



Дослідження каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озоном до 4-нітроацетофенону – напівпродукту синтезу антибіотиків

А. Г. Галстян^{*A,C,D,F}, А. С. Бушуєв^{B,C,E}

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

4-Нітроацетофенон – важливий напівпродукт для виготовлення антибіотиків широкого спектра дії, зокрема левоміцетину. Сучасні методи синтезу кетону недосконалі. Найпростіший із них – окиснення 4-нітроетилбензену киснем повітря при атмосферному тиску й температурі 135 °С за наявності манган (IV) оксиду, але його недолік – низький вихід і необхідність проведення процесу в гетерогенному середовищі. Тому актуальним завданням є розроблення доступних і дешевих способів одержання 4-нітроацетофенону.

Мета роботи – дослідити продукти та кінетику реакції каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озоном у кислоті оцтової і розробити новий низькотемпературний синтез 4-нітроацетофенону.

Матеріали та методи. Під час експерименту застосовували 4-нітроетилбензен, 4-нітроацетофенон та 1-(4-нітрофеніл)етанол фірми Acros organics кваліфікації «х.ч.»; манган (II) ацетат кваліфікації «х.ч.»; розчинник – льодяна кислота оцтова фірми Sigma кваліфікації «х.ч.».

Для безперервного контролю поточної концентрації озону в газовій фазі використовували спектрофотометричний метод. У вимірвальну камеру спектрофотометра СФ-46 ЛОМО вмонтували тefлонову проточну кювету з кварцовими вікнами, що дало змогу вимірювати оптичну щільність газового потоку в УФ-ділянці. Концентрацію озону на вході та виході з реактора визначали шляхом запису результатів на потенціометрі КСП-4 як ознограму під час проходження озонвмісного газу через кювету за довжини хвилі монохроматичного джерела світла 254–256 нм. Кількісний вміст реакційної суміші визначали за допомогою газорідинної хроматографії, розрахунки концентрації компонентів виконали методом внутрішнього стандарту.

Результати. Вивчили продукти та кінетику реакції озону з 4-нітроетилбенzenом за наявності каталізатора – манган (II) ацетату. Встановили, що за температури 20 °С процес окиснення перебігає переважно за бічним ланцюгом, вихід 4-нітроацетофенону досягає 98,5 %. У системі ідентифікували також слідові кількості 1-(4-нітрофеніл)етанолу. Цей факт пояснюється тим, що озон у умовах каталізу переважно реагує не з субстратом, а з Mn (II) з утворенням активної форми Mn (IV), що відновлюється за реакцією з 4-нітроетилбенzenом, ініціюючи окиснення субстрату за бічним ланцюгом.

Висновки. Каталітичне окиснення 4-нітроетилбенzenу озоном у розчині кислоти оцтової перебігає переважно за бічним ланцюгом з утворенням 4-нітроацетофенону з виходом 98,5 %. Оптимальна температура реакції – 20–30 °С; її підвищення сприяє поглибленню процесу окиснення, і кетон починає перетворюватися на кислоту 4-нітробензойну.

Ключові слова: окиснення, 4-нітроетилбензен, 4-нітроацетофенон, кислота оцтова, кінетика, озон.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 157–161

Investigation of catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone to 4-nitroacetophenone – an intermediate in the synthesis of antibiotics

A. H. Halstian, A. S. Bushuiev

4-Nitroacetophenone is an important intermediate for the manufacture of broad-spectrum antibiotics, in particular chloramphenicol. Existing methods of ketone synthesis are imperfect. The disadvantage of the simplest of them (the oxidation of 4-nitroethylbenzene by oxygen at atmospheric pressure and temperature of 135 °C, in the presence of manganese oxide) is the low yield and the need for the process in a heterogeneous environment. Therefore, the development of affordable and inexpensive ways to obtain 4-nitroacetophenone is an actual task.

The aim of the work is to investigate the products and kinetics of the reaction of catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone in acetic acid and to develop a new low-temperature synthesis of 4-nitroacetophenone.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/230051>

UDC 661.124

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.230051](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230051)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 157–161

Key words: oxidation, 4-nitroethylbenzene, 4-nitroacetophenone, acetic acid, kinetics, ozone.

