Озонування 4-амінотолуолу як новий метод синтезу 4-амінобензальдегіду – напівпродукту для одержання протитуберкульозних засобів

А. Г. Галстян*[1,A,C,D,F], А. С. Бушуєв[2,B,C,E], Є. Ю. Василенко[1,D,E]

[1]Київський національний університет технологій та дизайну, Україна, [2]ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

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

Солютизон – оригінальний протитуберкульозний препарат, ефективний при стійкості мікобактерій до інших протитуберкульозних засобів, який одержують взаємодією тіосемікарбазону, 4-амінобензальдегіду й оксиметиленсульфонату натрію. 4-Амінобензальдегід синтезують шляхом окиснювально-відновного перетворення 4-нітротолуолу за наявності натрій полісульфіду. Реакцію проводять у спирті, що кипить, а 4-амінобензальдегід відділяють після перегонки з парою з виходом 40–50 %. Нині цей метод втрачає промислову значущість, оскільки має низку недоліків: низький вихід продукту, висока температура реакції (80–120 °С), утворення сірковмісних стічних вод. Тому актуальним завданням є розроблення низькотемпературних, екологічно чистих методів одержання 4-амінобензальдегіду.

Мета роботи – вивчити кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом для створення нового низькотемпературного, екологічно чистого методу синтезу 4-амінобензальдегіду.

Матеріали та методи. Для дослідів застосовували оцтовий ангідрид фірми «Sigma» кваліфікації «х. ч.». 4-Амінотолуол фірми «Сінбіас» – кваліфікації «х. ч.»; використали хроматографічно чисті 4-ацетамідотолуол та його похідні. Ацетати та броміди металів – кваліфікації «х. ч.»; калій бромід кваліфікації «фармакопейний» використовували без додаткового очищення. Безперервний контроль поточної концентрації озону та запис результатів як кінетичної кривої здійснили під час проходження озоновмісного газу через кювету спектрофотометра «СФ-46 ЛОМО» за певної довжини хвилі монохроматичного джерела світла. Результати аналізу фіксували, застосовуючи потенціометр КСП-4, що включений у схему відліку оптичної щільності спектрофотометра. Цей прилад здійснював автоматичну компенсацію фототоку із записом його величини. Шкала потенціометра відградуйована в одиницях оптичної густини, а перерахунок в абсолютну концентрацію озону в газовій суміші здійснили за рівнянням Ламберта–Бера, використавши коефіцієнти молярної екстинкції. Відносна похибка аналізу – 5–7 %. При довжині оптичного ходу кювети 10 ÷100 мм чутливість спектрофотометра становила ~10^{-7} моль·л$^{-1}$ озону.

Результати. Вивчили кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом. Показано, що розроблена каталітична система Mn(II)-KBr-H_2SO_4-Ac_2O суттєво підвищує глибину, швидкість і селективність окиснення 4-амінотолуолу, й основний продукт реакції – 4-амінобензальдегід у вигляді відповідного бензилідендіацетату з виходом 69,5 %. Активна частка, що відповідає за включення субстрату до окиснення за метильною групою за наявності манган (II) ацетату і калій броміду, – манґанбромідний іон-радикал (Mn(II)Br˙), який є активнішим, ніж Mn (III), і тому швидше ініціює окиснення за метильною групою.

Висновки. Розробили каталітичні системи, що дають змогу спрямовувати окиснення озоном переважно за метильною групою 4-амінотолуолу та зупиняти реакцію на різних глибинах окиснення. Виявили, що манган (II) ацетат, який має відносно низький редокс-потенціал, у системі Ac_2O-$ArCH_3$-H_2SO_4-O_3 при температурі 20 °С характеризується високою субстратною селективністю в реакціях утворення 4-амінобензилового спирту. Манган (II) ацетат за наявності калій броміду утворює манґанбромідний комплекс із підвищеною каталітичною активністю, який за тих же умов сприяє переважному одержанню 4-амінобензальдегіду.

Ключові слова: озонування, 4-амінотолуол, 4-ацетамідотолуол, 4-амінобензальдегід, каталізатор, кінетика, окиснення.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 13–18

Ozonation of 4-aminotoluene as a new method of synthesis of 4-aminobenzaldehyde – an intermediate for the production of anti-tuberculosis drugs

A. H. Halstian, A. S. Bushuiev, Ye. Yu. Vasylenko

Solutizon is an original anti-TB drug that is effective in resisting mycobacteria to other anti-TB drugs, which is obtained by the interaction of thiosemicarbazone 4-aminobenzaldehyde and sodium oxymethylene sulfonate. 4-Aminobenzaldehyde is synthesized by redox conversion of 4-nitrotoluene in the presence of sodium polysulfide. The reaction is carried out in boiling alcohol, and 4-aminobenzaldehyde is separated after

ARTICLE INFO

http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/249620

UDC 615.31:661.124:547.533-304.2
DOI: 10.14739/2409-2932.2022.1.249620

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 13–18

Key words: ozonation, aminotoluene, 4-acetamidotoluene, 4-aminobenzaldehyde, catalyst, kinetics, oxidation

***E-mail:** aggaalst@gmail.com

Received: 29.11.2021 // Revised: 29.12.2021 // Accepted: 12.01.2022

steam distillation with a yield of 40–50 %. However, today this method loses its practical, environmental and economic attractiveness, as it has significant disadvantages – low product yield, high reaction temperature (80–120 °C), the formation of sulfur-containing wastewater. Therefore, the development of low-temperature, environmentally friendly methods for obtaining 4-aminobenzaldehyde is an urgent task.

