



Озонолітичний синтез 2-гідроксибензилового спирту для виробництва гастродину

А. Г. Галстян^{ID}*A,C,D,F, А. С. Гасанова^{B,C,E}, Г. В. Тарасенко^{ID}D,E

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

2-Гідроксибензиловий спирт – важливий активний фармацевтичний інгредієнт для виробництва багатьох лікарських засобів, як-от гастродину, що має широкий спектр сприятливих впливів під час лікування хворих на епілепсію, хворобу Альцгеймера, Паркінсона, афективні розлади, церебральну ішемію, пацієнтів із когнітивними порушеннями. Відомо, що 2- і 4-гідроксибензиловий спирти та суміші цих сполук отримують взаємодією фенолу з формальдегідом за наявності основних каталізаторів. Через високу реакційну здатність із формальдегідом, виділення чистих сполук із реакційних сумішей, отриманих під час взаємодії фенолу з формальдегідом, є складною проблемою. Виділення 2-гідроксибензилового спирту в чистому вигляді з реакційних сумішей можливе тільки шляхом процесів, які не можливі в промислових масштабах, супроводжується низькими виходами цільового продукту.

Розв'язати ці проблеми можна за допомогою процесу прямого окиснення відповідного 2-гідрокситолуолу озоном у рідкій фазі, оскільки вже відомі методи селективного озонування метилбензолів до відповідних оксигенопохідних. Тому актуальним є розроблення нового низькотемпературного синтезу 2-гідроксибензилового спирту за допомогою озону.

Мета роботи – вивчити реакцію окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту, каталітичних домішок сполук перехідних металів і мінеральних кислот для розроблення нового методу синтезу 2-гідроксибензилового спирту.

Матеріали та методи. Для дослідів використали оцтовий ангідрид кваліфікації «ч. д. а.», льодяну оцтову кислоту кваліфікації «х. ч.», яку перед застосуванням очищали перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію, 2-гідрокситолуол кваліфікації «х. ч.», манган (II) ацетат кваліфікації «ч.», сульфатну та фосфорну кислоти кваліфікації «х. ч.».

Для визначення концентрації озону в газовій фазі застосували спектрофотометричний метод, що ґрунтується на вимірюванні оптичної густини газового потоку в УФ-області. Для цього застосували спектрофотометр СФ-46 ЛОМО, в камеру вимірювання якого встановили проточну кювету з кварцовими вікнами. Матеріал кювети – тефлон. Безперервний контроль поточної концентрації озону з записом результатів аналізів як кінетичної кривої здійснили під час проходження озоновмісного газу через кювету при певній довжині хвилі монохроматичного джерела світла.

Результати. Вивчили реакцію окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту – оцтового ангідриду. Показано, що за наявності сульфатної кислоти вдається здійснити пряме озонування 2-гідрокситолуолу до 2-гідроксибензилового спирту, який утворюється як 2-ацетоксибензилацетат із виходом 13,0 %. Основними продуктами реакції в цих умовах є аліфатичні сполуки, що утворюються після руйнування ароматичного кільця. Селективність окиснення за спиртом суттєво підвищується при додаванні до системи каталізатора – манган (II) ацетату. За його наявності утворюється каталітична система $\text{Ac}_2\text{O} - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{Mn(III)}$, що запобігає озонолізу та спрямовує окиснення передусім за метильною групою субстрату з утворенням 2-ацетоксибензилацетату з виходом 63,2 %.

Висновки. Розроблено екологічно чистий, низькотемпературний метод синтезу 2-гідроксибензилового спирту шляхом ведення процесу окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту – оцтового ангідриду за наявності сульфатної кислоти та манган (II) ацетату.

Ключові слова: озон, каталізатор, 2-гідрокситолуол, 2-гідроксибензиловий спирт, окиснення, манган (II) ацетат, сульфатна кислота.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 12–17

Ozonolytic synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol for the production of gastrodin

A. H. Halstian, A. S. Hasanova, H. V. Tarasenko

2-Hydroxybenzyl alcohol is an important active pharmaceutical ingredient for the production of many drugs, in particular gastrodin, which has a wide range of beneficial effects on epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, affective disorders, cerebral ischemia, cognitive disorders.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/272608>

UDC 615.31:547.568.1].057

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.272608](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.272608)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 12–17

Key words: ozone, catalyst, 2-hydroxytoluene, 2-hydroxybenzyl alcohol, oxidation, manganese (II) acetate, sulfuric acid.