*E-mail: aggaalst@gmail.com

Received: 29.03.2021 // Revised: 30.04.2021 // Accepted: 11.05.2021

Materials and methods. The experiments were used 4-nitroethylbenzene, 4-nitroacetophenone and 1-(4-nitrophenyl)ethanol by company Acros organics qualification "puriss."; manganese (II) acetate qualification "puriss."; as a solvent – glacial acetic acid by company Sigma qualification "puriss.". A spectrophotometric method was used to continuously monitor the current concentration of ozone in the gas phase. A Teflon flow cell with quartz windows was installed in the measuring chamber of the SF-46 LOMO spectrophotometer, which allowed the measurement of the optical density of the gas flow in the UV region. The concentration of ozone at the inlet and outlet of the reactor was determined by recording the results on the potentiometer KSP-4 in the form of an ozonogram when passing ozone-containing gas through a cuvette at a wavelength of a monochromatic light source 254–256 nm. The quantitative content of the reaction mixture was performed using gas-liquid chromatography, calculations of the concentration of components were performed by the method of internal standard.

Results. The products and kinetics of the reaction of ozone with 4-nitro-ethylbenzene in the presence of a catalyst – manganese (II) acetate were studied. It was found that at a temperature of 20 °C the oxidation process proceeds mainly along the side chain, while the yield of 4-nitroacetophenone reaches 98.5 %, also the system identified trace amounts of 1-(4-nitrophenyl)ethanol. This fact is explained by the fact that ozone under catalysis conditions preferably reacts not with the substrate, but with Mn (II) with the formation of the active form of Mn (IV) which, in turn, is reduced by reaction with 4-nitroethylbenzene, and thus initiates oxidation of the substrate. on the side chain.

Conclusions. Catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone in acetic acid solution proceeds mainly along the side chain to form 4-nitroacetophenone with a yield of 98.5 %. The optimum reaction temperature is 20–30 °C, as its increase deepens the oxidation process and the ketone begins to be converted into 4-nitrobenzoic acid.

Key words: oxidation, 4-nitroethylbenzene, 4-nitroacetophenone, acetic acid, kinetics, ozone.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 157–161

Исследование каталитического окисления 4-нитроэтилбензола озоном до 4-нитроацетофенона – полупродукта синтеза антибиотиков

А. Г. Галстян, А. С. Бушуев

4-Нитроацетофенон – важный полупродукт для изготовления антибиотиков широкого спектра действия, в частности левомицетина. Существующие методы синтеза кетона несовершенны. Наиболее простой из них – окисление 4-нитроэтилбензола кислородом воздуха при атмосферном давлении и температуре 135 °C в присутствии окиси марганца, но его недостатком является низкий выход и необходимость проведения процесса в гетерогенной среде. Поэтому актуальная задача – разработка доступных и дешевых способов получения 4-нитроацетофенона.

Цель работы – исследовать продукты и кинетику реакции каталитического окисления 4-нитроэтилбензола озоном в уксусной кислоте и разработать новый низкотемпературный синтез 4-нитроацетофенона.

Материалы и методы. В опытах использовали 4-нитроэтилбензол, 4-нитроацетофенон и 1-(4-нитрофенил)этанол фирмы Acros organics квалификации «х.ч.»; марганец (II) ацетат квалификации «х.ч.»; растворитель – ледяная уксусная кислота фирмы Sigma квалификации «х.ч.». Для непрерывного контроля текущей концентрации озона в газовой фазе использовали спектрофотометрический метод. В измерительную камеру спектрофотометра СФ-46 ЛОМО вмонтировали тefлоновую проточную кювету с кварцевыми окнами, что позволяло измерять оптическую плотность газового потока в УФ-области. Концентрацию озона на входе и выходе из реактора определяли путем записи результатов на потенциометре КСП-4 в виде озонogramмы при прохождении озонсодержащего газа через кювету при длине волны монохроматического источника света 254–256 нм. Количественное содержание реакционной смеси определили с помощью газожидкостной хроматографии, расчеты концентрации компонентов выполнили методом внутреннего стандарта.

Результаты. Изучены продукты и кинетика реакции озона с 4-нитроэтилбензолом в присутствии катализатора – марганец (II) ацетата. Установлено, что при температуре 20 °C процесс окисления протекает преимущественно по боковой цепи, выход 4-нитроацетофенона достигает 98,5 %, в системе также идентифицированы следовые количества 1-(4-нитрофенил)этанола. Этот факт объясняется тем, что озон в условиях катализа преимущественно реагирует не с субстратом, а с Mn (II) с образованием активной формы Mn (IV), которая восстанавливается по реакции с 4-нитроэтилбензолом, иницируя окисление субстрата по боковой цепи.

