

УДК 547.599.2+547.581.2

DOI: 10.15372/KhUR20202540

Гидроксibenзойные кислоты и их эфиры: общая характеристика, синтез, свойства и области применения

И. Р. САФАРОВА

*Институт нефтехимических процессов НАН Азербайджана,
Баку (Азербайджан)**E-mail: iradasafarova22@gmail.com*

(Поступила 21.02.20; после доработки 18.08.20)

Аннотация

Приведен обзор результатов научных исследований в области получения и изучения свойств гидроксibenзойных кислот (ГБК) и их сложных эфиров. Рассмотрены основные представители этих классов органических соединений, в частности *o*- и *n*-ГБК и их алкиловые и циклоалкиловые эфиры. *n*-Гидроксibenзойная кислота присутствует во многих организмах и выполняет роль промежуточного интермедиата в биосинтезе целого ряда других соединений. Ее эфиры используются в качестве консервантов в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности. Она встречается в природе как в свободном виде, так и в виде производных. Салициловая кислота обладает бактерицидным действием, ее соли и эфиры часто используют в медицине и ветеринарии как лекарственные препараты. Отмечено, что указанные соединения обладают высокой антимикробной и антифунгальной активностью в отношении различных микроорганизмов и грибов. Представители эфиров ГБК находят широкое применение в медицинской практике в качестве бактериостатов.

Показаны основные методы синтеза ГБК и их производных, в частности эфиров, солей и азотсодержащих соединений. Отмечено, что, как правило, эфиры *o*- и *n*-ГБК получают из фенола в две стадии по классической схеме: карбоксилирование фенола с введением COOH-группы и последующая этерификация спиртами в условиях кислотного катализа. Приведены результаты собственных исследований автора. В частности, выполнены реакции присоединения бензойной кислоты к полициклоолефиновым углеводородам и получены соответствующие сложные эфиры с высоким выходом. Изучено влияние различных параметров реакции на выход целевого продукта.

Ключевые слова: гидроксibenзойные кислоты, парабены, эфиры ароматических кислот, фенолокислоты

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время разработка новых лекарственных препаратов включает получение сложных органических молекул. В этом отношении вызывает интерес синтез соединений, обладающих фармакологическими свойствами, путем создания структур, содержащих фрагменты биологически активных соединений. Фрагменты этих молекул, соединенные, например, амидными или сложноэфирными связями, легко расщепляются в организме под действием ферментов. Они могут либо оказывать самостоятельное

фармакологическое действие после доставки их к соответствующим органам человека, либо усиливать действие друг друга, проявляя синергизм. Кроме того, возможно проявление большей биодоступности при попадании их в организм. В этом направлении особо следует выделить гидроксibenзойные кислоты (ГБК) и их производные, в частности сложные эфиры, амиды и др. Однако эти соединения демонстрируют не только фармакологически активные, но и другие ценные свойства, в связи с чем исследование в области разработки методов синтеза, изучения свойств и направлений применения

ГБК и их функционально замещенных производных вызывает несомненный теоретический и практический интерес.

ПРЕДСТАВИТЕЛИ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Гидроксибензойные кислоты относятся к классу ароматических карбоновых кислот и обладают свойствами карбоновых кислот и фенолов. Также ГБК можно рассматривать как производные ароматических углеводородов, в молекулах которых атомы водорода бензольного ядра замещены на карбоксильные и гидроксильные группы. Поэтому для них характерны свойства, обусловленные наличием в молекуле обоих видов функциональных групп и бензольного ядра.

Гидроксибензойные кислоты широко распространены в природе. Они могут быть извлечены из природного сырья (боярышник кроваво-красный, рябина черноплодная, прополис), а также являются основным компонентом древесного пека, образующегося в качестве остатка при перегонке древесной смолы (55–85 %) [1]. Так, два дифениловых эфира – 4-(2-карбоксихефтил-5-метоксифеноксид)-2-гептил-6-гидроксибензойная кислота (микареиновая кислота) и 4-(2-карбоксихефтил-5-метоксифеноксид)-2-гептил-6-гидрокси-3-метоксибензойная кислота (метоксимикареиновая кислота), а также депсид (сложный эфир ароматических гидроксикарбоновых кислот) – 4-(2-гептил-6-гидрокси-4-метоксибензоилокси)-2-гептил-6-гидроксибензойная кислота (празиновая кислота), были обнаружены в лишайниках рода *Micarea prasinata* Fr. [2]. В результате исследования вьетнамского лишайника *Ramalina farinacea* Ach. были выделены и выяснены структуры восьми новых соединений, среди которых два дифениловых эфира: 3-(2-карбоксихефтил-5-метокси-3-пропилфеноксид)-2-гидрокси-4-метокси-6-пропилбензойная кислота (рамалиновая кислота А) и 3-(2-карбоксихефтил-5-метокси-3-пропилфеноксид)-2-гидрокси-4-метокси-6-пентилбензойная кислота (рамалиновая кислота В) [3].