*E-mail: aggaalst@gmail.com

Received: 19.12.2022 // Revised: 10.01.2023 // Accepted: 23.01.2023

It is known that 2- and 4-hydroxybenzyl alcohols and mixtures of both compounds are obtained by the interaction of phenol with formaldehyde in the presence of basic catalysts. Due to its high reactivity with formaldehyde, the isolation of pure compounds from the reaction mixtures obtained during the interaction of phenol with formaldehyde is a big problem. Isolation of 2-hydroxybenzyl alcohol in pure form from reaction mixtures is possible only using processes that cannot be carried out on an industrial scale and is accompanied by low yields of the target product. It is possible to get rid of these problems by means of the process of direct oxidation of the 2-hydroxytoluene with ozone in the liquid phase since methods of selective ozonation of methylbenzene to the oxygen derivatives are already known. Therefore, the development of a new low-temperature synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol using ozone is an urgent task.

The aim of the work is to study the reaction of the oxidation of 2-hydroxytoluene by ozone in a solution of a stop reagent and catalytic impurities of compounds of transition metals and mineral acids for the development of a new method of synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol.

Materials and methods. For the experiments, acetic anhydride of p. a. qualification was used; glacial acetic acid of puriss. qualification, which before use was purified by distillation under vacuum in the presence of potassium permanganate, 2-hydroxytoluene of puriss. Qualification, manganese (II) acetate of pur. Qualification, sulfuric and phosphoric acids of puriss. qualification.

To determine the concentration of ozone in the gas phase, a spectrophotometric method was used, based on the measurement of the optical density of the gas flow in the UV region. For this purpose, a spectrophotometer SF-46 LOMO was used, in the measuring chamber of which a flow cuvette with quartz windows was installed. The material of the cuvette was Teflon. Continuous monitoring of the current concentration of ozone, with the recording of the analysis results in the form of a kinetic curve, was carried out when ozone-containing gas passed through the cuvette at a certain wavelength of a monochromatic light source.

Results. The reaction of oxidation of 2-hydroxytoluene by ozone in a solution of the stop reagent – acetic anhydride was studied. It was shown that in the presence of sulfuric acid, it was possible to carry out direct ozonation of 2-hydroxytoluene to 2-hydroxybenzyl alcohol, which was formed in the kind of 2-acetoxybenzyl acetate with a yield of 13.0 %. The main products of the reaction under these conditions are aliphatic compounds, which are formed after the destruction of the aromatic ring. The selectivity of oxidation by alcohol was significantly increased when a catalyst – manganese (II) acetate – was added to the system. In its presence, a catalytic system $As_2O_3 - H_2SO_4 - Mn(III)$ was created, which prevents ozonolysis and directed oxidation mainly to the methyl group of the substrate with the formation of 2-acetoxybenzyl acetate with a yield of 63.2 %.

Conclusions. An environmentally friendly, low-temperature method for the synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol was developed by conducting the oxidation of 2-hydroxytoluene with ozone in a solution of the stop reagent – acetic anhydride in the presence of sulfuric acid and manganese (II) acetate.

Key words: ozone, catalyst, 2-hydroxytoluene, 2-hydroxybenzyl alcohol, oxidation, manganese (II) acetate, sulfuric acid.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 12–17

2-Гідроксибензиловий спирт – важливий активний фармацевтичний інгредієнт для виробництва багатьох лікарських засобів, як-от гастродину, що має широкий спектр сприятливих впливів під час лікування хворих на епілепсію, хворобу Альцгеймера, Паркінсона, афективні розлади, церебральну ішемію, пацієнтів із когнітивними порушеннями. Механізми дії передбачають модуляцію нейромедіаторів, антиоксидантну, протизапальну активності, пригнічення активації мікроглії, регуляцію мітохондріальних каскадів, регуляцію нейротрофінів тощо [1].