Выводы. Каталитическое окисление 4-нитроэтилбензола озоном в растворе уксусной кислоты протекает преимущественно по боковой цепи с образованием 4-нитроацетофенона с выходом 98,5 %. Оптимальная температура реакции – 20–30° C; ее повышение способствует углублению процесса окисления, и кетон начинает превращаться в 4-нитробензойную кислоту.

Ключевые слова: окисление, 4-нитроэтилбензол, 4-нитроацетофенон, уксусная кислота, кинетика, озон.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 157–161

Хлороміцетин (левоміцетин) – єдиний антибіотик, що виробляють у промислових масштабах шляхом хімічного синтезу, а не біосинтезу. Крім синтетичного хлороміцетину, виробляють також його менш активний рацемат – синтоміцин. Важливим напівпродуктом синтезу цих антибіотиків є 4-нітроацетофенон [1].

Відомі кілька способів одержання 4-нітроацетофенону [1,2]. Найпростіший – окиснення 4-нітроетилбензену мо-

лекулярним киснем за температури 135 °C за наявності катализатора, манган (IV) оксиду. Недолік цього методу – низький вихід і необхідність проведення процесу в гетерогенному середовищі.

Підвищити вихід цільового продукту та вести процес окиснення алкілбензенів у м'яких умовах вдається з використанням як окисника озону, що описано в роботах [3–6].

У зв'язку з цим актуальними є дослідження реакції каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озonom у розчині кислоти оцтової для створення низькотемпературного синтезу 4-нітроацетофенону.

Мета роботи

Дослідити продукти та кінетику реакції каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озonom у льодяній кислоті оцтової і розробити новий низькотемпературний синтез 4-нітроацетофенону.

Матеріали і методи дослідження

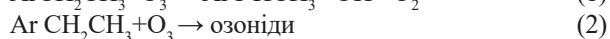
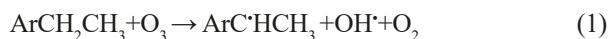
Під час експерименту застосовували 4-нітроетилбензен, 4-нітроацетофенон і 1-(4-нітрофеніл)етанол фірми Acros organics кваліфікації «х.ч.»; манган (II) ацетат кваліфікації «х.ч.»; розчинник – льодяна оцтова кислота фірми Sigma кваліфікації «х.ч.».

Для безперервного контролю поточної концентрації озону в газовій фазі використовували спектрофотометричний метод. У вимірювальну камеру спектрофотометра СФ-46 ЛОМО вмонтували тefлонову проточну кювету з кварцовими вікнами, що дало змогу вимірювати оптичну щільність газового потоку в УФ-ділянці. Концентрацію озону на вході та виході з реактора визначали шляхом запису результатів на потенціометрі КСП-4 як ознограму під час проходження озонвмісного газу через кювету за довжини хвилі монохроматичного джерела світла 254–256 нм [12]. 4-Нітроетилбензен, його оксигеновмісні похідні та продукти перетворення ідентифікували методами ГРХ, ІЧ-спектроскопії (ІЧ-Фур'є спектрометр IRTracer-100). Кількісний склад реакційної маси визначали за допомогою ГРХ. Аналіз здійснили на хроматографі ЛХМ-8МД (СРСР) з полум'яно-іонізаційним детектором на колонці завдовжки 3 м і діаметром 3,5 мм, що заповнена носієм, – Інертон N-AW із нанесеною на нього нерухомою фазою SE-30 у кількості 5 % від ваги носія. Умови аналізу: температура випарника –250 °С; температура термостату –200 °С; швидкості, л·год⁻¹: газу-носія (азот) – 1,8; водню – 1,8; повітря – 18,0 [12].

Константи швидкості реакції озону з ароматичними сполуками визначали методом, що описаний у роботі [7], окисненої форми металу з ароматичними сполуками – графічним методом [8].