The aim of the work is to study the kinetic features and mechanism of the liquid-phase reaction of ozone with 4-aminotoluene to create a new low-temperature, environmentally friendly method for the synthesis of 4-aminobenzaldehyde.

Materials and methods. Sigma acetic anhydride of ch.p. qualification was used for the experiments. 4-Aminotoluene company "Sinbias" qualification "ch.p."; 4-Acetamidotoluene and its derivatives were used chromatographically pure. Acetates of metals of qualification "ch.p.", potassium bromide of qualification "pharmacopoeial" were used without additional purification. Continuous control of the current ozone concentration and recording the results in the form of a kinetic curve was carried out when passing ozone-containing gas through the container of the spectrophotometer "SF-46 LOMO" at a certain wavelength of a monochromatic light source. The results of the analysis were recorded using the KSP-4 potentiometer included in the spectrophotometer optical density reference circuit. This device automatically compensated the photocurrent by recording its value. The scale KSP-4 was calibrated in units of optical density, and the conversion into absolute ozone concentration was carried out according to the Lambert-Ber equation using molar extinction coefficients. Relative analysis error ≤5 %. At the optical stroke length of the container 10 ÷ 100 mm, the sensitivity of the device was ~10^{-7}mol·l^{-1} ozone.

Results. The kinetic features and mechanism of the liquid-phase reaction of ozone with 4-aminotoluene have been studied. It is shown that the developed catalytic system Mn(II)-KBr-H_2SO_4-Ac_2O significantly increases the depth, rate, and selectivity of oxidation of 4-aminotoluene and the main reaction product is 4-aminobenzaldehyde in the form of the corresponding benzylidenediacetate with a yield of 69.5 %. The active particle responsible for the inclusion of the substrate in the oxidation of the methyl group in the presence of manganese (II) acetate and potassium bromide is manganese bromide ion radical (Mn(II)Br˙), which is more active than Mn (III) and therefore more high-speed initiates oxidation by the methyl group.

Conclusions. Catalytic systems have been developed that allow the oxidation of ozone to be directed mainly to the methyl group of 4-aminotoluene and to stop the reaction at different oxidation depths. It was found that manganese (II) acetate, which has a relatively low redox potential, in the system Ac_2O-$ArCH_3$-H_2SO_4-O_3 at a temperature of 20 °C has a high substrate selectivity in the reactions of formation of 4-aminobenzyl alcohol. Manganese (II) acetate in the presence of potassium bromide forms a manganese bromide complex with increased catalytic activity, which under the same conditions contributes to the predominant production of 4-aminobenzaldehyde.

Key words: ozonation, aminotoluene, 4-acetamidotoluene, 4-aminobenzaldehyde, catalyst, kinetics, oxidation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 13–18

Озонирование 4-аминотолуола как новый метод синтеза 4-аминобензальдегида – полупродукта для получения противотуберкулёзных средств

А. Г. Галстян, А. С. Бушуев, Е. Ю. Василенко

Солютизон – оригинальный противотуберкулёзный препарат, эффективный при стойкости микобактерий к другим противотуберкулёзным средствам, получаемый взаимодействием тиосемикарбазона 4-аминобензальдегида и оксиметиленсульфоната натрия. 4-Аминобензальдегид синтезируют путём окислительно-восстановительного превращения 4-нитротолуола в присутствии полисульфида натрия. Реакцию проводят в кипящем спирте, а 4-аминобензальдегид отделяют после перегонки с паром с выходом 40–50 %. Сегодня этот метод теряет практическую, экологическую и экономическую значимость, поскольку имеет существенные недостатки: низкий выход продукта, высокая температура реакции (80–120 °C), образование серосодержащих сточных вод. Поэтому актуальной задачей является разработка низкотемпературных, экологически чистых методов получения 4-аминобензальдегида.

Цель работы – изучить кинетические особенности и механизм жидкофазной реакции озона с 4-аминотолуолом для создания нового низкотемпературного, экологически чистого метода синтеза 4-аминобензальдегида.