Відомо [2], що 2- та 4-гідроксибензиловий спирти та суміші цих сполук отримують взаємодією фенолу з формальдегідом за наявності основних каталізаторів. Труднощі викликає виділення чистих сполук із реакційних сумішей, що одержані під час взаємодії фенолу з формальдегідом. Через свою високу реакційну здатність гідроксибензилові спирти реагують з формальдегідом, що є в зоні реакції, з утворенням 2,6- та 2,4-дигідроксиметилфенолів і 2,4,6-тригідроксиметилфенолу, а з фенолом – з утворенням 2,2'-, 2,4'- та 4,4'-дигідроксидифенілметану. Тому їх виділення в чистому вигляді з реакційних сумішей не можливе в промислових масштабах, супроводжується низькими виходами цільового продукту.

Позбутися цих проблем можна шляхом прямого окиснення відповідного 2-гідрокситолуолу озоном у рідкій фазі, оскільки вже відомі методи селективного озонування метилбензолів до відповідних оксигенохідних [3–6]. Отже, актуальним є розроблення нового низько-

температурного синтезу 2-гідроксибензилового спирту за допомогою озону.

Мета роботи

Вивчити реакцію окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту, каталітичних домішок сполук перехідних металів і мінеральних кислот для розроблення нового методу синтезу 2-гідроксибензилового спирту.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідів використали оцтовий ангідрид кваліфікації «ч. д. а.», льодяну оцтову кислоту кваліфікації «х. ч.», яку перед застосуванням очищали перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію, 2-гідрокситолуол кваліфікації «х. ч.», манган (II) ацетат кваліфікації «ч.», сульфатну та фосфорну кислоти кваліфікації «х. ч.».

Для визначення концентрації озону в газовій фазі застосували спектрофотометричний метод, що ґрунтується на вимірюванні оптичної густини газового потоку в УФ-області. Для цього застосували спектрофотометр СФ-46 ЛОМО, в камеру вимірювання якого встановили проточну кювету з кварцовими вікнами. Матеріал кювети – тефлон. Безперервний контроль поточної концентрації озону з записом результатів аналізів як кінетичної кривої здійснили під час проходження озоновмісного газу через кювету при певній довжині хвилі монохроматичного джерела світла [7].

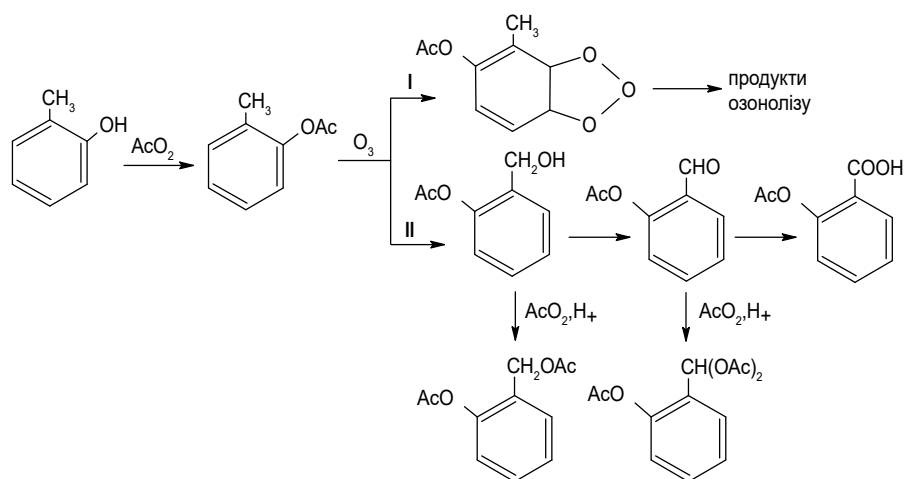


Рис. 1. Схема перетворення 2-гідрокситолуолу в реакції з озonom.

Кількісний вміст реакційної маси визначали методом газорідної хроматографії на хроматографі Цвет-500 із полум'яно-іонізаційним детектором на колонці 3 м, діаметром 4 мм, що заповнена носієм хроматон N-AW з нерухою фазою SE-30 у кількості 5 % від ваги носія за таких умов: температура випарника – 250 °С, температура термостату – 190 °С, швидкість газу-носія (азот) – 1,8 л·год⁻¹, водню – 1,8 л·год⁻¹, повітря – 18 л·год⁻¹. Як внутрішній стандарт використали 4-нітрохлорбензол.

