

УДК 547.583.5:536.773

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОИСКУ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА
4-МЕТИЛФЕНИЛ(БЕНЗИЛ)АМИДОВ N-БЕНЗОИЛ-5-БРОМ
(5-ЙОД)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ
РАССЧИТАННЫХ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**

Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: k_andrukov@mail.ru*

Химия органического синтеза использует множество подходов и способов, связанных с усовершенствованием методик синтеза, как экспериментального проведения реакций, так и их теоретического расчёта, с целью повышения выхода целевых продуктов. Теоретический подход позволяет моделировать оптимальные условия синтеза веществ, в частности провести модификацию методики реакции, подбирая температуру и растворитель. С целью поиска оптимальных условий получения 4-метилфенил(бензил)амидов N-бензоил-5-бром(5-йод)антраниловых кислот выполнен квантово-химический расчёт неэмпирическим методом Хартри – Фока в базе 3-21G термодинамических параметров: константы равновесия ($K_{равн}$) и энергии Гиббса активации химической реакции (ΔG_p) (кДж/моль). Расчёт переходного состояния реакции проводили в рамках метода IRC (Intrinsic Reaction Coordinate calculation) неэмпирическим методом Хартри – Фока в базе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул, в результате получали два минимума, связанных седловой точкой (максимумом) – соответствует переходному состоянию. Моделирование влияния растворителей: этанола, диметилсульфоксида (ДМСО), уксусной кислоты и изменение температурного режима проводили на модели PCM (Polarizable Continuum Model). Выполнен расчёт термодинамических параметров исследуемых соединений в среде этанола при 25 °C и 79 °C. Изучено, как повлияет на выход продукта реакции замена растворителя этанола на смесь уксусная кислота: ДМСО (1:1), и проведены квантово-химические расчёты при температурах 25, 100 и 120 °C. В результате проведенного теоретического расчёта найдены оптимальные условия реакции амидирования в системе растворителей уксусная кислота: ДМСО, результаты расчетов подтверждены экспериментом.

Ключевые слова: антраниловая кислота, квантово-химические расчёты, термодинамические параметры

**A THEORETICAL APPROACH TO THE SEARCH CONDITIONS OF SYNTHESIS
OF 4-METHYL PHENYL(BENZYL)AMIDE N-BENZYL-5-BROMO (5-IODINE)
ANTHRANILIC ACIDS ON THE BASIS OF THE CALCULATED
THERMODYNAMIC PARAMETERS**

Andryukov K.V., Korkodinova L.M.

*Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of health of the Russian Federation,
Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru*

The chemistry of organic synthesis uses a variety of approaches and methods associated with the improvement of synthesis techniques, both experimental and theoretical calculation of reactions, in order to increase the yield of target products. The theoretical approach allows to simulate the optimal conditions for the synthesis of substances, in particular, to modify the reaction technique, the temperature and the solvent. With the aim of finding optimal conditions for obtaining 4-methylphenyl(benzyl)amide, N-benzoyl-5-bromo(5-iodine)anthranilic acids performed quantum-chemical calculation by AB initio method Hartree – Fock in 3-21G basis of thermodynamic parameters: the equilibrium constants ($K_{равн}$) and Gibbs energy activation of chemical reaction (ΔGr). (kJ/mol). The transient state of the reaction was calculated using the IRC (Intrinsic Reaction Coordinate calculation) method by non – empirical Hartree-Fock method in the 3 – 21G basis with full optimization of the molecular geometry, resulting in two minima associated with the saddle point (maximum) – corresponding to the transient state. Modeling of the effect of solvents: ethanol, dimethylsulfoxide (DMSO), acetic acid and temperature changes were performed on the PCM model (Polarizable Continuum Model). The calculation of thermodynamic parameters of the studied compounds in the ethanol medium at 25 °C and 79 °C is performed. The effect of the reaction product yield, ethanol solvent replacement on the acetic acid: DMSO (1:1) mixture and quantum-chemical calculations at temperatures of 25, 100 and 120 °C were studied. As a result of the theoretical calculation, the optimal conditions for the amidation reaction in the system of solvents acetic acid: DMSO, the results of the calculations are confirmed by the experiment.

Keywords: anthranilic acid, quantum chemical calculations, thermodynamic parameters

Современная химия органического синтеза использует множество подходов и способов, связанных с усовершенствованием методик синтеза с целью повышения выхода целевых продуктов. Одним из прогрессивных способов, позволяющих оценить влияние изменения условий ре-

акции (температура, растворители и т.д.) на её протекание, является использование квантово-химических расчётов с учетом влияния растворителя и температуры. Экспериментальный подход очень длителен и требует больших материальных затрат, а теоретический – позволяет моделировать

оптимальные условия синтеза веществ, в частности провести модификацию методики реакции, подбирая температуру и растворитель.