Материалы и методы. Для опытов применяли уксусный ангидрид фирмы «Sigma» квалификации «х. ч.» 4-аминотолуол фирмы «Синбиас» квалификации «х. ч.»; применяли хроматографически чистые 4-ацетамидотолуол и его производные. Ацетаты металлов квалификации «х. ч.»; калий бромид квалификации «фармакопейный» использовали без дополнительной очистки. Непрерывный контроль текущей концентрации озона и запись результатов в виде кинетической кривой производили при прохождении озоносодержащего газа через кювету спектрофотометра «СФ-46 ЛОМО» при определённой длине волны монохроматического источника света. Результаты анализа фиксировали с использованием потенциометра КСП-4, включённого в схему отсчёта оптической плотности спектрофотометра. Этот прибор осуществлял автоматическую компенсацию фототока с записью его величины. Шкала КСП-4 отградуирована в единицах оптической плотности, а перерасчёт в абсолютную концентрацию озона осуществлен по уравнению Ламберта–Бера с использованием коэффициентов молярной экстинкции. Относительная погрешность анализа – ≤5 %. При длине оптического хода кюветы 10 ÷ 100 мм чувствительность прибора составляла ~10^{-7}моль·$л^{-1}$ озона.

Результаты. Изучены кинетические особенности и механизм жидкофазной реакции озона с 4-аминотолуолом. Показано, что разработанная каталитическая система Mn(II)-KBr-H_2SO_4-Ac_2O существенно повышает глубину, скорость и селективность окисления 4-аминотолуола, и основной продукт реакции – 4-аминобензальдегид в виде соответствующего бензилидендиацетата с выходом 69,5 %. Активной частицей, которая отвечает за включение субстрата в окисление по метильной группе в присутствии манган (II) ацетата и калий бромида, является манганбромидный ион-радикал (Mn(II)Br•), который более активен, чем Mn (III), и поэтому с быстрее инициирует окисление по метильной группе.

Выводы. Разработаны каталитические системы, позволяющие направлять окисление озоном преимущественно по метильной группе 4-аминотолуола и останавливать реакцию на разных глубинах окисления. Установлено, что манган (II) ацетат, обладающий относительно низким редокс-потенциалом, в системе Ac_2O-$ArCH_3$-H_2SO_4-O_3 при температуре 20 °C обладает высокой субстратной селективностью в реакциях образования 4-аминобензилового спирта. Манган (II) ацетат в присутствии калия бромида образует манганбромидный комплекс с повышенной каталитической активностью, который при тех же условиях способствует преимущественному получению 4-аминобензальдегида.

Ключевые слова: озонирование, 4-аминотолуол, 4-ацетамидотолуол, 4-аминобензальдегид, катализатор, кинетика, окисление.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 13–18

Солютизон – оригінальний протитуберкульозний препарат, ефективний при стійкості мікобактерій до інших протитуберкульозних засобів [1]. Унаслідок розчинності у воді його використовують як аерозоль під час лікування туберкульозу верхніх дихальних шляхів, бронхів і легень. Його одержують взаємодією тіосемікарбазона 4-амінобензальдегіду й оксиметиленсульфонату натрію [1]. 4-Амінобензальдегід синтезують шляхом окиснювально-відновного перетворення 4-нітротолуолу за наявності натрій полісульфіду [2]. Реакцію проводять у спирті, що кипить, а 4-амінобензальдегід відділяють після перегонки з парою з виходом 40–50 %. Нині цей метод втрачає промислову значущість, оскільки має низку недоліків: низький вихід продукту, висока температура реакції (80–120 °С), утворення сірковмісних стічних вод.

Практика наукових досліджень показує, що одним із найперспективніших методів одержання є окиснювальні процеси метилбензенів із залученням озону – алотропної модифікації молекулярного кисню [3]. Описані озонолітичні методи окиснення метилбензенів у рідкій фазі характеризуються високою селективністю за метильною групою, м'якими умовами ведення реакції та спрощеним апаратурним оформленням процесів [4,5]. Проте їх здебільшого застосовують тільки для одержання бензойних кислот. Отримати за цих умов як цільові продукти ароматичні спирти й альдегіди, у тому числі 4-амінобензальдегід, неможливо внаслідок їхньої високої реакційної здатності в реакціях з озоном і наявності в бензеновому кільці NH_2-групи, коли первинна атака амінотолуолів озоном відбувається за неподіленою парою електронів атому нітрогену з утворенням надалі смолоподібних продуктів невстановленої будови та незначних кількостей нітротолуенів і толухінонів [6].

Тому актуальними є дослідження кінетичних особливостей рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом для створення нового низькотемпературного та екологічно чистого методу синтезу 4-амінобензальдегіду.

Мета роботи

Вивчити кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом для створення нового низькотемпературного, екологічно чистого методу синтезу 4-амінобензальдегіду.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідів застосовували оцтовий ангідрид фірми «Sigma» кваліфікації «х. ч.». 4-Амінотолуол фірми «Сінбіас» – кваліфікації «х. ч.»; застосовували хроматографічно чисті 4-ацетамідотолуол і його похідні. Ацетати та броміди металів – кваліфікації «х. ч.».