Результати

Відомо [6], що реакція фенолів з озonom відбувається з високою швидкістю ($k = 10^2 \div 10^3$ л·(моль·с)⁻¹) за НО-групою субстрату з наступним руйнуванням бензольного кільця. Під час дослідів, що здійснили, як розчинник використали оцтовий ангідрид, який швидко ацилює 2-гідрокситолуол уже в процесі приготування розчину для окиснення. Надалі озон атакує 2-ацетокситолуол з переважним утворенням озонідів і продуктів окиснення за метильною групою: 2-ацетоксибензилацетату (7,8 %), 2-ацетоксибензилідендіацетату (3,4 %) та 2-ацетоксибензойної кислоти (9,2 %) (табл. 1). При додаванні до системи катализатора процесу ацилювання, а саме сульфатної кислоти, змінюється склад ароматичних продуктів: вихід ацильованого спирту збільшується до 13,0 %, а кислота в оксидаті не ідентифікується (табл. 1).

Грунтуючись на даних, що отримали, запропоновано схему озонолітичних перетворень 2-гідрокситолуолу, що наведена на рис. 1. Озон реагує за двома напрямками – за бензольним кільцем (I) і метильною групою (II) (рис. 1).

Основний напрям – озоноліз ароматичного кільця (I), а вихід 2-ацетоксибензилацетату становить 13,0 %.

Виявлене утворення продуктів окиснення 2-ацетокситолуолу озonom – 2-ацетоксибензилацетату та 2-ацетоксибензилідендіацетату – пояснюється перебігом швидкого ацилювання оцтовим ангідридом (стоп-реагентом) за наявності сульфатної кислоти 2-ацетоксибензильового

Таблиця 1. Продукти реакції озону з 2-ацетокситолуолом при 5 °С

[H ₂ SO ₄] _{до} , моль·л ⁻¹	Вихід продуктів окиснення, %			
	озоніди	2-ацетоксибензилацетат	2-ацетоксибензилідендіацетат	2-ацетоксибензойна кислота
–	78,6	7,8	3,4	9,2
1,2	78,0	13,0	7,5	–

[ArCH₃]_{до} = 0,4; [O₃]_{до} = 4,0·10⁻⁴ моль·л⁻¹; V_p = 0,01 л.

Таблиця 2. Константи швидкості реакції озону з ароматичними сполуками при 5 °С

Сполука	[O ₃] _{до} ·10 ⁴ , моль·л ⁻¹	[ArH] _{до} ·10 ² , моль·л ⁻¹	k _{эф} , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
Толуол	0,28 ± 0,57	7,7 ± 28,3	0,82 ± 0,08 [6]
2-Гідрокситолуол	0,35 ± 0,90	9,9 ± 31,9	(2,26 ± 0,02)·10 ³
2-Ацетокситолуол	0,28 ± 0,57	15,1 ± 35,9	0,59 ± 0,06
Бензильовий спирт	0,20 ± 0,75	5,8 ± 14,8	3,40 ± 0,30 [6]
Бензальдегід	0,20 ± 0,75	6,8 ± 10,8	2,30 ± 0,20 [6]
2-Гідроксибензильовий спирт	0,37 ± 0,57	1,1 ± 1,5	34,16 ± 3,51
2-Гідроксибензальдегід	0,37 ± 0,57	1,1 ± 1,5	71,50 ± 7,20
2-Ацетоксибензилацетат	0,37 ± 0,57	0,8 ± 0,9	0,24 ± 0,02
2-Ацетоксибензилідендіацетат	0,40 ± 0,57	0,5 ± 0,8	0,27 ± 0,02

спирту та 2-ацетоксибензальдегіду під час їх появи в розчині (рис. 1, напрям II). Утворені після ацилювання продукти доволі стійкі до дії озону, і це сприяє їх накопиченню в окисній системі (табл. 2).

