



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА  
КОНФЕРЕНЦІЯ  
**«ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ — РЕАЛІЇ ТА  
ПЕРСПЕКТИВИ»**

присвяченої 80-річчю від дня народження професора В.І. Чуєшова

INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL  
CONFERENCE  
**«INDUSTRIAL PHARMACY - REALITIES AND  
PROSPECTS»**

dedicated to the 80th anniversary of the birth of Professor V.I. Chueshov

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ  
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ  
KHARKIV

2022

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
«ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ — РЕАЛІЇ ТА  
ПЕРСПЕКТИВИ»  
присвяченої 80-річчю від дня народження  
професора В.І. Чуєшова

INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE  
«INDUSTRIAL PHARMACY - REALITIES AND  
PROSPECTS»  
dedicated to the 80th anniversary of the birth of  
Professor V.I. Chueshov

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ  
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ  
KHARKIV  
2022

**Редакційна колегія:**

проф. Котвіцька А.А., проф. Владимирова І.М., проф. Кухтенко О.С.,  
проф. Чуєшов В.І., доц. Солдатов Д.П.

**Промислова фармація — реалії та перспективи, присвяченої 80-річчю від дня народження професора В.І. Чуєшова** : Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, (17-18 березня 2022 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2022. – 106 с.

**Industrial Pharmacy - Realities and Prospects, dedicated to the 80th anniversary of the birth of Professor V.I. Chueshov** : Collection of International Scientific-Practical Conference, (March 17-18, 2022, Kharkiv). – Kharkiv: NUPh publishing house, 2022. – 106 p.

Збірник містить матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Промислова фармація — реалії та перспективи», присвяченої 80-річчю від дня народження професора В.І. Чуєшова (17-18 березня 2022 р., м. Харків).

Розглянуто теоретичні та практичні аспекти розробки, виробництва, перспективи створення, контролю якості, стандартизації та реалізації лікарських засобів природного, синтетичного та біотехнологічного походження на сучасному етапі у промислових умовах та екстемпоральних лікарських засобів, питання підготовки здобувачів вищої освіти за освітніми програмами «Фармація», «Технології фармацевтичних препаратів», «Біотехнологія», «Промислова біотехнологія» та «Фармацевтична біотехнологія» тощо.

Для широкого кола науковців, співробітників фармацевтичних та біотехнологічних підприємств, науково-дослідних установ, фармацевтичних фірм, викладачів закладів вищої освіти.

Collection contains materials of the International Scientific-Practical Internet-Conference «Industrial Pharmacy - Realities and Prospects», dedicated to the 80th anniversary of the birth of Professor V.I. Chueshov (March 17-18, 2022, Kharkiv).

Theoretical and practical aspects of development, production, prospects of creation, quality control, standardization and realization of medicines of natural, synthetic and biotechnological origin at the present stage in industrial conditions and extemporaneous medicines, questions of preparation of applicants for higher education on educational programs "Pharmacy", "Technologies of pharmaceuticals", "Biotechnology", "Industrial biotechnology" and "Pharmaceutical biotechnology", etc are considered.

For a wide range of scientists, employees of pharmaceutical and biotechnological enterprises, research institutions, pharmaceutical companies, teachers of higher education institutions.

*Редколегія не завжди поділяє погляди авторів статей.*

*Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, отриманих даних, висновків, власних імен та інших відомостей.*

*Матеріали подаються мовою оригіналу.*

## ОЗОНОЛІТИЧНИЙ СИНТЕЗ БЕНЗАЛЬДЕГІДУ - НАПІВПРОДУКТУ У ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Галтян А.Г., Барков Д.Д., Василенко Є.Ю.*

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

**Вступ.** Бензальдегід є важливим напівпродуктом у виробництві лікарських засобів [1]. Не зважаючи на безперервне вдосконалення традиційних методів отримання бензальдегіду, вони і сьогодні мають вагомі технологічні і екологічні недоліки. З цього приводу привертають увагу технології прямого окиснення толуену повітрям. Вони здійснюються як у газовій, так і у рідких фазах, мають значні переваги перед існуючими, але поки що характеризуються низькими ступенями перетворення субстрату і виходами цільового продукту, а їх реалізація потребує високих температур та надлишкового тиску [2].

Одним з можливих варіантів усунення цих недоліків є заміна окисника – молекулярного кисню, на його алотропну модифікацію – озон. В роботі [3] показано, що в системі  $\text{Ac}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4-\text{Mn}(\text{OAc})_2-\text{KBr}$  озон реагує з толуеном вже при температурі 278 К з утворенням бензилідендіацетат (72,5%) і бензальдегіду (12,5%), які при подальшому окисненні перетворюються у бензойну кислоту.

**Мета дослідження** є вивчення умов, за яких альдегід втрачає схильність до подальшого окиснення озоном і перетворюється у цільовий продукт.