При получении амидов антрапиловой кислоты одним из методов получения является магнезиламинный способ, где в качестве исходного соединения используют метиловый эфир антрапиловой кислоты в присутствии этилмагнийиодида при нагревании в эфире. К его недостаткам относятся длительность процесса и использование абсолютного эфира, являющегося пожароопасным растворителем.

Известно несколько способов получения амидов антрапиловой кислоты, в частности путем взаимодействия изатового ангидрида с анилином. Авторами [1] показано, что максимальный выход анилида антрапиловой кислоты получен при нагревании дибромизатового ангидрида с трёхкратным избытком анилина в ледяной уксусной кислоте при соотношении изатовый ангидрид – уксусная кислота 1:150 (рис. 1).

Уксусная кислота позволяет осуществить процесс в условиях кислотного катализа благодаря протонированию гетероатома кислорода в третьем положении изатового ангидрида. Использование полярного апро-

тонного растворителя – диметилсульфоксида (ДМСО) увеличивает нуклеофильные свойства исходного амина и при сочетании с кислотным катализом приведет к увеличению выхода соответствующего амида.

Другой способ подразумевает получение замещенных амидов антрапиловой кислоты на основе 2-замещенных 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов [2, 3], реакция амидирования протекает при взаимодействии алифатических аминов с 2-замещенными 3,1-бензоксазин-4(3H)-онами в среде 95% этанола, например реакция амидирования 6-бром-2-фурил-3,1-бензоксазин-4(3H)-она метиламином [2].

Цель работы заключается в теоретическом обосновании условий синтеза 4-метилфенил(бензил)амидов N-бензоил-5-бром(5-йод)антрапиловых кислот с использованием квантово-химических расчётов (константы равновесия и энергии Гиббса активации реакции) с учетом влияния растворителя и изменения температурного режима на модели РСМ (Polarizable Continuum Model) программой Gaussian 09.

4-Метилфенил(бензил)амиды N-бензоил-5-бром(5-йод)антрапиловых кислот получены реакцией амидирования 6-бром(6-йод)-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3H)-онов бензиламином и 4-метилфениламином (рис. 3).

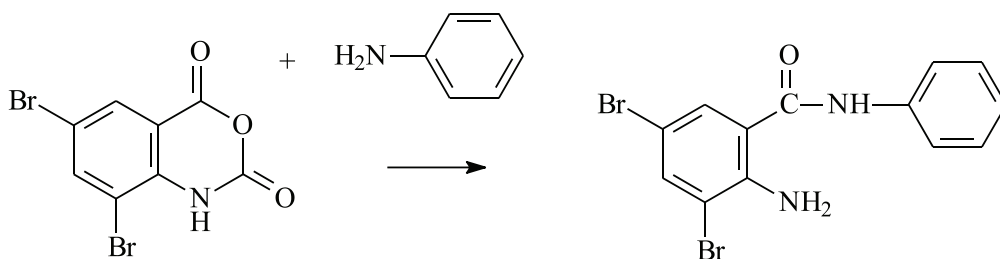


Рис. 1. Уравнение реакции амидирования изатового ангидрида анилином

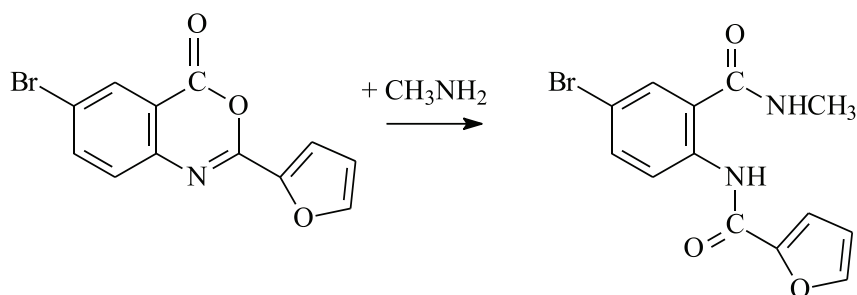


Рис. 2. Уравнение реакции амидирования 6-бром-2-фурил-3,1-бензоксазин-4(3H)-она метиламином