Основные представители моно-, ди- и тригидроксибензойных кислот охарактеризованы в табл. 1.

В целом фенолокислоты представляют собой твердые кристаллические вещества, сравнительно малорастворимые в холодной воде, но хорошо растворимые в горячей воде и многих органических растворителях, причем с увеличением числа фенольных групп их растворимость увеличивается.

В научной литературе встречается ряд обзоров, посвященных анализу исследований в области синтеза и изучения свойств ГБК и их производных. Так, в работе [4] приведены результаты исследований в области синтеза и изучения биологической активности фенолсодержащих соединений, в том числе и фенолокислот, показаны области их использования. В работе [5] представлены результаты синтеза и исследования свойств *n*-ГБК и ее эфиров, областей их применения.

Среди основных представителей ГБК и их производных особо следует отметить следующие:

1) Салициловая кислота, ее соли и эфиры (салицилаты). Эта кислота обладает бактерицидным действием, ее соли и эфиры часто используют в медицине и ветеринарии как лекарственные препараты. Салициловая кислота широко применяется для производства протравных красителей, фунгицидов (салициланилид), пахучих веществ (метилсалицилат, бензилсалицилат), антисептиков в пищевой промышленности, при консервировании, производстве лекарственных веществ (ацетилсалициловая кислота, фенолсалицилат), как реагент для колориметрического определения в растворах железа и меди, как кислотно-основный индикатор при люминесцентном анализе и т. д. [6].

2) Ацетилсалициловая кислота (аспирин) широко применяется в медицине и ветеринарии как жаропонижающее, противовоспалительное, антиревматическое и антинеуралгическое средство [7]. Фенилсалицилат (салол, мусолим) используется как дезинфицирующее средство при лечении некоторых кишечных заболеваний, а также при суставном ревматизме. Метилловый эфир этой кислоты (метилсалицилат) имеет сильный характерный запах, обладает бактерицидными свойствами и используется для ароматизации различных пищевых продуктов, косметических и парфюмерных средств [8]. Он представляет собой бесцветную жидкость и известен как синтетическое гаультеровое масло [9–12].

3) Галловая (3,4,5-тригидроксибензойная) кислота имеет вяжущий вкус и является составной частью молекул дубильных веществ, в частности главного из них – танина. Высокое содержание танина наблюдается в коре дуба и особенно – в чернильных орешках. В состав молекулы танина галловая кислота входит в виде депсида (дигалловой кислоты) – сложного эфира, образованного двумя молекулами исходного соединения. Танин

ТАБЛИЦА 1

Физико-химические показатели основных представителей гидроксibenзойных кислот

Гидроксibenзойная кислота	Положение гидроксильной группы	$T_{пл}$, °C	n_D^{20}	Растворимость в воде, мас. % (25 °C)
Моногидроксibenзойные				
Салициловая (2-гидроксibenзойная)	2	159.5	1.4430	1.80
3-Гидроксibenзойная	3	203	1,4840	1.07
4-Гидроксibenзойная	4	216.3	1.4820	0.49 (20 eC)
Дигидроксibenзойные				
Пирокатеховая (2,3-дигидроксibenзойная)	2, 3	204	1.5420	–
β -Резорциловая (2,4-дигидроксibenзойная)	2, 4	227	–	0.57
Гентизиновая (2,5-дигидроксibenзойная)	2, 5	205	–	2.10
γ -Резорциловая (2,6-дигидроксibenзойная)	2, 6	167	–	2.80
Пирокатехиновая (3,4-дигидроксibenзойная)	3, 4	200–202	1.5420	–
α -Резорциловая (3,5-дигидроксibenзойная)	3, 5	238–240	–	10.10
Тригидроксibenзойные				
Пирогалловая (2,3,4-тригидроксibenзойная)	2, 3, 4	207–208	–	–
Оксигидрохионовая (2,3,5-тригидроксibenзойная)	2, 3, 5	234–235	–	–
2,4,5-тригидроксibenзойная	2, 4, 5	217–218	–	–
Флороглюциновая (2,4,6-тригидроксibenзойная)	2, 4, 6	100	–	–
Галловая (3,4,5-тригидроксibenзойная)	3, 4, 5	240	–	1.16
2,3,6-тригидроксibenзойная	2, 3, 6	189–190	–	–

Примечание. Прочерк – данные отсутствуют.

используется как вяжущий препарат, в кожевенной промышленности для дубления кож и меховых изделий, а также в химическом анализе как алкалоидный реактив [13].

4) *n*-Гидроксibenзойная кислота присутствует во многих организмах и выполняет роль промежуточного соединения в биосинтезе целого ряда других веществ [14]. Она встречается в природе как в свободном виде (в составе зверобоя, витекса, кокоса, ванили, ангийского крыжовника, трутовика лакированного, в сыроежках, нефилтрованном оливковом масле, виноградном вине и др.), так и в виде производных [15]. В микроорганизмах и грибах биосинтез этой кислоты происходит путем катализируемой ферментами реакции пирувата [16]. Многие бактерии-симбионты образуют в организме растений, животных и человека *n*-ГБК из фенилаланина и тирозина через стадию образования *n*-кумарата. Эта кис-

лота служит сырьем для получения синтетического волокна (вектрана). Она используется при производстве компонентов для цветных киноплёнок [17].