Результати

За температури 20 °С без каталізатора озон переважно реагує з 4-нітроетилбензеном за ароматичним кільцем (2), селективність окиснення за етильною групою (1) не перевищує 40 % :



При каталізі манган (II) ацетатом реакції окиснення 4-нітроетилбензену в розчині льодяної оцтової кислоти

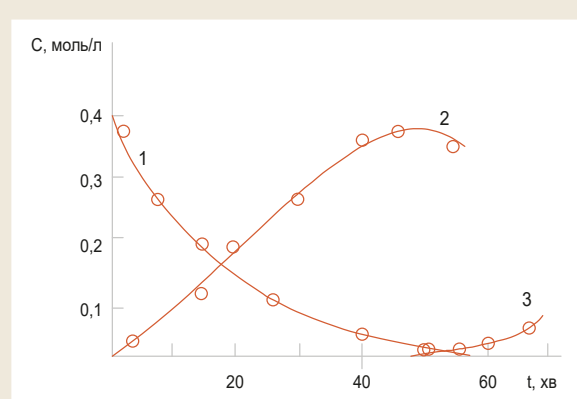


Рис. 1. Кінетика окиснення 4-нітроетилбензену в кислоті оцтової при 20 °С за наявності манган (II) ацетату; $[\text{ArCH}_2\text{CH}_3]_0 = 0,4$; $[\text{Mn}(\text{OAc})_2]_0 = 0,08$; $[\text{O}_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹; $V_p = 0,01$ л: зміна концентрації 4-нітроетилбензену (1); 4-нітроацетофенону (2); кислоти 4-нітробензойної (3).

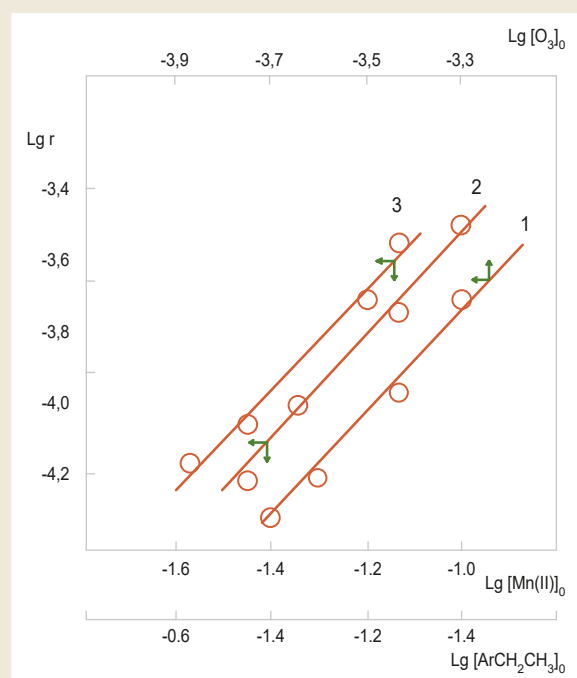


Рис. 2. Залежність швидкості реакції окиснення 4-нітроетилбензену від концентрації озону (1); манган (II) ацетату (2); 4-нітроетилбензену (3) при 20 °С.

основним напрямом стає окиснення за бічним ланцюгом субстрату (рис. 1). Важливою особливістю каталізу в цьому випадку є створення умов, за яких переважно утворюється відповідний кетон (98,5 %), а 1-(4-нітрофеніл)етанол у реакційній суміші ідентифікується як сліди. Сумарна селективність окиснення за бічним ланцюгом становить майже 100 %. При вичерпному окисненні субстрату в розчині починає накопичуватися кислота 4-нітробензойна (рис. 1, кр. 3).

За даними, що наведені на рис. 2, для цієї реакції отримали лінійну залежність $\lg r$ від $\lg C$, а тангенс кута нахилу прямих близький до одиниці, що свідчить про перший

Таблиця 1. Вплив концентрації манган (II) ацетату на селективність окиснення 4-нітроетилбензену за етильною групою $[ArCH_2CH_3]_0 = 0,4$; $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹; T = 20 °C; V_r = 8,3·10⁻³ л·с⁻¹

[Mn(OAc) ₂], моль·л ⁻¹	Вихід продуктів реакції, %		Селективність окиснення за етильною групою, %
	4-нітро-ацетофенон	озоніди	
0,02	52,4	46,9	52,4
0,04	65,0	32,2	65,0
0,06	76,9	18,9	76,9
0,08	98,5	–	98,5
0,12	95,2	–	95,2

Таблиця 2. Вплив температури на швидкість і селективність окиснення 4-нітроетилбензену за етильною групою

T, °C	Відповідні продукти реакції, %			Селективність окиснення за етильною групою, %
	4-нітро-ацетофенон	4-нітро-бензойна кислота	1-(4-нітро-феніл)етанол	
20	98,5	–	сліди	98,5
30	85,5	20,0	–	95,5
40	70,5	27,5	–	98,0
50	52,4	46,6	–	99,0

Умови перебігу реакції наведені на рис. 1.