Для збільшення виходу 2-гідроксибензильового спирту здійснили дослідження кінетики та механізму реакції окиснення 2-ацетокситолуолу озonom за наявності перехідних металів, зокрема ацетатів кобальту та мангану, що

Таблиця 3. Вплив природи перехідного металу на селективність окиснення 2-ацетокситолуолу озоном в оцтовому ангідриді за наявності сульфатної кислоти при 5 °С

Каталізатор	Вихід продуктів реакції, %	
	2-ацетоксибензилацетат	2-ацетоксибензилідендіацетат
Mn(OAc) ₂	63,2	14,0
Co(OAc) ₂	15,4	8,9
[ArCH ₃] ₀ = 0,4; [Me(OAc) ₂] ₀ = 0,18; [H ₂ SO ₄] ₀ = 1,2; [O ₃] ₀ = 4 · 10 ⁻⁴ моль·л ⁻¹		

Таблиця 4. Константи швидкості реакцій каталітичного циклу при окисненні 2-ацетокситолуолу за наявності сульфатної кислоти та манган (II) ацетату при 5 °С

Номер реакції	Реакція	k _{еф} , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	r ₀ , моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹
1	O ₃ + 2-ацетокситолуол	0,59 ± 0,06	9,5 · 10 ⁻⁵
2	Mn ²⁺ + O ₃	19,20 ± 0,19	1,4 · 10 ⁻³
3	Mn ³⁺ + 2-ацетокситолуол	(10,00 ± 1,00) · 10 ⁻³	7,2 · 10 ⁻⁴
[ArCH ₃] ₀ = 0,4; [Me(OAc) ₂] ₀ = 0,18; [H ₂ SO ₄] ₀ = 1,2; [O ₃] ₀ = 4 · 10 ⁻⁴ моль·л ⁻¹			

Таблиця 5. Вплив концентрації манган (II) ацетату на селективність окиснення 2-ацетокситолуолу озоном за метильною групою при 5 °С

[Mn(OAc) ₂] ₀ , моль·л ⁻¹	Продукти реакції, моль·л ⁻¹		Селективність окиснення за метильною групою, %
	2-ацетоксибензилацетат	2-ацетоксибензилідендіацетат	
0,04	0,125	0,021	36,5
0,08	0,175	0,039	53,5
0,14	0,213	0,048	65,2
0,18	0,253	0,056	77,2
0,20	0,258	0,053	77,8
Умови наведені в таблиці 4.			

ефективно проявили себе в озонолітичних перетвореннях метилбензолів [5–7]. Виявили, що активним каталітичним ефектом в умовах дослідів характеризується лише манган (II) ацетат. За його наявності сумарна селективність окиснення 2-ацетокситолуолу озоном за метильною групою зростає до 77,2 %, а вихід ацильованого спирту досягає 63,2 % (табл. 3).

За даними, що наведені в таблиці 3, кобальт (II) ацетат не має каталітичної активності в реакції окиснення 2-ацетокситолуолу озоном в оцтовому ангідриді за наявності сульфатної кислоти. Це доволі несподівано, оскільки Со (II) характеризується вищим редокс-потенціалом, ніж Mn (II). Для з'ясування цього здійснили дослідження, в результаті яких встановили такі факти:

1. При озонуванні Со (III) за наявності сульфатної кислоти колір розчину залишається рожевим, що характерно для розчину двовалентного кобальту;

2. У системі As₂O – H₂SO₄ – O₃ Со(II) 2-ацетокситолуол окиснюється дуже повільно;

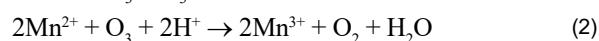
3. В оцтовому ангідриді без сульфатної кислоти Со (II) швидко окиснюється до Со (III), який доволі повільно реагує з оцтовим ангідридом (за нашими даними, при 20 °С k_{(Co(III)+Ac₂O)} = 2,1 · 10⁻³ л·(моль·с)⁻¹), в результаті чого і після 10 хв витримки розчину (без подачі озону) концентрація Со (III) у розчині майже не змінюється;

4. Введення у систему Со (III) – As₂O сульфатної кислоти (1,2 моль·л⁻¹) призводить до швидкого (протягом 1 хв) відновлення Со (III) до Со (II). Доданий до системи одночасно з сульфатною кислотою 2-ацетокситолуол протягом контрольованого часу майже не витрачається.

Обговорення

Сукупність цих експериментальних даних – доволі переконливий доказ швидкого відновлення Со (III) у реакції з оцтовим ангідридом за наявності сульфатної кислоти. Кінетичні дослідження підтверджують цей висновок: константа швидкості Со (III) з оцтовим ангідридом при 278 К дорівнює 2,1 · 10⁻³ л·(моль·с)⁻¹, а за наявності сульфатної кислоти зростає на два порядки – k = 0,1 л·(моль·с)⁻¹. При цьому швидкість реакції витрачання Со (III) – r = 7,2 · 10⁻⁴ моль·(л·с)⁻¹, а за реакцією з оцтовим ангідридом – r = 0,18 моль·(л·с)⁻¹. Отже, Со (III) у системі, що дослідили, втрачає свою каталітичну здатність внаслідок високої швидкості відновлення за реакцією з оцтовим ангідридом за наявності сульфатної кислоти.