Эфиры *n*-ГБК, известные как парабены, нашли широкое применение в фармацевтической и парфюмерной промышленности. Парабены не обладают специфическим запахом, цветом и вкусом, они относительно нетоксичны, немутагенны и не накапливаются в организме. Их используют для консервации слабokислых пищевых продуктов, которые нельзя консервировать кислотами (молочные десерты, оболочки для мясopодуKтов и сыров, наполнители для кондитерских изделий и выпечки) [18].

Парабены входят в состав растительных алкалоидов и пигментов. К этой группе относятся семь соединений: гептиловый эфир *n*-ГБК (E-209), этиловый эфир *n*-ГБК (E-214), натрие-

вая соль этилового эфира *n*-ГБК (E-215), пропиловый эфир *n*-ГБК (E-216), натриевая соль пропилового эфира *n*-ГБК (E-217), метиловый эфир *n*-ГБК (E-218), натриевая соль метилового эфира *n*-ГБК (E-219).

Все указанные соединения обладают более высоким бактерицидным действием, чем бензойная кислота, и значительно менее токсичны. Они не способны к диссоциации, поэтому их антимикробное действие не зависит от кислотности среды. Эти препараты эффективны в нейтральной и слабокислой среде, а в щелочной они легко омыляются. Их антимикробное действие заключается в разрушении клеточных мембран микроорганизмов и денатурации клеточного белка и растет с увеличением алкильного радикала. Среди указанных соединений наибольшее распространение получил этиловый эфир *n*-ГБК (E-214), представляющий собой белый порошок с легким анестезирующим действием.

Сильное бактерицидное действие и низкая токсичность сложных эфиров *n*-ГБК с длиной углеродной цепи C_1 – C_7 отмечается в работе [19], благодаря чему их используют в качестве универсальных консервантов, удлиняющих срок хранения веществ. Антимикробное действие этих эфиров основано на замедлении усвоения глюкозы и пролина, нарушении комплексной структуры клеточной мембраны. В указанной работе реакцией диазотирования *n*-аминобензойной кислоты нитритом натрия получен *n*-карбоксихидразид гидросульфат, последующий гидролиз которого приводит к образованию *n*-ГБК. В результате реакции этерификации этой кислоты октиловым, нониловым и дециловым спиртами синтезированы соответствующие сложные эфиры *n*-ГБК. Исследование поверхностного натяжения водных растворов октил-, нонил- и децил-*n*-гидроксибензоатов показало низкую поверхностную активность этих соединений. Сделано предположение, что при растворении в воде сложные эфиры *n*-ГБК подвергаются гидролизу с образованием исходных соединений, т. е. кислоты и спирта, что искажает результаты измерений [19].

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

В работе [20] сообщается, что для разделения *n*-ГБК и ее метилового, этилового, пропилового, *n*-бутилового и бензилового эфиров применяли метод тонкослойной хроматографии с использованием силикагеля марки HF254

в качестве неподвижной фазы. Боратный буфер (рН 2) применяли в качестве подвижной фазы с добавлением органических растворителей при необходимости. Далее силикагель эффективно подвергали экстракции метанолом. Показано, что наилучшие результаты по скорости разделения наблюдаются для бензилового и *n*-бутилового эфиров *n*-ГБК.

Как правило, эфиры *o*- и *n*-ГБК получают из фенола в две стадии по классической схеме: карбоксилирование фенола с введением COOH-группы и последующая этерификация спиртами в условиях кислотного катализа [21]. Так, в работе [22] салициловая кислота с выходом 64 % была получена карбоксилированием фенола с помощью CO₂ при повышенной температуре (200 °С) и давлении 8 МПа в течение 5 ч в присутствии избытка карбоната калия, который необходим для образования фенолята калия. Однако жесткие условия реакции, необходимость применения реактора высокого давления и умеренный выход целевого продукта затрудняют использование этого метода.

В работе [23] осуществлено карбоксилирование фенола взаимодействием его с оксидом углерода (IV) в присутствии оксидов калия, магния и гидроксида калия при температуре 200 °С и давлении 3 МПа с образованием салициловой кислоты с выходом 40 %. Реакция протекает в течение 2 ч. Но и в этом случае применяются высокие температура и давление, а выход продукта также достаточно низкий.

Карбоксилирование фенола в присутствии *трет*-бутоксид лития при температуре 25 °С в среде тетрагидрофурана и пентана приводит к образованию салициловой кислоты с выходом 42 % [24]. К недостаткам этой методики также можно отнести низкий выход целевого продукта и необходимость использования стехиометрических количеств высоко реакционноспособного пожароопасного металлоорганического соединения – *трет*-бутиллития.