Для визначення концентрації озону в газовій фазі використали спектрофотометр «СФ-46 ЛОМО», у вимірювальну камеру якого помістили проточну кювету з кварцовими вікнами. Матеріал кювети – тефлон. Озоновмісний газ проходив через кювету при довжині хвилі 254–256 нм монохроматичного джерела світла. Результати аналізу фіксували на приладі КСП-4, отримували озонограми. Шкала потенціометра відградуйована в одиницях оптичної густини, а розрахунок концентрації озону в газовій суміші здійснили за рівнянням Ламберта–Бера, використавши коефіцієнти молярної екстинкції (*табл. 1*).

Таблиця 1. Коефіцієнти екстинкції при різній довжині хвилі монохроматичного джерела світла

Довжина хвилі монохроматичного джерела світла, нм	Коефіцієнт екстинкції, $см^2 \cdot моль^{-1}$	
	[7]	[8]
250	2990	2950
254	3025	3040
255	3025	3035
270	2080	2120
274	1570	1520
280	1120	1125

Відносна похибка аналізу – 5–7 %. При довжині оптичного ходу кювети від 0,01 м до 0,10 м чутливість спектрофотометра становила ~10^{-7} моль·$л^{-1}$ озону.

Кількісний, якісний склад реакційної маси аналізували методами ГРХ, ІЧ-спектроскопії (ІЧ-Фур'є спектрометр IRTracer-100). Аналіз здійснили на хроматографі ЛХМ-8МД (СРСР), використали колонку (3 м) діаметром 3,5 мм. Носій – «Інертон AW-DMCS», який обробили 10 % розчином луги, нерухома фаза – «Apiezon L» (10 % від маси носія), температура термостату – за програмою 100–240 °С за 15 хв; швидкості використаних газів: азот – 1,8 л·$год^{-1}$; водень – 1,8 л·$год^{-1}$; повітря – 18 л·$год^{-1}$. Для розрахунку використали метод внутрішнього стандарту, як стандарт – нітробензол.

Результати

Дослідним шляхом встановили, що при 20 °С озонування 4-амінотолуолу в середовищі оцтового ангідриду відбувається у двох напрямах: за подвійними зв'язками бензенового ядра з руйнуванням надалі до озонідів (70 %) (2), за метильною групою з утворенням відповідної бензойної кислоти (20 %) (1). Також ідентифікували 4-ацетамідобензилідендіацетат (9 %) та сліди 4-ацетамінобензилового спирту. Класична атака озоном за аміногрупою [6] в оцтовому ангідриді не відбувається, оскільки 4-амінотолуол швидко ацилюється до 4-ацетамідотолуолу ще до початку окиснення.

Зупинити озонування на стадії утворення відповідних спирту й альдегіду можна за наявності в окисній системі сульфатної кислоти. Продукти реакції в момент появи швидко взаємодіють із розчинником до 4-ацетамідобензилацетату (3 %) (3) і 4-ацетамідобензилідендіацетату (26 %) (4), що можуть накопичуватись у системі як кінцеві продукти, оскільки суттєво стійкіші до дії озону. Але й у цьому випадку вихід ароматичних продуктів не перевищує 29 %.

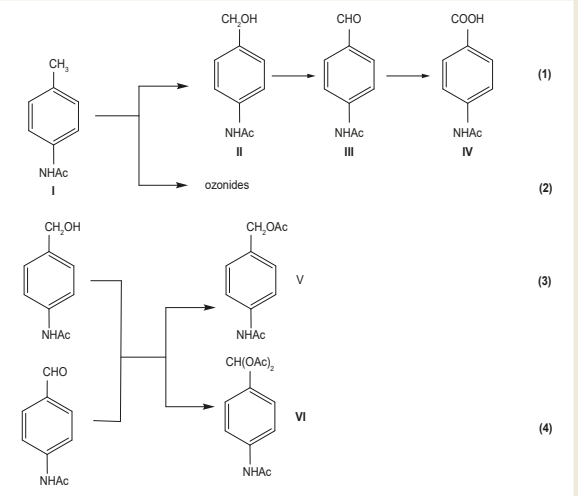

Схема.

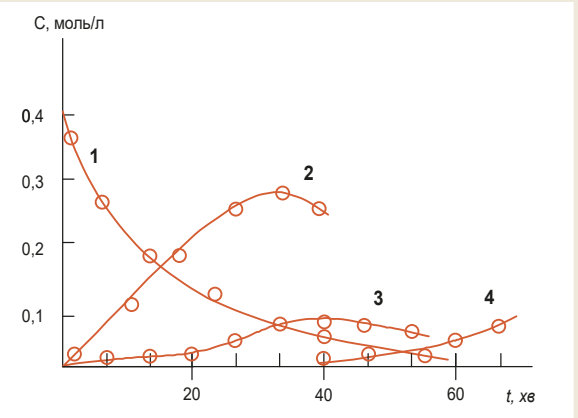

Рис. 1. Кінетика окиснення 4-ацетамідотолуолу в оцтовому ангідриді при 20 °С за наявності сульфатної кислоти та манґан (II) ацетату: 1 – субстрат; 2 – бензилацетат; 3 – бензилідендіацетат; 4 – відповідна бензойна кислота. $[ArCH_3]_o$ = 0,4; $[Mn(OAc)_2]_o$ = 0,08; $[H_2SO_4]_o$ = 1,0; $[O_3]_o$ = 4,0·10^{-4} моль·л$^{-1}$; V_p (об'єм реакційної маси) = 0,01 л.

