ОБЗОР: СИНТЕЗ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ПАРААМИНОФЕНОЛА

Джумаева Махфуза Каюмовна
Бухарского государственного медицинского института
ассистент кафедры медицинской химии
E-mail: *dmahfuza51@gmail.com*

Аннотация. В данной работе рассматриваются условия синтеза солей, образующихся на основе салициловой кислоты — биологически активного вещества, участвующего в регуляции защитных функций организма. [1] Также описаны физико-химические характеристики синтезированных соединений с участием парааминофенолов и обсуждаются возможные направления их применения в фармацевтической и химической отраслях. Приведён анализ литературных источников, касающихся методов получения, условий проведения реакций и описания конечных продуктов.

Ключевые слова: гидроксибензойные кислоты, парааминофенол, соли, органический синтез, кислотно-основные взаимодействия, фенольные соединения

Abstract. This work examines the conditions for the synthesis of salts based on salicylic acid—a biologically active compound involved in regulating the body's protective functions. [1] The physicochemical characteristics of the synthesized compounds involving para-aminophenols are also described, and potential applications in the pharmaceutical and chemical industries are discussed. An analysis of the literature sources related to the synthesis methods, reaction conditions, and characterization of the final products is provided.

Keywords: hydroxybenzoic acids, para-aminophenol, salts, organic synthesis, acid-base interactions, phenolic compounds

Annotatsiya. Ushbu ishda salitsil kislotasi — tananing himoya funktsiyalarini tartibga solishda ishtirok etadigan biologik faol modda asosida hosil bo'lgan tuzlarning sintezi shartlari ko'rib chiqiladi. [1] para-aminofenollarni o'z ichiga olgan sintezlangan birikmalarning fizik-kimyoviy xususiyatlari ham tavsiflanadi va ularni farmatsevtika va kimyo sanoatida qo'llashning mumkin bo'lgan yo'nalishlari muhokama qilinadi. Ishlab chiqarish usullari, reaktsiyalar shartlari va yakuniy mahsulotlarni tavsiflash bilan bog'liq adabiy manbalarning tahlili keltirilgan.

Kalit so'zlar: gidroksibenzoy kislotalari, para-aminofenol, tuzlar, organik sintez, kislota-asos o'zaro ta'siri, fenolik birikmalar

Введение

ISSN 3030-3907

Соли, образующиеся в результате взаимодействия карбоновых кислот с азотсодержащими соединениями, в частности аминами, представляют собой важный объект исследования в органической и медицинской химии. Такие соединения часто проявляют уникальные физико-химические и фармакологические свойства, обусловленные особенностями их структуры и способностью к ионным взаимодействиям. Особенно перспективными являются соединения, полученные на основе гидроксибензойных кислот и аминофенолов, так как они сочетают в себе биоактивные фрагменты, обладающие высокой реакционной способностью и физиологической значимостью.

Гидроксибензойные кислоты, к которым относится, например, салициловая кислота, широко используются в фармацевтической, косметической и химической промышленности. Салициловая кислота, как представитель этого класса, обладает хорошо изученными антисептическими, противовоспалительными и кератолитическими свойствами. Молекула этой кислоты содержит фенольную гидроксильную группу в орто-положении к карбоксильной, что предопределяет её химическую активность и способность к образованию внутримолекулярных водородных связей, влияющих на растворимость и биодоступность её производных.

Современные исследования подтверждают широкий спектр биологической активности производных гидроксибензойных кислот, включая антиоксидантные, противоопухолевые, кардиопротекторные и противомикробные свойства [2]. Это делает такие соединения перспективными кандидатами для создания новых лекарственных препаратов. Кроме того, гидроксибензойные кислоты и их производные находят применение в качестве консервантов (например, метилпарабен), красителей, антисептиков и реагентов в органическом синтезе [3–9].

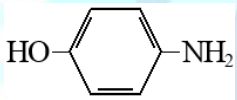
В последние годы наблюдается повышенный интерес к исследованию ионных ассоциатов и солей, образующихся между гидроксибензойными кислотами и соединениями с аминогруппами, особенно аминофенолами. Целью таких исследований является получение новых веществ с улучшенными характеристиками — например, повышенной растворимостью в воде, термической стабильностью, биодоступностью, а также возможностью целевой доставки активных молекул к биологическим мишеням. [10]

Цель исследования. Целью настоящей работы является систематизация и анализ современных подходов к синтезу солей,

ISSN 3030-3907

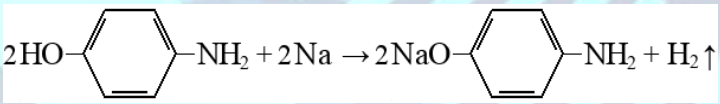
образующихся при взаимодействии **гидроксибензойных кислот с аминофенолами**, а также изучение их химических, физико-химических и биологических свойств. Особое внимание уделяется выбору условий синтеза, влияющих на устойчивость и фармакологическую активность получаемых соединений, что представляет интерес для дальнейших исследований в области медицинской химии и фармакологии [10, 11].