Авторами [21] показано, что карбоксилирование предварительно синтезированного фенолята натрия в присутствии триэтилфосфиноксида приводит к образованию салициловой кислоты с выходом 65 %. Реакция протекает в интервале температур 50–140 °С при давлении CO₂ 1 атм в течение 1 ч с конверсией 23 %. Однако в этом случае используется четырехкратный избыток дорогостоящего и токсичного триэтилфосфиноксида, а также образуется большое количество отходов. Применение метода затруднено сложностью отделения салициловой кислоты от триэтилфосфиноксида.

Известен метод синтеза смеси *o*- и *n*-ГБК, основанный на каталитическом карбонилировании с одновременным окислением фенола смесью CO и O₂. Реакция протекает при 60 °C в течение 15 ч в присутствии уксусной кислоты и катализатора Pd(OAc)₂ + НРМо₁₀V₂ при соотношении реагирующих компонентов фенол/CO/O₂ = 4 : 1 : 1. Недостатки метода: дороговизна катализатора, значительная продолжительность реакции, коррозия аппаратуры ввиду применения в качестве растворителя уксусной кислоты, а также пожаро- и взрывоопасность методики из-за использования CO и O₂ [25].

Наиболее селективный метод получения *n*-ГБК – карбоксилирование фенола с помощью калийэтилкарбоната при повышенной температуре (200 °C) [26]. Выход *n*-ГБК составляет 93 %. Отмечается, что при 170 °C выход составляет лишь 5 %, а максимальный выход целевого продукта достигается при проведении реакции при 215 °C и давлении 25 атм в течение 7 ч. К недостаткам метода относят жесткие условия реакции, использование дорогостоящего калийэтилкарбоната и проведении процесса в реакторе высокого давления.

В работе [27] описан способ синтеза *n*-ГБК карбоксилированием фенола с помощью CO₂ в присутствии медного порошка β-CyD (β-циклодекстрина) с выходом 98 %. Реакция протекает при 80 °C в течение 15 ч в среде 20 % водного раствора NaOH и CCl₄. Однако в этом случае образуется большое количество неорганических отходов и сточных вод, используется избыток дорогостоящего циклодекстрина, а также значительна продолжительность процесса.

Карбоксилированием фенола в присутствии карбоната натрия, концентрированной соляной кислоты в растворе 1-метокси-2-пропанола при температуре 100–110 °C и давлении CO₂ 10 атм в течение 4 ч синтезирована *n*-ГБК с выходом 75 % [28]. Образование большого количества отходов, использование в качестве растворителя очень дорогого 1-метокси-2-пропанола и сложность отделения целевого продукта из реакционной массы затрудняют применение этого метода в препаративной практике.

Синтез алкиловых эфиров гидроксид-, метокси-, этоксибензойных и гидрокситолуиловых кислот реакцией взаимодействия фенола, анизола, фенетола и крезолов с CCl₄ и спиртами в присутствии железосодержащих катализаторов описан в работе [29]. Суть метода заключается во взаимодействии фенола с CCl₄ и спиртами (метанол, этанол, пропанол и *n*-бутанол) в

присутствии катализатора, содержащего железо (FeBr₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(CO)₉, FeCl₂, FeCl₃, FeCl₂·4H₂O), при температуре 130 °C в течение 4–8 ч в атмосфере аргона. Авторы отмечают, что наиболее оптимальными для проведения реакции являются следующие соотношения катализатора и реагентов: Fe₂(CO)₉/фенол/CCl₄/спирт = 5 : 100 : 500 : 500 при 130 °C в течение 6 ч. В этих условиях выходы метиловых эфиров *o*- и *n*-ГБК составляют 18 и 20 %, этиловых эфиров – 28 и 45 %, пропиловых эфиров – 34 и 66 %, *n*-бутиловых эфиров – 38 и 62 % соответственно.

Синтез метилового эфира 4-*n*-амилокси-, 4-*n*-бутоксид-, этилового эфира 4-*n*-пропокси-, *n*-пропилового эфира 4-этокси- и *n*-бутилового эфира 4-метоксибензойных кислот и их гидролиз с получением 4-*n*-алкоксибензойных кислот описан в работе [30].

Усовершенствованный метод синтеза алкиловых эфиров *n*-ГБК предложен в патенте [31]. Как правило, указанные сложные эфиры получают реакцией *n*-ГБК с соответствующим спиртом в присутствии катализатора (серная кислота). Синтезированный таким образом сложный эфир содержит большое количество непрореагировавших спиртов, свободной кислоты и других примесей, образующихся в качестве побочных продуктов в ходе реакции этерификации. Промывка неочищенной реакционной смеси водой и щелочью приводит к удалению некоторых примесей, а также части водорастворимых низших спиртов. Однако для получения продукта, пригодного для использования в качестве хорошего консерванта, необходимо применять более тонкую процедуру очистки. Обычным способом очистки служит перекристаллизация эфира из подходящего растворителя. Вторая процедура очистки сложных эфиров *n*-ГБК заключается в простой вакуумной перегонке. Предложенный авторами способ получения указанных сложных эфиров отличается дешевизной, простотой выполнения без использования растворителя, протекает практически без образования побочных продуктов с количественным выходом целевого продукта, имеющего превосходный цвет, запах и максимальную чистоту. Он включает в себя обычную стадию этерификации, промывку с последующей специальной обработкой паром как при атмосферном, так и при пониженном давлении. Таким образом, суть предложенного метода заключается в применении процедуры обработки продукта паром, что позволяет исключить недостатки, присущие другим методикам.