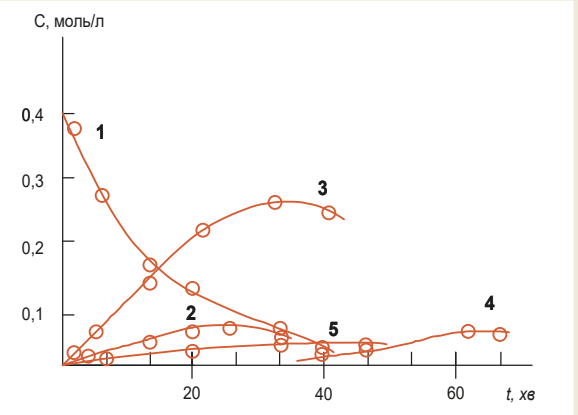

Рис. 2. Кінетика окиснення 4-ацетамідотолуолу в оцтовому ангідриді при 20 °С за наявності сульфатної кислоти та манґанбромідного каталізатора: 1 – субстрат; 2 – бензилацетат; 3 – бензилідендіацетат; 4 – бензойна кислота; 5 – бензилбромід. $[ArCH_3]_o$ = 0,4; [KBr] = 0,08; $[Mn(OAc)_2]_o$ = 0,08; $[H_2SO_4]_o$ = 1,0; $[O_3]_o$ = 4,0·10^{-4} моль·л$^{-1}$; V_p (об'єм реакційної маси) = 0,01 л.

Таблиця 2. Константи швидкості реакцій у системі озон – арен – оцтовий ангідрид – сульфатна кислота при 20 °С

Реагенти	$[O_3]_o \cdot 10^4$, моль·л$^{-1}$	$[ArH]_o \cdot 10^2$, моль·л$^{-1}$	$k_{еф}$, л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$
$ArCH_3 + O_3 \rightarrow$	0,28 ÷ 0,57	7,7 ÷ 28,3	0,85 ± 0,06
$ArCH_2OH + O_3 \rightarrow$	0,35 ÷ 0,90	9,7 ÷ 38,3	2,95 ± 0,24
$ArCHO + O_3 \rightarrow$	0,35 ÷ 0,90	9,3 ÷ 37,1	1,25 ± 0,10
$ArCH_2OAc + O_3 \rightarrow$	0,35 ÷ 0,90	9,9 ÷ 31,9	0,48 ± 0,04
$ArCH(OAc)_2 + O_3 \rightarrow$	0,28 ÷ 0,57	20,1 ÷ 38,9	0,36 ± 0,03
$ArCH_2OH + Ac_2O \rightarrow$	–	15,1 ÷ 35,9	450,00 ± 45
$ArCHO + Ac_2O \rightarrow$	–	15,1 ÷ 35,9	155,00 ± 15

Таблиця 3. Константи швидкості реакції $Mn^{2+}Br^{\cdot}$ з $ArCH_3$ та його оксигенвмісними похідними в оцтовому ангідриді при 20 °С. $[ArCH_3]_o$ = 0,40; $[Mn(OAc)_2]_o$ = 0,08; [KBr] = 0,08; $[H_2SO_4]_o$ = 1,0 моль·л$^{-1}$

$k_{(X+Mn^{2+}Br^{\cdot})}$, л·(моль·с)$^{-1}$		
$ArCH_3$	$ArCH_2OAc$	$ArCH(OAc)_2$
0,15 ± 0,01	0,09 ± 0,009	0,06 ± 0,005

Таблиця 4. Залежність селективності окиснення 4-ацетамідотолуолу за метильною групою від концентрації манган (II) ацетату при 303 К. $[ArCH_3]_0$ = 0,4; $[O_3]_0$ = 4,0·10^{-4}; $[H_2SO_4]_0$ = 0,8; $[KBr]_0$ = 0,08 моль·л$^{-1}$

$[Mn(OAc)_2]_0$, моль·л$^{-1}$	Вихід, %			Селективність окиснення за метильною групою, %
	$ArCH_2OAc$	$ArCH(OAc)_2$	$ArCH_2Br$	
0,02	5,5	38,0	5,0	48,5
0,04	8,8	50,5	5,0	64,4
0,06	12,4	61,0	5,3	78,7
0,08	15,2	69,5	5,3	90,0
0,10	15,2	68,4	5,5	89,1

Селективність озонування 4-ацетамідотолуолу за метильною групою збільшується введенням у систему Ac_2O-$ArCH_3$-H_2SO_4-O_3 каталізатора – манган (II) ацетату. За його наявності основними продуктами реакції стають відповідні ароматичні спирт і альдегід як ацетатні похідні (*рис. 1*).