Таблиця 3. Константи швидкостей реакції каталітичного циклу окиснення 4-нітроетилбензену озonom у присутності манган (II) ацетату $[ArCH_2CH_3]_0 = 0,4$; $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$; $[Mn(OAc)_2]_0 = 0,08$ моль·л⁻¹; T = 20 °C; V_r = 8,3·10⁻³ л·с⁻¹

Реакція	k _{ср} ² , л ² ·(моль·с) ⁻¹	г·10 ⁻⁴ , моль·л ⁻¹ ·с ⁻¹	E, кДж·моль ⁻¹
O ₃ + ArCH ₂ CH ₃ →	0,085	0,14	26,9 ± 3,0
Mn (II)+ O ₃ →	38,22	12,2	34,1 ± 3,4
Mn (IV)+ ArCH ₂ CH ₃ →	0,0048	1,51	32,1 ± 3,2

порядок за каталізатором, субстратом та озonom. За даними таблиці 1, за температури реакції (T) та при швидкості подачі газу озону (V) селективне окиснення за етильною групою можливе тільки за підвищених концентрацій каталізатора, що спостерігали на практиці.

Швидкість і селективність окиснення 4-нітроетилбензену озonom у розчині кислоти оцтової за наявності манган (II) ацетату залежить від температури. З її підвищенням сумарна швидкість окиснення збільшується, а селективність окиснення за ароматичним кетоном знижується (табл. 2).

Зменшення селективності окиснення за 4-нітроацетофеноном (табл. 3) пояснюється підвищенням швидкості його окиснення до відповідної кислоти бензойної, про що свідчать дані таблиці 2.

Отже, на підставі експериментальних даних запропоували схему окиснення 4-нітроетилбензену озonom в розчині кислоти оцтової (схема 1) [9,10].

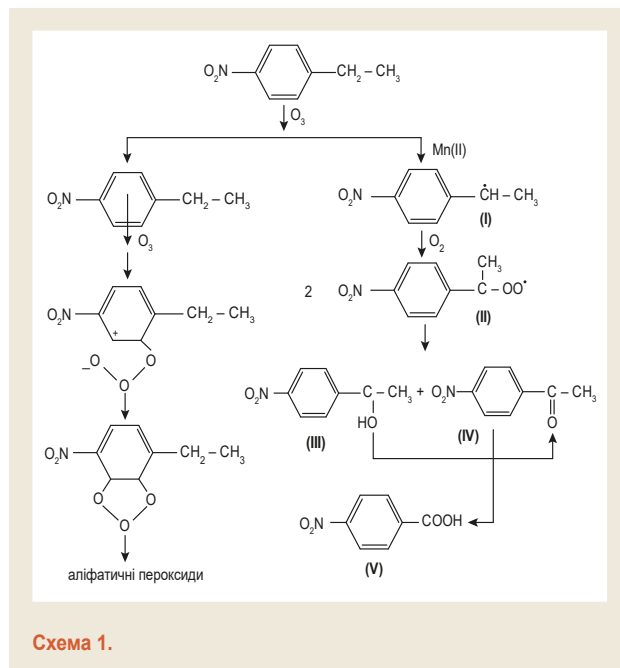
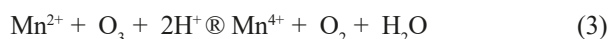


Схема 1.

Обговорення

Селективність окиснення за етильною групою залежить від співвідношення швидкостей реакцій (2) і (3).



За даними, що наведені в таблиці 3, константа швидкості реакції озонолізу на порядок вища, ніж константа швидкості окиснення субстрату Mn⁴⁺. Для того, щоб залучити субстрат у бік окиснення за етильною групою (4), необхідно проводити реакцію в умовах підвищених концентрацій каталізатора (табл. 3). Отриманий за реакцією (4) манган (III) також може окиснювати субстрат за (5), в якій каталізатор відновлюватиметься до мангану (II), а далі знову окиснюватись за реакцією (3).