Осуществлен синтез сложных эфиров ГБК, конъюгированных с феназин-1-карбоновой кислотой, и изучена их биологическая активность в отношении пяти фитопатогенных грибов [32]. Показано наличие высокого уровня фунгицидной активности, особенно в отношении *Rhizoctonia solani*.

Авторами [33] предложен метод этерификации ГБК путем их взаимодействия с галогенуглеродом в гомогенной жидкой фазе в присутствии третичного амина.

В работе [34] показано, что продуцирование шиконина клеточными культурами *Lithospermum* индуцируется путем переноса клеток в производственную среду. Авторы отмечают, что шесть фенольных производных (*n*-ГБК, салициловая, кофейная, синалиновая, феруловая кислоты и сирингальдегид) были обнаружены как в продуцирующих шиконин, так и в непродуцирующих его клетках. Содержание этих производных в первых клетках было намного выше, чем во вторых. Экзогенное добавление *n*-ГБК увеличивало продуктивность шиконина в клетках.

Показано, что бактерии *Mycobacterium tuberculosis* способны вызывать хронические инфекции и заболевания, влияя на врожденную и адаптивную иммунную реакцию организма [35]. Клеточная стенка бактерий имеет очень сложный состав и содержит большое количество гликозилированных соединений, среди которых наиболее важны производные *n*-ГБК. Авторы [35] осуществили синтез значимого класса биомолекул типа гликанов и впервые провели *in vitro* исследование иммуномодулирующего действия этих соединений в отношении указанных бактерий. Установлено, что производные *n*-ГБК не обладают стимулирующими свойствами, напротив – могут ингибировать выработку воспалительных цитокинов, в частности интерферона- γ .

В работе [36] отмечается, что гликозилированные метиловые эфиры *n*-ГБК и структурно родственные гликолипиды фенолфтиоцерола являются важными факторами вирулентности *M. tuberculosis*. Хотя оба типа молекул, как считается, – производные *n*-ГБК, происхождение этого предполагаемого биосинтетического предшественника в микобактериях еще предстоит установить. Авторы предложили вероятный механизм образования *n*-ГБК в клетках указанного микроорганизма.

Осуществлен синтез и дана характеристика биологической активности 4-(3-(бензилиден-амино)-фенилазо)-фенилового эфира 4-*n*-алкокси-

бензойной кислоты [37]. Авторы отмечают мезогенные свойства у синтезированного соединения.

Бактериостатическое действие алкиловых эфиров *n*-ГБК в отношении *Aerobacter aerogenes* изучено в работе [38]. Показано, что при высоких концентрациях алкил-4-гидроксибензоаты эффективно ингибируют рост этого микроорганизма.

О синтезе некоторых силиловых эфиров ацетиламинофена и метилсалицилата общей формулы $\text{ArOSiRR}^1\text{R}^2$ (ArOH – *n*-гидроксиацетанилид или метиловый эфир 2-ГБК; SiRR^1R^2 – триметилсилил, триэтилсилил, диметил-*трет*-бутилсилил, трифенилсилил, диметилвинилсилил) и их свойствах сообщается в [39]. Установлено, что эти соединения могут служить синтонами для получения ряда пролекарств.

Изучено разложение нескольких алкиловых эфиров ванилиновой кислоты, 3-этокси-4-ГБК и сиринговой кислоты под действием лигнин-разлагающего гриба *Polyporus dichrous*, показан вероятный механизм этого процесса. Обсуждается связь полученных результатов с деградацией лигнина [40].

Путем ацидолиза 4-ГБК с 6-гидрокси-2-нафтойной кислотой синтезирован жидкокристаллический полимер, известный как Vectra; изучен механизм его получения [41]. Показано, что кинетики модельных реакций и реальных реакций поликонденсации описываются кинетическим уравнением реакции второго порядка, при этом константы их скоростей сопоставимы.

Авторами [42] предложен усовершенствованный способ синтеза фенолсодержащего полиэфирного полимера: ГБК, эпоксид, полиол и дикарбоновую кислоту подвергают реакции поликонденсации с получением указанного полимера. Реакцию проводят в две стадии. Первая стадия включает образование аддукта (сложный эфир–спирт) между ГБК и эпоксидным соединением, при котором соотношение карбоксильных групп ГБК и оксиановых групп эпоксидного соединения составляет примерно 1 : 1, а вторая – проведение реакции полиэтерификации с указанным аддуктом.