У цих умовах переважає 4-ацетамідобензилацетат (65,5 %), вихід 4-ацетамідобензилідендіацетату – 20,0 % (*рис. 1*). Сумарна селективність окиснення за бічним ланцюгом становить 85,6 %. Відповідна бензойна кислота з'являється в системі тільки після повного окиснення субстрату (*рис. 1, кр. 4*).

Глибина озонування 4-ацетамідотолуолу до відповідного альдегіду збільшується в умовах каталізу реакції сумішшю солей перехідних металів і калій броміду. За наявності манганбромідного каталізатора, сульфатної кислоти і за температури 20 °С при конверсії субстрату 100 % вихід 4-ацетамідобензиліден-діацетату досягає 69,5 % (*рис. 2*). У реакційній масі також виявлені відповідні бензилацетат (15,2 %), бензилбромід (5,3 %) і слідові

кількості 4-ацетамідобензалдьдегіду, а при вичерпному окисненні субстрату в системі накопичується 4-ацетамідобензойна кислота (*рис. 2*). На відміну від каталізу манган (II) ацетатом, ацильовані спирт та альдегід у цих умовах накопичуються паралельно. Припинення подачі озону в зону реакції призводить до гальмування процесу окиснення, при цьому відбувається швидке відновлення каталізатора.

Обговорення

Константи швидкостей реакції озону з оксигенвмісними похідними субстрату суттєво вищі, ніж із вихідним субстратом (*табл. 2*), а отже стаціонарна концентрація спирту й альдегіду в розчині дуже низька. Втім їхнє ацилування істотно знижує реакційну здатність у реакції з озоном (*табл. 2*), що створює умови для утворення їх як ацетатних похідних, що легко гідролізуються.

Реакція, що визначає селективність окиснення метилбензолу за бічним ланцюгом, – взаємодія субстрату з активною формою каталізатора (1), у цьому випадку з манґанбромідним іон-радикалом [9]:

$$ArCH_3 + Mn^{2+}Br^{\bullet} \rightarrow ArCH_2^{\bullet} + Mn^{2+}Br^{-} + H^{+}. \quad (1)$$

В оцтовому ангідриді за наявності сульфатної кислоти значення константи швидкості взаємодії субстрату та його оксигенвмісних похідних з активною формою манґанбромідного іон-радикала знижується в ряду: $ArCH_3 > ArCH_2OAc > ArCH(OAc)_2$ (*табл. 3*). Оскільки константа швидкості реакції $ArCH(OAc)_2$ з $Mn^{2+}Br^{\bullet}$ у цьому ряду найменша, то в умовах каталізу манґан (II) ацетатом за наявності іонів брому він накопичується в системі як кінцевий продукт реакції.

Склад манґанбромідного каталізатора суттєво впливає на швидкість, селективність і глибину окиснення 4-ацетамідотолуолу. За даними, що наведені в *таблиці 4*, з ростом концентрації манґан (II) ацетату поступово підвищується швидкість окиснення субстрату й утворення продуктів реакції, зростає селективність окиснення за $ArCH(OAc)_2$. Максимальну швидкість і селективність спостерігають при вихідній концентрації манган (II) ацетату та калій броміду 0,08 моль·л$^{-1}$.

Отже, оптимальних умов окиснення 4-ацетамідотолуолу досягають за мольним співвідношенням компонентів каталітичної системи $[Mn(OAc)_2]_0/[KBr]_0 = 1/1$, наступне підвищення концентрації калій броміду майже не впливає на склад і селективність окиснення. Цей факт – кінетичне підтвердження переносу електрона з субстрату на іон металу з утворенням ароматичного катіон-радикала реакції (2–7) [10].

$$Mn^{2+} + Br^{-} \rightarrow Mn^{2+}Br^{-} \quad (2)$$

$$Mn^{2+}Br^{-} + O_3 \rightarrow Mn^{3+}Br^{-} \leftrightarrow Mn^{2+}Br^{\bullet} + HO^{\bullet} + O_2 \quad (3)$$

$$ArCH_3 + Mn^{2+}Br^{\bullet} \leftrightarrow [ArCH_3 \ldots Mn^{2+}Br^{\bullet}] \quad (4)$$

$$[ArCH_3 \ldots Mn^{2+}Br^{\bullet}] \leftrightarrow [ArCH_3^{+\bullet} \ldots Mn^{2+}Br^{-}] \quad (5)$$

$$[ArCH_3^{+\bullet} \ldots Mn^{2+}Br^{-}] \leftrightarrow ArCH_3^{+\bullet} + Mn^{2+}Br^{-} \quad (6)$$

$$ArCH_3^{+\bullet} \leftrightarrow ArCH_2^{\bullet} + H^{+} \quad (7)$$

$$ArCH_2^{\bullet} + O_2 \rightarrow ArCH_2O_2^{\bullet} \quad (8)$$

В умовах, коли $[O_2] >> [O_3] \approx 20$, бензольні радикали перетворюються передусім у пероксидні радикали (8). Як показали оцінні розрахунки, утворення 4-ацетамідобензилідендіацетату далі відбувається, ймовірно, за схемою реакцій (13–17). 4-Ацетамідобензилацетат у цих умовах накопичується завдяки реакціям (9–12) і далі може окиснюватись до бензильних радикалів (18,19) з їхнім перетворенням надалі за наведеними схемами.