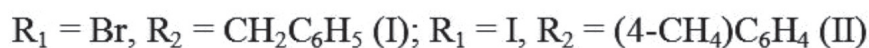
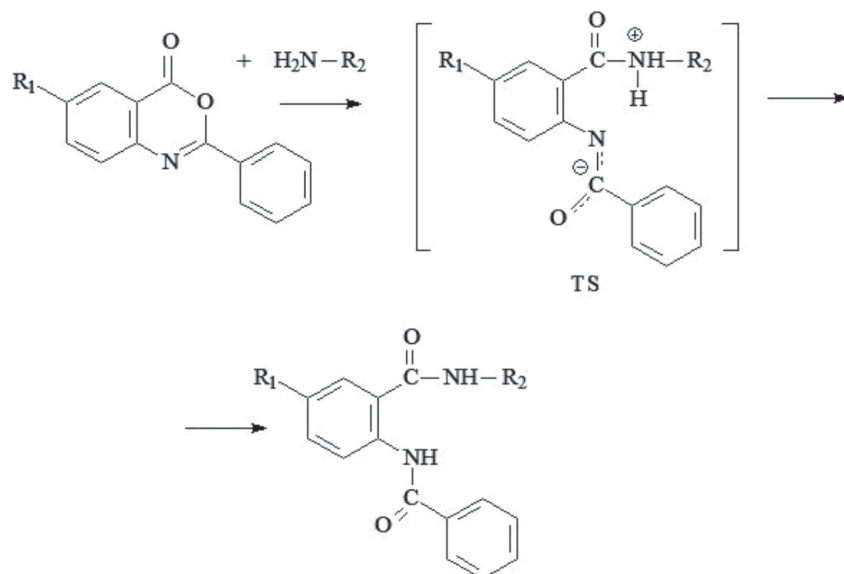


Рис. 3. Уравнение реакции амидирования, TS – переходное состояние

Материалы и методы исследования

Для поиска оптимальных условий синтеза 4-метилфенил(бензил)амидов N-бензоил-5-бром(5-йод)антраниловых кислот были проведены расчёты термодинамических параметров реакции амидирования: константы равновесия ($K_{\text{равн.}}$) и энергии Гиббса активации химической реакции (ΔG_p) (кДж/моль) (табл. 1). Квантово-химические параметры рассчитаны неэмпирическим методом Хартри – Фока в базе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул, с использованием программы Gaussian 09. Эффект растворителя учитывали, проводя расчёты на модели РСМ.

Расчёт переходного состояния (TS) реакции (рис. 3) проводили в рамках метода IRC (Intrinsic Reaction Coordinate calculation) неэмпирическим методом Хартри – Фока в базе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул, с использованием программы Gaussian 09, получали два минимума, связанных седловой точкой (максимумом) – соответствует переходному состоянию [4].

Спектры ^1H ЯМР-соединений I–II записаны на спектрометре Mercury-300WB (рабочая частота прибора 300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры соединений выполнены на спектрометре Spесord M-80 в таблетках KBr. Элементный

анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

Результаты исследования и их обсуждение

Энергию Гиббса активации реакции (ΔG_p) находили по разности энергий переходного состояния (ΔG (TS)) и реагентов (ΔG (реагентов)) по формуле [4]:

$$\Delta G_p = \Delta G (\text{TS}) - \Delta G (\text{реагентов}). \quad (1)$$

Расчёт константы равновесия ($K_{\text{равн.}}$) реакции проводили по формуле, найденной из уравнения изотермы Вант-Гоффа [5]:

$$\Delta G_p = -R \times T \times \ln K_{\text{равн.}} = -8,31 \times T \times 2,303 \times \lg K_{\text{равн.}}$$

$$\text{В результате: } \lg K_{\text{равн.}} = -\Delta G_p / 19,15 \times T.$$

$$K_{\text{равн.}} = 10^{\lg K_{\text{равн.}}}. \quad (2)$$

На протекание химической реакции оказывают влияние: изменение энергии Гиббса в ходе химической реакции ($\Delta G_{\text{реакц}}$) и константа равновесия химической реакции ($K_{\text{равн.}}$), если:

$K_{\text{равн.}} = 1$, то $\Delta G_{\text{реакц}} = 0$, и протекание реакции равновероятно в обе стороны.

$K_{\text{равн.}} > 1$, то $\Delta G_{\text{реакц}} < 0$, и реакция смещена в сторону образования продуктов.

$K_{\text{равн.}} < 1$, то $\Delta G_{\text{реакц.}} > 0$, реакция протекает преимущественно в сторону образования реагентов, то есть преобладает обратная реакция.