Синтез циклоалкиловых эфиров ГБК путем взаимодействия циклоалкенов с ГБК в присутствии катализатора (трифторида бора и концентрированной серной кислоты) при температуре 40–125 °С описан в патенте [43]. 2,4- и 2,5-Дигидроксибензамиды были получены из соответствующих метиловых эфиров [44]. Авторы [45] синтезировали 4-О- β -D-глюкозиды гидроксибензойной и гидроксициннамминовой кис-

лот: протокатеховой, галловой, кофейной, феруловой и *n*-кумаровой кислот. С помощью капиллярной и газожидкостной хроматографии определили их содержание в ягодах и овощах.

В работе [46] изучен аэробный метаболизм 4-ГБК у домена *Archaea* через нестандартный путь, включающий внутримолекулярную миграцию. Авторы сообщают о галоархеальном штамме *Haloarcula* sp. D1, который вырос на 4-ГБК в качестве единственного источника углерода и энергии. Необычно, что этот штамм метаболизировал 4-ГБК через гентизиновую, а не через протокатеховую кислоту, гидрохинон или катехол. Гентизат был обнаружен в 4-ГБК-выращенных культурах, а активность гентизат 1,2-диоксигеназы индуцирована на 4-ГБК-выращенных клетках. Таким образом, подтверждается факт метаболизма 4-ГБК в клетках растений вышеуказанным путем.

Гидролиз сложных эфиров 4-ГБК (парабен) и их аэробное превращение в фенол устойчивым штаммом *Enterobacter cloacae* (ЕМ) исследованы в [47]. Этот штамм был выделен из коммерческой диетической минеральной добавки, стабилизированной смесью метил- и пропилпарабена, и способен гидролизовать приблизительно 500 мг (в 1 л) метил-, этил- или пропилпарабена менее чем за 3 ч в жидкой культуре, а супернатант обработанной ультразвуком культуры (после 30-кратного разбавления) был способен гидролизовать 1000 мг (в 1 л) метилпарабена в течение 15 мин. Авторы отмечают, что первым этапом разложения парабена был гидролиз сложноэфирной связи с образованием 4-ГБК с последующей стадией декарбосилирования с получением фенола в аэробных условиях, причем это превращение было стехиометрическим. Однако при более высоких концентрациях парабенов наблюдается ингибирование роста штамма ЕМ.

Проведены реакции присоединения бензойной кислоты к полициклоолефиновым углеводородам и получены сложные эфиры с высоким выходом. В частности, изучены реакции термического присоединения норборнена к бензойной кислоте с образованием бицикло[2.2.1]гептил-2-бензоата. При молярном соотношении норборнен/бензойная кислота = 2 : 1, температуре 100 °С и продолжительности реакции 6 ч выход норборнил-2-бензоата составлял 90 % [48]. При исследовании реакции присоединения бензойной кислоты (БК) к трициклододецену (ТД) и тетрациклододецену (ТЦДД) также определены оптимальные условия синтеза соответствующих

эфиров: молярное соотношение ТД/БК = 1 : 0.75, температура 120 °С, продолжительность 5 ч, выход эфира – 76.8 % [49]; молярное соотношение ТЦДД/БК = 1 : 1, температура 120 °С, продолжительность реакции 5 ч, выход эфира – 75.8 % [50].

Таким образом, представленный обзор научных работ свидетельствует об интересе к изучению ГБК и их сложных эфиров. Это позволяет сделать вывод о перспективности исследований по синтезу производных сложных эфиров ГБК и выявлению новых областей применения этого класса соединений. Результаты таких исследований создают предпосылки для дальнейшего расширения ассортимента производных ГБК, а также выявлению новых ценных свойств этих соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ulmanns Encyclopadie, 4 Aufl., Bd. 13, Weinheim, 1977. P. 163–168.
- 2 Elix J. A., Jones A. J., Lajide L., Coppins B. J., James P. W. Two new diphenyl ethers and a new depside from the lichen *Micarea prasina* Fr. // Austr. J. Chem. 1984. Vol. 37, No. 11. P. 2349–2364.
- 3 Ly H., Vo Thi Nga, Duong T., Nguyen K. P. A new depside and two new diphenyl ether compounds from the lichen *Ramalina farinacea* (L.) Ach. // Phytochem. Lett. 2015. Vol. 11. P. 146–150.
- 4 Stalikas C. D. Extraction, separation and detection methods for phenolic acids and flavonoids // J. Sep. Sci. 2007. Vol. 30, No. 18. P. 3268–3295.
- 5 Dinde R., Patil P., Gaikwad S. A novel method for the synthesis of *para*-hydroxybenzoic acid // International Journal for Research and Development in Technology. 2017. Vol. 8, No. 3, P. 179–182.
- 6 US Pat. US20160302412A1, 2016.
- 7 Luo J., Preciado S., Larrosa I. Overriding *ortho-para* selectivity via a traceless directing group relay strategy: The meta-selective arylation of phenols // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136, No. 11. P. 4109–4112.
- 8 Першин Г. Н., Гвоздева Е. И. Учебник фармакологии. М: Медгиз, 1961. 405 с.
- 9 Беликов В. Г. Учебное пособие по фармацевтической химии. М: Медицина, 1979. с. 174.
- 10 Armarego W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals. 7th Ed., Butterworth-Heinemann: Elsevier, 2013. P. 352.
- 11 Seidell A. Solubilities of Organic Compounds, 3d Ed., Vol. 2, New York: D. Van Nostrand Company, 1941. P. 592–593.
- 12 Yalkowsky S., He Yan, Jain P. Handbook of Aqueous Solubility Data, 2d Ed., Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2003. P. 478.
- 13 Тюкавкина Н. А. Биоорганическая химия. М: Дрофа, 2004. 544 с.
- 14 Juteau P., Côté V., Duckett M.-F., Beaudet R., Lépine F., Villemur R., Bisailon J.-G. *Cryptanaerobacter phenolicus* gen. nov., sp. nov., an anaerobe that transforms phenol into benzoate via 4-hydroxybenzoate // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2005. Vol. 55. P. 245–250.
- 15 Imachi H., Sekiguchi Y., Kamagata Y., Loy A., Qiu Y.-L., Hugenholtz P., Kimura N., Wagner M., Ohashi A., Harada H. Non-sulfate-reducing, syntrophic bacteria affiliated