$$2ArCH_2O_2^{\bullet} \rightarrow 2ArCH_2O^{\bullet} + O_2, \quad (9)$$

$$ArCH_2O^{\bullet} + Mn^{2+} \rightarrow ArCH_2O^{-} + Mn^{3+}, \quad (10)$$

$$ArCH_2O^{\bullet} + Mn^{2+}Br^{-} \rightarrow ArCH_2O^{-} + Mn^{2+}Br^{\bullet}, \quad (11)$$

$$ArCH_2O^{-} + CH_3{-}C^{+}{=}O \rightarrow ArCH_2OAc, \quad (12)$$

$$ArCH_2O_2^{\bullet} + Mn^{2+} + H^{+} \rightarrow ArCHO + Mn^{3+} + HO^{\bullet}, \quad (13)$$

$$ArCH_2O_2^{\bullet} + Mn^{2+}Br^{-} + H^{+} \rightarrow ArCHO + Mn^{2+}Br^{\bullet} + HO^{\bullet}, \quad (14)$$

$$2ArCH_2O_2^{\bullet} \rightarrow ArCH_2OH + ArCHO + O_2, \quad (15)$$

$$ArCH_2OH + Ac_2O \rightarrow ArCH_2OAc + AcOH, \quad (16)$$

$$ArCHO + Ac_2O \rightarrow ArCH(OAc)_2, \quad (17)$$

$$ArCH_2OAc + Mn^{3+} \rightarrow ArCH^{\bullet}OAc + Mn^{2+} + H+, \quad (18)$$

$$ArCH_2OAc + Mn^{2+}Br^{\bullet} \rightarrow ArCH^{\bullet}OAc + Mn^{2+}Br^{-} + H+. \quad (19)$$

За даними фахової літератури [11] й результатами оцінювальних розрахунків, чимало пероксидних радикалів витрачатимуться або за реакцією (14) з утворенням 4-ацетамінобензальдегіду, який далі перетворюється у відповідні бензилідендіацетат і бензойну кислоту, або в реакції з озоном з утворенням алкоксильних радикалів (9) [12]. Алкоксильні радикали, утворені в об'ємі розчинника, можуть реагувати з відновленою формою каталізатора (10,11) з утворенням аніону, який за наявності ацилій-катіону здатний перетворюватися в ацильований альдегід (12).

Висновки

1. Вивчили кінетичні особливості та механізм рідиннофазної реакції озону з 4-амінотолуолом. Показано, що введення в каталітичну систему Mn(II)-H_2SO_4-Ac_2O калій броміду суттєво підвищує глибину, швидкість і селективність окиснення субстрату, основним продуктом реакції є 4-ацетамідобензилідендіацетат із виходом 69,5 %, вихід ацильованого спирту становить 15,2 %.

2. З'ясували, що активною частинкою, яка відповідає за включення субстрату до окиснення за метильною групою за наявності манган (II) ацетату та калій броміду,

є манґанбромідний іон-радикал (Mn(II)Br•), активніший, ніж Mn (III), а тому він швидше ініціює окиснення за метильною групою.

3. За результатами здійснених досліджень розробили низькотемпературний, екологічно чистий метод синтезу 4-амінобензальдегіду.

4. Експериментальні результати можуть бути основою для розроблення препаративних і промислових методів одержання інших ароматичних альдегідів.

Фінансування
Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля «Розробка енерго- та ресурсозберігаючих технологій», ДН-08-17, № держреєстрації 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: 0000-0001-8475-8166
Бушуєв А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7811-9026
Василенко Є. Ю., студентка групи ББТ-20, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

Information about authors:
Halstian A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Bushuiev A. S., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.
Vasylenko Ye. Yu., Student of the group BBT-20, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Сведения об авторах:
Галстян А. Г., д-р хим. наук, профессор каф. промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина.
Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.
Василенко Е. Ю., студентка группы ББТ-20, Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина.