Нами выполнен расчёт термодинамических параметров соединения I в среде этанола при 25 °С: $K_{\text{равн.}} > 1$ (402,23) и $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (–14,86 кДж/моль) (табл. 1) – реакция смещена в сторону образования продукта. Экспериментальный выход соединения I по методике 1 при этих условиях составил 46 % (табл. 2).

Методика 1 синтеза бензиламида-N-бензоил-5-бромантрилиновой кислоты (I). К раствору 0,81 г (0,0027 моль) 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3H)-она в 10 мл 95%-ного этанола прибавляют раствор из 0,28 г (0,0027 моль) бензиламина в 3 мл 95%-ного этанола при перемешивании. После выдерживания в течение 1 часа при 25 °С выпадает осадок, который отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 0,54 г (46%), т.пл. = 139–141 °С.

ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 3410 (NHCO, CONH); 1675, 1640, 1605 (CONH, NHCO); 1580, 1540, 1510 (CONH, NHCO). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 4,52 д (2H, CH₂, J 5,7 Гц); 7,25 д (2H, ArH, J 8,4 Гц); 7,33 т (3H, ArH, J 9,9 Гц); 7,52 т (1H, ArH, J 3,9 Гц); 7,55 д (1H, ArH, J 4,5 Гц); 7,59 т (2H, ArH, J 4,5 Гц); 7,81 д (1H, ArH, J 2,7 Гц); 7,88 д (1H, ArH, J 1,8 Гц); 7,94 д (1H, ArH, J 7,2 Гц); 8,07 с (1H, ArH); 9,40 с (1H, CONH); 12,32 с (1H, NHCO). Найдено, %: C 61,35, 61,90; H 3,89, 4,39; N 6,54, 7,04. Вычислено, %: C 61,63; H 4,19; N 6,84.

Повышение температуры реакции в квантово-химических расчётах соединения I до 79 °С приводит к снижению термодинамических параметров: $K_{\text{равн.}} > 1$ ($2,60 \times 10^{-9}$) и $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (–61,34 кДж/моль), что приводит к снижению выхода соединения I в эксперименте до 10 %.

Для получения 4-метилфениламида N-бензоил-5-йодантрилиновой кислоты (II) методика синтеза в этаноле не подходит, как при комнатной температуре (25 °С), так и при нагревании до 79 °С: $K_{\text{равн.}}$ от $-1,98 \times 10^{15}$ до $-4,66 \times 10^2 < 1$ и $\Delta G_{\text{реакц.}} > 0$ – реакция протекает преимущественно в сторону образования исходных реагентов, о чем свидетельствуют экспериментальные результаты, приведенные в табл. 2.

Авторами [6] проведен ряд экспериментальных исследований по подбору растворителей при синтезе 4-хлоранилида-5-хлорантрилиновой кислоты: уксусная кислота, диметилсульфоксид (DMCO) и ис-

пользования смеси уксусная кислота: DMCO (1:1) при температуре 100 °С. Наибольший выход продукта реакции наблюдался при использовании смеси растворителей уксусная кислота: DMCO (1:1). Выход составил 87,7 %.

На основании анализа проведенных экспериментальных исследований авторам представлялось целесообразным изучить, как повлияет на выход продукта реакции замена растворителя этанола на смесь уксусная кислота: DMCO (1:1).

Таким образом, чтобы синтезировать соединение II и провести модификацию методики синтеза, необходимо выполнить квантово-химические расчёты с использованием смеси растворителей: уксусная кислота: DMCO (1:1), методом РСМ с учетом изменения температуры реакционной среды от 25 до 120 °С.

Моделируя условия, при температуре 25 °С, найдены термодинамические параметры по соединению I: $K_{\text{равн.}} > 1$ (+1,98) и $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (–1,70 кДж/моль) (табл. 1) – реакция смещена в сторону образования продукта реакции, что подтверждается экспериментальными данными, выход амида I составил 15 % (табл. 2).

Результаты расчёта соединения II показали смещение равновесия в сторону исходных веществ: $K_{\text{равн.}} < 1$ ($-1,28 \times 10^{12}$) и $\Delta G_{\text{р.}} > 0$ (+86,48 кДж/моль), реакция не протекает, что подтверждается экспериментальными данными, выход продукта составил 0 %.