- with *Desulfotomaculum* cluster I are widely distributed in methanogenic environments // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006., Vol. 72, No. 3. P. 2080–2091.
- 16 Ahn Y.-B., Chae J.-C., Zylstra G. J., Häggblom M. M. Degradation of phenol *via* phenylphosphate and carboxylation to 4-hydroxybenzoate by a newly isolated strain of the sulfate-reducing bacterium *Desulfobacterium anilini* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2009. Vol. 75, No. 13. P. 4248–4253.
 - 17 Kiyashev D. K., Shamshabanu N., Kiyashev M. D., Kamanova M. K., Ramazanova B. A., Shakiev S. S., Pichkhadze G. M. Composite medicine “Azisal” based on azithromycin and salicylic acid // *Eurasian Chem. Technol. J.* 2013. Vol. 15, No. 3. P. 251–257.
 - 18 Directory of Microbicides for the Protection of Materials. A Handbook. / Ed. by W. Paulus, Dordrecht: Springer, 2005. 787 p.
 - 19 Веролайнен Н. В., Егорова И. Ю. Сложные эфиры *n*-гидроксibenзойной кислоты // *Международ. журн. приклад. и фундам. исслед.* 2011. № 6. С. 67–67.
 - 20 Aljerf L., Beasley K., Smith B., Ganeshan N. Glass chromatography application: TLC separation of benzoic esters in pharmaceutical products // *International Journal of Biochemistry Advances.* 2017. Vol. 1, No. 1. P. 1–8.
 - 21 РФ Пат. RU2675496C1, 2018.
 - 22 US Pat. US20060122420A1, 2007.
 - 23 Lijima T., Yamaguchi T. K_2CO_3 -catalyzed direct synthesis of salicylic acid from phenol and supercritical CO_2 // *Appl. Catal., A.* 2008. Vol. 345, No. 1. P. 12–17.
 - 24 Posner G. H., Canella K. A. Phenoxide-directed ortho lithiation // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107, No. 8. P. 2571–2573.
 - 25 Ohashi S., Sakaguchi S., Ishii Y. Carboxylation of anisole derivatives with CO and O_2 catalyzed by $Pd(OAc)_2$ and molybdoxovanadophosphates // *Chem. Commun.* 2005. P. 486–488.
 - 26 Суербаев Х. А., Ахметова Г. Б., Шалмагамбетов К. М. Карбоксилирование фенола калийэтилкарбонатом. Новый способ получения *n*-гидроксibenзойной кислоты // *Журнал общей химии.* 2005. Т. 75, № 9. С. 1573–1574.
 - 27 Komiyama M., Sugigura I., Hirai H. Selective synthesis using cyclodextrins as catalysts: Part 3. Improvements by immobilization of selective catalysts for the synthesis of 4-hydroxybenzoic acid [1] // *J. Mol. Catal.* 1986. Vol. 36, No. 3. P. 271–282.
 - 28 Байгузина А. Р., Тарисова Л. И., Хуснутдинов Р. И. Синтез гидроксibenзойных кислот и их эфиров взаимодействием фенолов с CCl_4 и спиртами в присутствии железосодержащих катализаторов // *Журнал общей химии.* 2018. Т. 88, № 2. С. 228–235.
 - 29 WIPO Pat. EP00436379, 1991.
 - 30 Cavill G. W., Gibson N. A. The esters of 4-hydroxybenzoic acid and related compounds. Ethers of 4-hydroxybenzoic acid and their *n*-alkyl esters // *Journal of the Society of Chemical Industry.* 1947. Vol. 66, No. 8. P. 272–274.
 - 31 US Pat. US3321509A, 1967.
 - 32 Zhu Xiang, Yu Linhua, Zhang Min, Xu Zhihong, Yao Zongli, Wu Qinglai, Du Xiaoying, Li Junkai. Design, synthesis and biological activity of hydroxybenzoic acid esters conjugates of phenazine-1-carboxylic acid // *Chem. Cent. J.* 2018. Vol. 12. Article No. 111.
 - 33 US Pat. US5260475A, 1993.