Манган (II) ацетат за цих умов зберігає каталітичну активність і забезпечує селективне окиснення 2-ацетокситолуолу. За наявності манган (II) ацетату озон атакує не молекулу субстрату, а передусім частинки каталізатора, переводячи їх в активну форму Mn (III) (2), що, своєю чергою, відновлюються за реакцією з 2-ацетокситолуолом, ініціюючи процес окиснення за метильною групою (3):



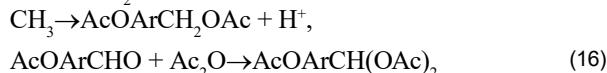
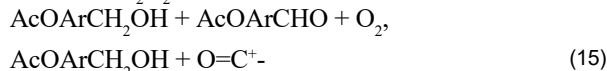
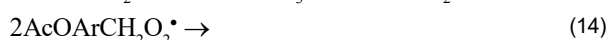
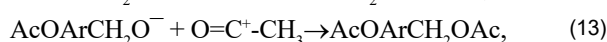
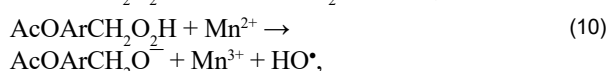
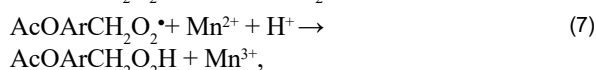
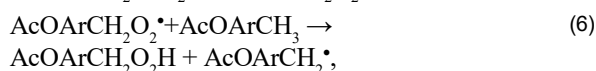
Аналіз експериментальних даних, що одержали, дає змогу припустити: селективне окиснення 2-ацетокситолуолу за метильною групою залежить від співвідношення швидкостей реакцій (1), (2) та (3). За даними, що наведені в таблиці 4, константа швидкості озонолізу 2-ацетокситолуолу (1) значно перевищує константу швидкості його окиснення Mn (III) (3). Отже, за наявності манган (II) ацетату окиснення 2-ацетокситолуолу без руйнування ароматичної системи можливе лише при зрівнянних концентраціях солі металу та субстрату, коли швидкість реакції селективного окиснення (3) перевищує швидкість реакції озонолізу (табл. 4). Це спостерігали на практиці (табл. 3).

За даними, що наведені в таблиці 5, зі збільшенням концентрації каталізатора вихід 2-ацетоксибензилацетату зростає і досягає максимуму при концентрації манган (II) ацетату 0,18 моль·л⁻¹. Її збільшення надалі не впливає на швидкість і селективність окиснення. Імовірно, це є кінетичним підтвердженням утворення 2-ацетоксибен-

зильного радикалу через проміжний координаційний комплекс [8], що утворюється при взаємодії іона металу з субстратом:



Згідно з експериментальними даними та відомостями фахової літератури [9,10], запропоновано таку схему каталітичного окиснення 2-ацетокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту:



В умовах каталізу манган (II) ацетатом озон витрачається передусім в реакції (2) з утворенням активної форми каталізатора Mn (III) (табл. 4), що ініціює окиснення 2-ацетокситолуолу за метильною групою з утворенням 2-ацетоксибензильних радикалів за реакцією (3). 2-Ацетоксипероксидні радикали, що утворюються в умовах окиснення за реакцією (5), далі можуть витрачатися за реакціями (6–8) (реакції продовження ланцюга) або рекомбінувати за реакціями (11–14) (обрив ланцюга) з утворенням продуктів реакції (15,16).

Як показали оцінні розрахунки, реакції (6–8) перебігають істотно повільніше, ніж реакція ініціювання (3) та реакція рекомбінації радикалів (11) або (14), тобто окиснення за метильною групою здійснюється, імовірно, за іонно-радикальним неланцюговим механізмом. Про неланцюговий механізм свідчать і такі факти: селективність окиснення за метильною групою досягає максимуму при зіставних концентраціях субстрату і каталізатора, витрата озону на 1 моль субстрату близька до теоретичного, припинення подачі озону в зону реакції призводить до відновлення Mn (III) до Mn (II).