Квантово-химические расчёты термодинамических параметров соединения I при температуре 100 °С привели к многократному увеличению константы равновесия в 1275 раз, и составила $K_{\text{равн.}} = 2524,88$, а энергия Гиббса реакции увеличивается от –1,70 до –19,41 кДж/моль. В эксперименте выход возрастает от 15 до 52 %.

Для модификации условий синтеза соединения II реакцию рассчитали при температуре 100 °С. При этом получено значение константы равновесия $K_{\text{равн.}} > 1$ (360,76), а также наблюдается переход от эндотермического эффекта к экзотермическому $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (–39,69 кДж/моль), реакция смещена в сторону образования продукта, экспериментальный выход составил 30 %.

При повышении температуры до 120 °С при расчётах в смеси уксусная кислота: DMCO происходит многократное увеличение константы равновесия $K_{\text{равн.}} > 1$ ($1,98 \times 10^{22}$ и $1,07 \times 10^8$) и энергии Гиббса $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (–158,00 и –57,35).

По результатам проведенных квантово-химических расчетов при температуре 120 °С в смеси уксусная кислота: ДМСО, авторы модифицировали методику синтеза, заменив этанол на смесь уксусная кислота: ДМСО, и увеличили температуру реакции до 120 °С.

Проведенный эксперимент показал увеличение выхода 75 и 80% соответственно для соединений I и II (методика 2).

Методика № 2 синтеза на примере бензиламида-N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (I). К смеси 0,60 г (0,0020 моль) 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3H)-она и 0,32 г (0,0030 моль) бензиламина добавляют 4 мл ДМСО и 4 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до температуры 120 °С, затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду очищенную, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол: этилацетат (1:1).

Выход: 0.81 г (75%), т.пл. = 139–141 °С.

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3410 (NHCO, CONH); 1675, 1640, 1605 (CONH, NHCO); 1580, 1540, 1510 (CONH, NHCO). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 4,52 д (2H, CH₂, J 5,7 Гц); 7,25 д (2H, ArH, J 8,4 Гц); 7,33 т (3H, ArH, J 9,9 Гц); 7,52 т (1H, ArH, J 3,9 Гц); 7,55 д (1H, ArH, J 4,5 Гц); 7,59 т (2H, ArH, J 4,5 Гц); 7,81 д (1H, ArH, J 2,7 Гц); 7,88 д (1H, ArH, J 1,8 Гц); 7,94 д (1H, ArH, J 7,2 Гц); 8,07 с (1H, ArH); 9,40 с (1H, CONH); 12,32 с (1H, NHCO). Найдено, %:

C 61,35, 61,90; H 3,89, 4,39; N 6,54, 7,04. Вычислено, %: C 61,63; H 4,19; N 6,84.

4-Метилфениламид-N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (II) получен по методике № 2. К смеси 0,69 г (0,002 моль) 6-йод-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3H)-она и 0,32 г (0,0030 моль) бензиламина добавляют 4 мл ДМСО и 4 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до температуры 120 °С, затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду очищенную, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил: этилацетат (1:1). Выход: 0,72 г (80%), т.пл. = 236–238 °С. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3330 (NHCO, CONH); 1670, 1630, 1615 (CONH, NHCO); 1570, 1540 (CONH, NHCO). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,31 с (3H, CH₃); 7,19 д (2H, ArH, J 8,4 Гц); 7,56–7,62 м (5H, ArH, J 18,0 Гц); 7,93 д (2H, ArH, J 6,6 Гц); 7,96 с (1H, ArH); 8,25 д (1H, ArH, J 1,5 Гц); 8,37 д (1H, ArH, J 8,4 Гц); 10,58 с (1H, CONH); 11,81 с (1H, NHCO). Найдено, %: C 53,35, 57,90; H 3,59, 4,96; N 5,85, 6,34. Вычислено, %: C 55,80; H 3,76; N 6,14.

Выводы

Получены теоретические результаты расчёта в среде этанола для соединения I, которые показали низкую скорость протекания реакции при температуре 25 °С, повышение температуры до 79 °С не приводит к увеличению скорости реакции, а наоборот, снижает.