Аминофенолы и их соединения. Аминофенолы — это соединения, в структуре которых сочетаются фенольная гидроксильная группа (-OH) и аминогруппа ($-NH_2$), что придаёт им двойственный — амфотерный — характер. Среди аминофенолов наибольшее значение имеет пара-аминофенол (4-аминофенол), в котором функциональные группы расположены в пара-положении относительно друг друга в бензольном кольце. Такая конфигурация способствует выраженной электронной сопряжённости, устойчивости молекулы и высокой реакционной способности.



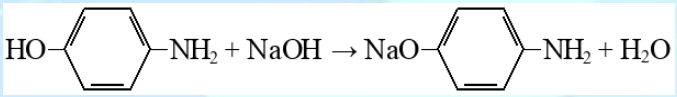
Химическая активность аминофенолов определяется возможностью участия в реакциях электрофильного замещения, нуклеофильного присоединения, а также в кислотно-основных реакциях. Благодаря аминогруппе аминофенолы проявляют основные свойства и способны образовывать соли как с органическими, так и с неорганическими кислотами, включая производные гидроксибензойных кислот. Эти соли могут существовать в виде ионных пар или координационных комплексов, в зависимости от условий синтеза и природы кислотного компонента.

В зависимости от положения аминогруппы и гидроксильной группы в ароматическом кольце, различают орто- (2-аминофенол), мета- (3-аминофенол) и пара-аминофенол (4-аминофенол). Все три изомера представляют собой кристаллические вещества, слабо растворимые в воде, однако их соли демонстрируют значительно лучшую растворимость и стабильность. Понижение кислотности фенольной группы у аминофенолов связано с донорно-акцепторными эффектами со стороны аминогруппы, которая увеличивает электронную плотность в орто- и пара-положениях бензольного кольца. [12]



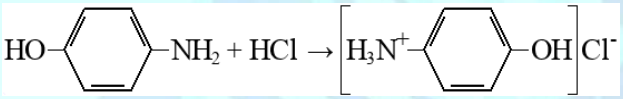
2-пара-аминофенол 2,4аминофенолят натрия

ISSN 3030-3907



2-пара-аминофенол 2,4-аминофенолят натрия

Кислотные свойства аминофенолов сильнее, чем у спиртов (даже многоатомных), поэтому они могут реагировать как с активными металлами, так и с щелочами, образуя аминофеноляты:



Пара-аминофенол хлорид(пара-гидроксифенил) аммония

Также стоит отметить, что аминофенолы подвержены окислительной деструкции, особенно в водных растворах при доступе кислорода. Для стабилизации аминофенолов часто применяются антиоксиданты, например, метабисульфит натрия, позволяющие предотвратить образование окрашенных продуктов распада и сохранить исходную активность вещества.

Механизм действия парааминофенола.

Фармакологическая активность пара-аминофенола (4-аминофенола) обусловлена его способностью ингибировать активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого элемента в биосинтезе простагландинов. Простагландины участвуют в регуляции боли, температуры тела и воспалительных реакций. Однако парааминофенол преимущественно действует на ЦОГ-3 (вариант фермента, экспрессируемый в ЦНС), что объясняет его жаропонижающее и анальгезирующее действие при относительном отсутствии выраженного противовоспалительного эффекта [11].

Такой избирательный механизм отличает парааминофенол и его производные от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в периферических тканях и, как следствие, могут вызывать побочные эффекты, такие как язвообразование или нарушение функции почек.

На молекулярном уровне ингибирование ЦОГ происходит за счёт донорных свойств аминогруппы и способности образовывать водородные связи с активным центром фермента. Электронная плотность, сосредоточенная на аминогруппе и сопряжённая с ароматическим кольцом, способствует стабильной координации с ферментативными остатками, блокируя каталитическую активность.

Производные парааминофенола, такие как фенацетин и парацетамол (ацетаминофен), усиливают этот эффект за счёт присутствия дополнительных функциональных групп, способствующих увеличению

ISSN 3030-3907

липофильности и улучшению проникновения через гематоэнцефалический барьер. [11].