Грунтуючись на експериментальних даних, розробили новий препаративний синтез 2-гідроксибензильного спирту. Він полягає у тому, що у колбу на 25 мл (мішалка працює) завантажують 14 мл оцтового ангідриду, 0,8 мл

(0,98 моль·л⁻¹) сульфатної кислоти і 1,1 г (0,73 моль·л⁻¹) 2-гідрокситолуолу. Після розчинення 2-гідрокситолуолу реакційну масу переносять у термостатований реактор, що являє собою скляну колонку ємністю 30 мл, забезпечену пористою перегородкою для диспергування озоноповітряної суміші. Після витримування протягом 0,3 години і позитивного аналізу на кінець ацилювання 2-гідрокситолуолу в реактор додають суміш, що складається з 6 мл оцтового ангідриду, 0,22 мл (0,4 моль·л⁻¹) сульфатної кислоти і 0,48 г (0,46 моль·л⁻¹) манган (II) ацетату. Після змішування розчинів реакційну масу термостатують при 5 °С і пропускають через неї озоноповітряну суміш зі швидкістю 30 л·ч⁻¹ з концентрацією озону 4,0·10⁻⁴ моль·л⁻¹. Після 0,8 год окиснення реакційну масу виливають на 100 мл льодяної води. Масло, що утворюється, екстрагують етером, екстрагент відганяють при атмосферному тиску, а сирий 2-ацетоксибензилацетат кип'ятять 1 год у суміші, що складається з 4 мл 35 % хлоридної кислоти і 2 мл етилового спирту. Після кип'ятіння реакційну масу виливають на лід, протягом 1 год випадає осад 2-гідроксибензильного спирту, який фільтрують і сушать. Отримують 0,74 г 2-гідроксибензильного спирту, вихід від теоретичного – 58,8 %; T_{пл} = 359–361 К.

Висновки

1. Вивчено кінетику та запропоновано механізм каталітичного окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту. Показано, що ефективна каталітична система для одержання 2-гідроксибензильного спирту – поєднання манган (II) ацетату та сульфатної кислоти. Типовий каталізатор озонолітичних перетворень метилбензолів до карбонових кислот – кобальт (II) ацетат – за цих умов не має каталітичної активності внаслідок високої швидкості відновлення за реакцією з оцтовим ангідридом за наявності сульфатної кислоти.

2. У результаті досліджень розроблено озонолітичний синтез і запропоновано препаративний спосіб одержання 2-гідроксибензильного спирту, що відрізняється низькими температурами, атмосферним тиском та екологічною чистотою. Наведені дані можуть бути підґрунтям для створення сучасних озонних технологій синтезу ароматичних спиртів та альдегідів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля «Розробка каталітичних систем, енерго- та ресурсозберігаючих технологій органічного синтезу, нафтопереробки та спалювання паливних газів», держреєстрація № 0117U000563.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflicts of interest to declare.

Відомості про авторів:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: [0000-0001-5167-2454](https://orcid.org/0000-0001-5167-2454)

Гасанова А. С., студентка каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.
Тарасенко Г. В., канд. тех. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-0995-7322](https://orcid.org/0000-0002-0995-7322)

Information about authors:

Halstian A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Hasanova A. S., Student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Tarasenko H. V., PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Список літератури