Список літератури

[1] Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. Москва : Медицина, 1971. 328 с.
[2] Синтезы органических препаратов / под ред. Б. А. Казанского. Москва : Изд-во иностранной литературы. Сб. 4. 1953. С. 30.
[3] Разумовський С. Д., Галстян Г. А., Тюпало М. Ф. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками. Луганськ : СУДУ, 2000. 318 с.
[4] p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. L. Pan, S. T. Li, M. J. Shu et al. *ScienceAsia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3. P. 212-217. https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212
[5] Ku Y., Ji Y. S., Chen H. W. (). Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water environment research.* 2008. Vol. 80, Iss. 1. P. 41-46. https://doi.org/10.2175/106143007x220905
[6] Spanggord R. J., Yao C. D., Mill T. Oxidation of aminodinitrotoluenes with ozone: Products and Pathways. *Environmental science & technology*. 2000. Vol. 34, Iss. 3. P. 497-504. https://doi.org/10.1021/ES990190H
[7] Мельников М. Я., Иванов В. Л. Экспериментальные методы химической кинетики. Фотохимия. Москва : МГУ, 2004. 125 с.
[8] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озоном. Луганск : ВНУ, 2009. 415 с.
[9] Вержичинская С. В., Зинченко В. В. Кобальт-бромидная аналитическая система в ходе реакции жидкофазного окисления алкилбензолов в уксусной кислоте. *Успехи в химии и химической технологии*. 2017. Т. 31, № 12. С. 48-50.
[10] Белецкая И. П. Махоньков Д. И. Окисление алкилароматических углеводородов солями переходных металлов. *Успехи химии*. 1981. Т. 50, № 6. С. 1007-1045. https://doi.org/10.1070/RC1981v050n06ABEH002649
[11] Цепное разложение озона в системе CH_3CHO-O_3-O_2 / В. Д. Комиссаров, И. Н. Комиссарова, Г. К. Фаррахова, Е. Т. Денисов. *Известия Академии наук СССР. Серия химическая.* 1979. Т. 28, № 6. С. 1126-1132. https://doi.org/10.1007/BF00947369
[12] Денисов Е. Т. Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций. Москва : Наука, 1971. 711 с.

References

[1] Rubtsov, M. V., & Baichikov, A. G. (1971). *Sinteticheskie khimiko-farmatsevticheskie preparaty* [Synthetic Chemical-Pharmaceutical Preparations]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
[2] Kazanskii, B. A. (Ed.). (1953). *Sintezy organicheskikh preparatov* [Syntheses of Organic Preparations], (Vol. 4, pp. 30-30). Moscow: Izd-vo inostrannoi literatury. [in Russian].
[3] Razumovskyi, S. D., Halstian, H. A., & Tiupalo, M. F. (2000). *Ozon ta yoho reaktsii z alifatychnymy spolukamy* [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]. Luhansk: SUDU. [in Ukrainian].
[4] Pan, H. L., Li, S. T., Shu, M. J., Ye, Y. W., Cui, Q. H., & Zhao, Z. X. (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] Ku, Y., Ji, Y. S., & Chen, H. W. (2008). Ozonation of o-cresol in aqueous solutions using a rotating packed-bed reactor. *Water environment research*, *80*(1), 41-46. https://doi.org/10.2175/106143007x220905
[6] Spanggord, R. J., Yao, C. D., & Mill, T. (2000). Oxidation of aminodinitrotoluenes with ozone: Products and pathways. *Environmental science & technology*, *34*(3), 497-504. https://doi.org/10.1021/ES990190H
[7] Mel'nikov, M. Ya., & Ivanov, V. L. (2004). *Eksperimental'nye metody khimicheskoi kinetiki. Fotokhimiya* [Experimental methods of chemical kinetics. Photochemistry]. Moscow: MGU. [in Russian].
[8] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009). *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticheskikh soedinenii ozonom* [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds by ozone]. Lugansk: VNU. [in Russian].
[9] Verzhichinskaya, S. V., & Zinchenko, V. V. (2017). Kobal't-bromidnaya analiticheskaya sistema v khode reaktsii zhidkofaznogo okisleniya alkilbenzolov v uksusnoi kislote [Cobalt-bromidia catalytic system in the reaction liquid-phase oxidation of alkylbenzenes in acetic acid]. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii*, *31*(12), 48-50. [in Russian].
[10] Beletskaya, I. P., & Makhon'kov, D. I. (1981). Okislenie alkilaromaticheskikh uglevodorodov solyami perekhodnykh metallov [Oxidation of Alkyl Derivatives of Aromatic Hydrocarbons by Transition Metal Salts]. *Uspekhi khimii*, *50*(6), 1007-1045. [in Russian]. https://doi.org/10.1070/RC1981v050n06ABEH002649
[11] Komissarov, V. D., Komissarova, I. N., Farrakhova, G. K., & Denisov, E. T. (1979). Tsepnoe razlozhenie ozona v sisteme CH_3CHO-O_3-O_2 [Chain decomposition of ozone in the CH3CHO-O3-O2 system]. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science, 28*(6), 1126-1132. [in Russian]. https://doi.org/10.1007/BF00947369
[12] Denisov, E. T. (1971). *Konstanty skorosti gomoliticheskikh zhidkofaznykh reaktsii* [Rate constants of homolytic liquid-phase reactions]. Nauka. [in Russian].