**Методи дослідження.** В роботі використовували хімічні, спектрофотометричні та хроматографічні методи аналізу.

**Основні результати.** При температурі 278 К толуен у розчині ацетатного ангідриду досить швидко окиснюється озоноповітряною сумішшю. Після вичерпного окиснення субстрату (2 год) переважно утворюються стійкі до дії озону пероксидні сполуки (92,0 %) і значно в менших кількостях продукти окиснення за метильною групою склад і природа яких змінюється по ходу реакції: на ранніх стадіях спостерігається поява бензилового спирту, бензальдегіду та їх ацильованих похідних (сумарна кількість не перевищує  $10^{-3}$  моль/л), які поступово перетворюються у бензойну кислоту (6,0 %).

В присутності каталітичних добавок сульфатної кислоти кінцевими продуктами окиснення толуену за метильною групою є бензилацетат (3,8%) і бензилідендіацетат (2,2%). Після 110 хв окиснення в системі починає накопичуватися бензойна кислота. Наявність неацильованого альдегіду пояснюється низькою швидкістю реакції ацилювання в умовах експерименту, яка до того ж є рівноважною.

Бензилідендіацетат є досить стійким до дії озону. Він витрачається в реакції з озоном значно повільніше ніж толуен. За окисненням утворюються пероксиди (52,5%) і бензойна кислота (40,2%), якісними реакціями виявлено виділення карбон(IV) оксиду.

В умовах дослідів ( $T = 278 \text{ K}$ ;  $\omega = 0,18 \text{ c}^{-1}$ ;  $[\text{O}_3]_0 = 4,1 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$ ;  $[\text{AcCH}(\text{OAc})_2]_0 = 0,4 \text{ моль/л}$ ;  $[\text{H}_2\text{SO}_4]_0 = 0,8 \text{ моль/л}$ ) початкова швидкість витрати бензилідендіацетат -  $r_{\text{AcCH}(\text{OAc})_2} = 0,5 \cdot 10^{-4} \text{ моль/(л}\cdot\text{с)}$ , швидкість утворення бензойної кислоти -  $r_{\text{ArCOOH}} = 0,13 \cdot 10^{-4} \text{ моль/(л}\cdot\text{с)}$  і сумарна швидкість утворення надбензойної кислоти та пероксидів - продуктів руйнування ароматичного кільця -  $r_{\text{ox}} = 0,31 \cdot 10^{-4} \text{ моль/(л}\cdot\text{с)}$ . Витрата озону на моль окисненого

бензилідендіацетату мало залежить від співвідношення реагентів та температури і в діапазоні 278-323К дорівнює  $1,1 \pm 0,10$  моль.

Залежність швидкості витрати озону від концентрації вихідних речовин, як і у попередніх випадках, має складний характер: при температурах до 283К швидкість реакції має перший порядок за реагентами:

$$r_{O_3} = k_{ef} \cdot [AcCH(OAc)_2]_0 \cdot [O_3]_0 \quad (1)$$

а при підвищених температурах:

$$r_{O_3} = k' \cdot [AcCH(OAc)_2]_0 \cdot [O_3]_0 + k'' \cdot [AcCH(OAc)_2]_0^{0,5} \cdot [O_3]_0^{1,5} \quad (2)$$

Рівняння (2) впливає з даних експерименту, коли:

$$k_{ef} = k' + k'' \left( \frac{[O_3]_0}{[AcCH(OAc)_2]_0} \right)^{0,5} \quad (3)$$

де  $k'$  – константа швидкості неланцюгової витрати озону;

$k''$  – константа швидкості ланцюгової витрати озону.

Таким чином, в умовах окиснення бензилідендіацетату озоном зберігаються три напрямки витрати озону. Передбачається, що рівняння 1 визначає сумарну швидкість паралельних реакцій озону з бензилідендіацетатом по бічному ланцюгу і бензеновому кільцю, а рівняння 2 - враховує ще і ланцюгову витрату озону в реакціях з продуктами термічного розкладу пероксидів.

**Висновки.** Показано, що при окисненні толуену і його оксигенвмісних похідних озоном в ацетатному ангідриді і в присутності сульфатної кислоти основним напрямком реакції є деструктивне окиснення бензенового кільця з утворенням відповідних аліфатичних пероксидів. Селективність окиснення за боковим ланцюгом зростає в ряду толуен < бензилацетат < бензилідендіацетат складає відповідно 6,0; 27,5 і 40,2 %. Наявність у системі ацетатного ангідриду і сульфатної кислоти створює умови ступеневого окиснення бічного ланцюга до метилольної, карбонільної і карбоксильної груп. Таке стає можливим за рахунок швидкої взаємодії метилольної і карбонільної груп з ацилій-катионом, що гальмує реакцію озону за ароматичним кільцем і призводить до досить стійких до дії озону ацетатних та ацилальних груп.

### Список літератури

1. Пасет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ: учебник для вузов / Б.В. Пасет. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 376 с.
2. Назимок В. Ф. Жидкофазное окисление алкилароматических углеводородов / В. Ф. Назимок, В. И. Овчинников, В. М. Потехин. – М. : Химия, 1987. – 240с.
3. Галстян. С.Г. Кинетика и механизм каталитической реакции озона с толуолом в среде уксусного ангидрида / С.Г. Галстян, Н.Ф. Тюпало, А.Г. Галстян / Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2011. – Т.49, №1/9. - С. 27-29.