 - 34 Yazaki K., Fukui H., Nishikawa Y., Tabata M. Measurement of phenolic compounds and their effect on shikonin production in *Lithospermum* cultured cells // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry.* 1997. Vol. 61, No. 10. P. 1674–1678.
 - 35 Bourke J., Brereton C., Gordon S., Lavelle E., Scanlan E. The synthesis and biological evaluation of mycobacterial *p*-hydroxybenzoic acid derivatives (*p*-HBADs) // *Org. Biomol. Chem.* 2014. Vol. 12, No. 7. P. 1114–1123.
 - 36 Stadthagen G., Korduláková J., Griffin R., Constant P., Bottoová I., Barilone N., Gicquel B., Daffé M., Jackson M. *p*-Hydroxybenzoic acid synthesis in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 49, No. 9. P. 40699–40706.
 - 37 Chauhan M. B., Bhoi D. K., Machhar M. T., Solanki D. K., Solanki Dhaval. Synthesis, characterization and mesomorphic properties of azoesters mesogens: 4-*n*-alkoxy benzoic acid 4-[3-(benzylidene-amino)-phenylazo]-phenyl ester // *Der Pharma Chemica.* 2010. Vol. 2, No. 4. P. 30–37.
 - 38 Murrell W., Vincent G. The esters of 4-hydroxybenzoic acid and related compounds. The bacteriostatic action of *n*-alkyl-4-hydroxybenzoates // *Journal of the Society of Chemical Industry.* 1950. Vol. 69, No. 4. P. 37–42.
 - 39 Assadi M. G., Golipour N. Synthesis and characterization of methylsalicylate and acetaminophen silyl ether candidates for prodrugs // *Main Group Chemistry.* 2006. Vol. 5, No. 3. P. 179–190.
 - 40 Kent-Kirk T., Lorenz L. F. Oxygenation of 4-alkoxyl groups in alkoxybenzoic acids by *Polyporus dichrous* // *Appl. Microbiol.* 1974. Vol. 27, No. 2. P. 360–367.
 - 41 Padias A.-B., Hall H. K. Mechanism studies of LCP synthesis // *Polymers.* 2011. Vol. 3. P. 833–845.
 - 42 US Pat. US4331782A, 1982.
 - 43 US Pat. US2551928A, 1947.
 - 44 Jardijević-Mladar Takač M., Vikić Topić D. FT-IR and NMR spectroscopic studies of salicylic acid derivatives. I. Comparison of 2-hydroxy- and 2,4- and 2,5-dihydroxy derivatives // *Acta Pharmaceutica.* 2004. Vol. 54, No. 3. P. 177–191.
 - 45 Schuster B., Winter M., Herrmann K. 4-*O*- β -D-Glucosides of hydroxybenzoic and hydroxycinnamic acids – their synthesis and determination in berry fruit and vegetable // *Zeitschrift für Naturforschung C.* 1986. Vol. 41c, No. 5–6. P. 511–520.
 - 46 Fairley D., Boyd D., Sharma N., Allen C., Morgan P., Larkin M. Aerobic metabolism of 4-hydroxybenzoic acid in *Archaea* via an unusual pathway involving an intramolecular migration (NIH Shift) // *Appl. Environ. Microbiol.* 2002. Vol. 68, No. 12. P. 6246–6255.
 - 47 Valkova N., Lépine F., Valeanu L., Dupont M., Labrie L., Bisaillon J. G., Beaudet R., Shareck F., Villemur R. Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. Vol. 67, No. 6. P. 2404–2409.
 - 48 Мамедов М. К., Сафарова И. Р., Исмаилова Д. Г. Синтез эфира норборнил-2-бензоата // *Тез. докл. Республиканской научно-практической конференции, посвященной 100-летию юбилею акад. Ш. Мехтиева, Баку, 2014.* С. 35.
 - 49 Мамедов М. К., Сафарова И. Р., Исмаилова Д. Г., Юсифли В. С. Синтез трицикло [5.2.1.0^{2,6}]-дец-3-ен-8-ил бензоата // *Химические проблемы (Kimya Problemleri).* 2015. № 3. С. 272–277.
 - 50 Мамедов М. К., Юсифли В. С., Исмаилова Д. Г., Сафарова И. Р., Гурбанова Х. Г. Синтез тетрациклододецил-3-бензоата // *Химические проблемы (Kimya Problemleri).* 2016. № 3. С. 329–333.