- [1] A Review on Central Nervous System Effects of Gastrodin / Y. Liu, J. Gao, M. Peng et al. *Frontiers in pharmacology*. 2018. Vol. 9. P. 24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00024>
- [2] Pat. US4192959A. Process for the preparation of pure 2-hydroxybenzyl alcohol, pure 4-hydroxybenzyl alcohol or a mixture of both hydroxybenzyl alcohols / K. Bauer, A. Krempel, R. Molleken, K. Wedemeyer, H. Fiege. № 2729075; заявл. 14.06.78; опубл. 11.03.80.
- [3] Каталитическое окисление 3-нитротолуола озоном в среде уксусного ангидрида / Э. В. Потепенко, Г. А. Галстян, А. Г. Галстян, Л. П. Шпак. *Вісник Східноукраїнського державного університету*. 1999. Т. 20, № 4. С. 81-84.
- [4] P-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. Pan, S. Li, M. Shu et al. *ScienceAsia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3. P. 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Hwang K. C., Sagadevan A., Kundu P. The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chemistry*. 2019. Vol. 21, Iss. 22. P. 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/C9GC02095K>
- [6] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Разумовский С. Д. Озон и его реакции с ароматическими соединениями в жидкой фазе. Луганск : Издательство ВНУ, 2004. 272 с.
- [7] Галстян А. Г., Бушуєв А. С., Василенко Є. Ю. Озонування 4-амінотолуолу як новий метод синтезу 4-амінобензальдегіду – напівпродукту для одержання протитуберкульозних засобів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 1. С. 13-19. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Pidcock A. Principles and Applications of Homogeneous Catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1981. Vol. 208, Iss. 2. P. C49-C50. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)82693-5](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)82693-5)
- [9] Pryor W. A., Gleicher G. J., Church D. F. Relative Reactivities of Alkylbenzenes and Related Compounds toward Ozone. The Mechanism of Ozonation at Benzylic Positions. *Journal of Organic Chemistry*. 1984. Vol. 49, Iss. 14. P. 2574-2578. <https://doi.org/10.1021/jo00188a012>
- [10] The kinetics and reaction mechanism with alkylbenzenes in liquid phase / G. A. Galstyan, E. V. Potapenko, I. M. Pluzhnik et al. *Regional Conference on Ozone Generation and Application to Water and Waster Treatment*. 1998. P. 667-694.

References

- [1] Liu, Y., Gao, J., Peng, M., Meng, H., Ma, H., Cai, P., Xu, Y., Zhao, Q., & Si, G. (2018). A Review on Central Nervous System Effects of Gastrodin. *Frontiers in pharmacology*, 9, 24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00024>
- [2] Bauer, K., Krempel, A., Molleken, R., Wedemeyer, K., & Fiege, H. (1980). *Process for the preparation of pure 2-hydroxybenzyl alcohol, pure 4-hydroxybenzyl alcohol or a mixture of both hydroxybenzyl alcohols (U.S. Patent No. 4,192,959)*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [3] Potapenko, E. V., Galstyan, G. A., Galstyan, A. G., & Shpak, L. P. (1999). Каталитическое окисление 3-нитротолуола озоном в среде уксусного ангидрида [Catalytic oxidation of 3-nitrotoluene with ozone in acetic anhydride]. *Вісник Східноукраїнського державного університету*, 20(4), 81-84. [in Russian].
- [4] Pan, H., Li, S., Shu, M., Ye, Y., Cui, Q., & Zhao, Z. (2018). P-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone. *ScienceAsia*, 44(3), 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Hwang, K. C., Sagadevan, A., & Kundu, P. (2019). The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chemistry*, 21(22), 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/C9GC02095K>

- [6] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Razumovskiy, S. D. (2004). *Ozon i ego reaksii s aromaticheskimi soedineniyami v zhidkoy faze* [Ozone and its reactions with aromatic compounds in the liquid phase]. Lugansk: VUNU. [in Russian].
- [7] Halstian, A. H., Bushuiev, A. S., & Vasylenko, Ye. Yu. (2022). Ozonuvannya 4-aminotoluolu yak novyi metod syntezy 4-aminobenzaldehydu – napivproduktu dlia oderzhannia protytuberkuloznykh zasobiv [Ozonation of 4-aminotoluene as a new method of synthesis of 4-aminobenzaldehyde – an intermediate for the production of anti-tuberculosis drugs]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15, 1(38), 13-19. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Pidcock, A. (1981). Principles and Applications of Homogeneous Catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 208(2), C49-C50. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)82693-5](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)82693-5)
- [9] Pryor, W. A., Gleicher, G. J., & Church, D. F. (1984). Relative Reactivities of Alkylbenzenes and Related Compounds toward Ozone. The Mechanism of Ozonation at Benzylic Positions. *Journal of Organic Chemistry*, 49(14), 2574-2578. <https://doi.org/10.1021/jo00188a012>
- [10] Galstyan, G. A., Potapenko, E. V., Pluzhnik, I. M., Romanenko, A. G., & Galstyan, A. G. (1998). The kinetics and reaction mechanism with alkylbenzenes in liquid phase. *Regional Conference on Ozone Generation and Application to Water and Waster Treatment* (pp. 667-694).