Биохимические аспекты и фармакологическая значимость парааминофенола. Парааминофенол представляет собой промежуточный метаболит ряда лекарственных средств, в том числе ацетанилида и фенацетина. При введении в организм ацетанилид подвергается ферментативному гидролизу, с образованием анилина, который далее окисляется до парааминофенола. Однако анилин, как известно, является токсичным веществом, способным вызывать метгемоглобинемию, повреждение печени и нарушение функций ЦНС. Метгемоглобинемия возникает в результате окисления Fe^{2+} в гемоглобине до Fe^{3+}, что снижает способность крови к переносу кислорода.

В связи с этим, использование анилина и фенацетина в медицинской практике было прекращено. Фенацетин был запрещён в ряде стран в 1990-х годах, включая Россию и США, из-за его нефротоксичности и канцерогенности. На его смену пришёл парацетамол, обладающий сходной терапевтической эффективностью, но существенно меньшей токсичностью. При правильной дозировке парацетамол безопасен, однако его метаболизм в печени сопровождается образованием реактивного метаболита NAPQI, который может вызывать гепатотоксичность при передозировке. Это подчёркивает важность разработки новых производных парааминофенола с оптимизированным метаболизмом и сниженной склонностью к образованию токсичных метаболитов [12].

Методы синтеза солей гидроксибензойных кислот с аминофенолами

Синтез солей на основе гидроксибензойных кислот и аминофенолов может осуществляться различными методами, в зависимости от желаемых свойств конечного продукта. Основные подходы включают:

1. Классический метод нейтрализации

Осуществляется реакцией между гидроксибензойной кислотой (например, салициловой) и водным раствором аминофенола. Реакция протекает при контролируемом pH (обычно 6,5–8,5), с использованием мягкого нагрева и перемешивания. Образующаяся соль выпадает в осадок или кристаллизуется при охлаждении раствора.

Преимущества: простота, доступность, минимальные побочные продукты.

Недостатки: невысокий выход, возможное окисление аминофенола.

2. Механохимический синтез

ISSN 3030-3907

Этот метод использует **механическое измельчение реагентов** без растворителей (так называемый «сухой синтез»). Он позволяет ускорить реакцию за счёт активации твёрдых поверхностей и локального повышения температуры.

Преимущества: экологичность, отсутствие растворителей, высокая селективность.

Недостатки: требует точного контроля условий (влажности, скорости измельчения).

3. Микроволновый синтез

Использование микроволнового излучения значительно ускоряет протекание реакций за счёт быстрого нагрева всей реакционной массы. Этот метод особенно эффективен при синтезе термостабильных солей.

Преимущества: высокая скорость, улучшенные выходы, энергоэффективность.

Недостатки: требует специального оборудования, возможна термическая деструкция нестабильных соединений.

4. Метод фазопереноса

Применяется, если один из компонентов (например, кислота) плохо растворим в воде. Используются **фазопереходные катализаторы** (например, четвертичные аммониевые соли), которые облегчают перенос реагентов между фазами.

Применение.

Пара-аминофенол, благодаря наличию аминогруппы и фенольного гидроксила в **пара-положении**, обладает уникальными свойствами, определяющими его многообразное применение в химической и фармацевтической промышленности. Такое расположение функциональных групп усиливает **внутримолекулярное сопряжение**, стабилизируя электронную структуру молекулы и делая её более предсказуемой в реакциях нуклеофильного и электрофильного замещения.

1. **Фармацевтическое применение**

Одним из наиболее известных и востребованных производных пара-аминофенола является **парацетамол** (ацетаминофен), который синтезируется ацетилированием аминогруппы. Этот препарат занимает важное место в списке жизненно необходимых лекарств ВОЗ благодаря его **жаропонижающему и болеутоляющему действию**, высокой переносимости и минимальному числу побочных эффектов при соблюдении дозировки.

ISSN 3030-3907

Производные пара-аминофенола также рассматриваются как перспективные структуры для создания **анальгетиков с продлённым действием**, **нейропротекторов**, а также **антиоксидантных соединений**, способных ингибировать окислительный стресс и защищать клетки от повреждений свободными радикалами.

2. **Промышленное и аналитическое применение**

Аминофенолы широко используются в аналитической химии как **редокс-индикаторы** и **комплексообразующие реагенты**. Их способность к окислительно-восстановительным превращениям позволяет разрабатывать тест-системы и сенсоры, чувствительные к изменению pH и концентрации ионов металлов.