Таблица 1

Рассчитанные константа ($K_{\text{равн.}}$) равновесия и энергия Гиббса активации реакции (ΔG_p) по соединениям I и II

Соед.	t °С реакции	25	79	25	100	120
		Этанол		Уксусная кислота + ДМСО (1:1)		
I	$K_{\text{равн.}}$	402,23	$2,60 \times 10^{-9}$	1,98	2524,88	$1,98 \times 10^{22}$
	ΔG_p	-14,86	-61,34	-1,70	-19,41	-158,00
II	$K_{\text{равн.}}$	$-1,98 \times 10^{15}$	$-4,66 \times 10^2$	$-1,28 \times 10^{12}$	360,76	$1,07 \times 10^8$
	ΔG_p	+87,29	+17,98	+86,48	-39,69	-57,35

Таблица 2

Результаты модификации методики синтеза соединений I и II

Соед.	t °С реакции	25	79	25	100	120
		Этанол		Уксусная кислота + ДМСО (1:1)		
I	Выход, %	46	10	15	52	75
	Т.пл. °С	139–141	139–141	139–141	139–141	139–141
II	Выход, %	–	–	–	30	80
	Т.пл. °С				236–238	236–238

Выполнен теоретический расчёт при использовании смеси уксусная кислота: ДМСО и повышении температуры реакционной среды до 120 °С, в результате произошло многократное увеличение константы равновесия $K_{равн} > 1$ по соединениям I и II ($1,98 \times 10^{22}$ и $1,07 \times 10^8$).

Таким образом, на основании полученных в ходе работы экспериментальных данных можно сделать вывод, что предложенная методика получения замещённых амидов на основе 6-бром(6-йод) 2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов при температуре 120 °С в смеси уксусная кислота: ДМСО позволяет увеличить выход продуктов I и II до 75 % и 80 % соответственно.

Предложенный вариант подхода позволил теоретически обосновать оптимальные условия синтеза и экспериментально подтвердить максимальный выход продукта реакции.

Список литературы

1. Periyasamy Selvam. Synthesis, antiviral activity, and cytotoxicity of some novel 2-phenyl-3-disubstituted quinazolin-4(3H)-ones // *International J. of Drug Design and Discovery*. – 2010. – Vol 1. – № 2. – pp. 149–154.
2. Синтез и противомикробная активность замещённых амидов и гидразидов N-ацил-5-бромантраниловых кислот / К.В. Андрюков [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал* – 2007. – Т. 41, № 9. – С. 29–31.
3. Maher Abd El-Aziz El-Hashash, Mohammad Emad Azab, Rasha Abd El-Aziz Faty. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some new benzoxazinone and quinazolinone candidates. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2016. – Vol. 64. – No. 3. – pp. 263–271.
4. Бутырская Е.В. Компьютерная химия: основы теории и работа с программами GAUSSIAN и GAUSSVIEW. – М.: Солон-Пресс, 2011. – 224 с.
5. Буданов В.В., Максимов А.И. Химическая термодинамика: учебное пособие / Под ред. О.И. Койфмана. – 2-е изд., испр. – СПб.: Изд-во «Лань», 2016. – 320 с.
6. А.с. 1786022 А1 СССР. Способ получения 4-хлоранилида 5-хлорантраниловой кислоты / Ю.С. Цизин, О.В. Шехтер, Н.Л. Серговская. – Б.И. – 1993. – № 1. – С. 6.

References

1. Periyasamy Selvam. Synthesis, antiviral activity, and cytotoxicity of some novel 2-phenyl-3-di-substituted quinazolin-4(3H)-ones // *International J. of Drug Design and Discovery*. – 2010. – Vol 1. – № 2. – pp. 149–154.
2. Sintez i protivomikrobnaya aktivnost' zameshhyonny'x amidov i gidrazidov N-asil-5-bromantranilovy'x kislot / K.V. Andryukov [i dr.] // *Ximiko-farmaceuticheskij zhurnal* – 2007. – Т. 41, № 9. – pp. 29–31.
3. Maher Abd El-Aziz El-Hashash, Mohammad Emad Azab, Rasha Abd El-Aziz Faty. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some new benzoxazinone and quinazolinone candidates. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2016. – Vol. 64. – No. 3. – pp. 263–271.
4. Butyrskaya E.V. Komp'yuternaya ximiya: osnovy' teorii i rabota s programmami GAUSSIAN i GAUSSVIEW. – М.: Solon-Press, 2011. – 224 p.
5. Budanov V.V., Maksimov A.I. Ximicheskaya termodinamika: uchebnoe posobie / Pod red. O.I. Kojfmana. – 2-e izd., ispr. – SPb.: Izd-vo «Lan'», 2016. – 320 p.
6. A.s. 1786022 A1 SSSR. Sposob polucheniya 4-xloranilida 5-xlorantranilovoj kisloty' / Yu.S. Cizin, O.V. Shexter, N.L. Sergovskaya. – B.I. – 1993. – № 1. – pp. 6.