл. 27.01.1996. 3 с.
- Broadwater M. A., Swanson T. L., Sivey J. D. Comparing the inherent reactivity of often overlooked aqueous chlorinating and brominating agents toward salicylic acid // *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* 2018. Advance Article. First published on 04 Jan 2018. URL: <http://dx.doi.org/10.1039/C7EW00491E>.
- Prutz W. A. Reactions of hypochlorous acid with biological substrates are activated catalytically by tertiary amines // *Arch. Biochem. Biophys.* 1998. V. 357. № 2. P. 265–273.
- Quintana J. B., Rodil R., Lopez-Mahia P. et al. Investigating the chlorination of acidic pharmaceuticals and by-product formation aided by an experimental design methodology // *Water Res.* 2010. V. 44. P. 243–255.