В фотохимии пара-аминофенол и его производные играют важную роль в качестве **развивающих агентов** в чёрно-белой фотографии. Их восстановительные свойства позволяют эффективно восстанавливать серебро из его галогенидов, формируя изображение на светочувствительной плёнке.

3. **Синтез красителей и полимеров**

Пара-аминофенол участвует в синтезе **азокрасителей**, при этом аминогруппа активно вступает в диазотирование с последующим азосочетанием. Такие красители характеризуются яркими цветами, высокой устойчивостью к свету и температуре, и широко применяются в текстильной и кожевенной промышленности.

В органическом синтезе аминофенолы служат мономерами и модификаторами при создании **инженерных полимеров**, таких как полиамиды, полиэфиры и фенолформальдегидные смолы. Их включение в состав полимерной цепи повышает механическую прочность и термостойкость конечных материалов.

Вывод

В результате анализа литературных данных и существующих подходов к синтезу солей гидроксибензойных кислот с аминофенолами установлено, что данные соединения обладают значительным научным и прикладным потенциалом. Их структурное разнообразие, доступность исходных реагентов и выраженная биологическая активность позволяют рассматривать такие соли как перспективные объекты для фармацевтических разработок, особенно в области создания жаропонижающих, анальгезирующих, антиоксидантных и противомикробных препаратов.

Современные методы синтеза, включая микроволновой, механохимический и фазопереносный подходы, открывают возможности для

ISSN 3030-3907

более эффективного и экологически безопасного получения этих соединений. Рациональный выбор условий реакции (pH среды, температура, растворитель, катализаторы) позволяет целенаправленно модифицировать физико-химические характеристики продуктов: растворимость, стабильность, биодоступность.

Дальнейшее развитие данного направления связано с углублённым изучением структурно-активностных зависимостей, фармакокинетики и метаболических путей новых производных. Кроме того, представляет интерес исследование возможности их применения в качестве многофункциональных материалов в фотохимии, аналитике и полимерной химии.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахматов М.С., Рамазанов Б.Г. ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ДИВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ // Universum: технические науки : электрон. научн. журн. 2021. 12(93).
2. Klessig D.F., Tian M., Choi H.W. Multiple targets of salicylic acid and its derivatives in plants and animals // Frontiers in Immunology. – 2016. – Т. 7. – С. 195806.
3. Lang Y. et al. Classification and antioxidant assays of polyphenols: A review //Journal of Future Foods. – 2024. – Т. 4. – №. 3. – С. 193-204.
4. Juurlink B.H. J. et al. Hydroxybenzoic acid isomers and the cardiovascular system //Nutrition journal. – 2014. – Т. 13. – С. 1-10.
5. Kurniawan Y.S. et al. Investigation on anticancer agent against cervical and colorectal cancer cell lines: One-pot synthesis, in vitro and in silico assays of xanthone derivatives //Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2024. – Т. 14. – №. 3. – С. 145-153.
6. Брель А.К., Будаева Ю.Н., Лисина С.В., Ниязов Л.Н. Синтез амидов производных гидроксибензойных кислот с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4-дионом // Известия Волгоградского государственного технического университета. – 2022. – №. 12(271). – С. 66-69.
7. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К., Гапуров У.У. 4-гидроксибензой кислотанинг ҳосилалари потенциал дори воситалари сифатида //Бухара, Узбекистан. – 2020. – Т. 159.
8. Tsagogiannis E. et al. Elucidation of 4-Hydroxybenzoic Acid Catabolic Pathways in Pseudarthrobacter phenanthrenivorans Sphe3 //International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 2. – С. 843-857.

ISSN 3030-3907

9. Lu P. et al. Biodegradation of 4-hydroxybenzoic acid by Acinetobacter johnsonii FZ-5 and Klebsiella oxytoca FZ-8 under anaerobic conditions //Biodegradation. – 2022. – С. 1-15.
10. Sakshi, Haritash A.K. A comprehensive review of metabolic and genomic aspects of PAH-degradation //Archives of Microbiology. – 2020. – v. 202. – №. 8. – P. 2033-2058.
11. Джумаева М. К. и др. МИНИ ОБЗОР: СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ АМИНОСПИРТОВ И ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ //Universum: химия и биология. – 2024. – Т. 2. – №. 5 (119). – С. 24-28.
12.Т.А.Аристонова. Фармацевтическая химия. Учебник.Том2,/2022

ISSN 3030-3907