Згідно зі схемою 1, за температури 20 °C в умовах некаталітичного озонування 4-нітроетилбензену основним напрямом реакції є озоноліз ароматичного кільця, тільки 40 % субстрату окиснюється за етильною групою. В умовах каталізу манган (II) ацетатом озон витрачається передусім за реакцією (3) з утворенням активної форми каталізатора Mn⁴⁺, яка ініціює окиснення субстрату за етильною групою з утворенням бензильних радикалів (I, схема 1). В умовах окиснення озонкисневою сумішшю (I) далі перетворюються в пероксидні радикали (II, схема 1), які, найімовірніше [11], далі будуть рекомбінувати з утворенням спирту (III, схема 1) та кетону (IV, схема 1). В умовах дослідів 1-(4-нітрофеніл)етанол швидко пере-

творюється у 4-нітроацетофенон, і тому ідентифікується тільки як «сліди». За температури до 30 °С ароматичний кетон досить стійкий і накопичується в системі як головний продукт, але з підвищенням температури поступово перетворюється в кислоту 4-нітробензойну (V, *схема 1*).

Висновки

1. Дослідили кінетику каталітичної реакції озону з 4-нітроетилбенzenом у розчині кислоти оцтової. З'ясували, що наявність у системі манган (II) ацетату запобігає руйнуванню ароматичного кільця, та основним напрямом стає окиснення за бічним ланцюгом з утворенням 98,5 % 4-нітроацетофенону.

2. Залучення до селективного окиснення субстрату відбувається переважно за його реакцією з окисненою формою мангану. Розглянули схему каталізу манган (II) ацетатом, що пояснює природу селективного окиснення 4-нітроетилбензену за етильною групою.

3. Визначили оптимальну температуру реакції окиснення субстрату до 4-нітроацетофенону – 20–30 °С. Її підвищення сприяє поглибленню процесу окиснення, і кетон починає перетворюватись на кислоту 4-нітробензойну.

4. За результатами дослідження розробили новий низькотемпературний метод синтезу 4-нітроацетофенону, який відрізняється високим виходом цільового продукту та м'якими умовами ведення процесу.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи можуть бути основою для розробки технології синтезу 4-нітроацетофенону та його похідних.

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, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.
Бушуєв А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промислової фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

Information about authors:

Halstyan A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.
Bushuiev A. S., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, State Enterprise "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Сведения об авторах:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.
Бушуев А. С., канд. техн. наук, доцент, зав. каф. промышленной фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Список літератури

- [1] Майофис Л. С. Технология химико-фармацевтических препаратов. Ленинград: Медгиз, 1958. 538 с.
- [2] Пат. № 2518894 Россия, МПК C07C 201/12(2006.01). Способ получения пара-нитроацетофенона / Е. Ф. Панарин, А. Л. Шульцев. № 2012143013/04 ; заяв. 10.10.2012 ; опуб. 06.10.2014, бюл. № 5. 2 с. <http://www.freepatent.ru/patents/2518894>
- [3] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озонном. Луганск: ВНУ, 2009. 415 с.
- [4] p-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. Pan, S. Li, M. Shu et al. Z. Zhao. *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] Hwang K. C., Sagadevan A., Kundu P. The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chem*. 2019. Vol. 22. P. 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Разумовський С. Д., Галстян Г. А., Тюпало М. Ф. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками. Луганськ: СУДУ, 2000. 318 с.
- [8] Романовский Б. В. Основы химической кинетики. Москва: Издательство «Экзамен», 2006. 416 с.
- [9] Galstyan A., Galstyan G., Timoshyna L. Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry and Chemical Technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 3. P. 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [10] Bailey P. S. Ozonation in organic chemistry. Vol. 2. Nonolefinic Compounds. N.-Y. Academic Press, 1982. 497 p.
- [11] Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. Москва: Наука, 1965. 375 с.
- [12] Бушуєв А. С., Галстян А. Г., Котова В. В. Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуєну озонном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3. С. 324-329. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216168>

References

- [1] Maiofis, L. S. (1958). *Tekhnologiya khimiko-farmatsevticheskikh preparatov* [Technology of chemical and pharmaceutical preparations]. Leningrad: Medgiz. [in Russian].
- [2] Panarin, E. F., & Shul'tsev A. L. (2014). *Sposob polucheniya para-nitroacetofenona* [Method of obtaining 4-nitroacetophenone]. Russian Federation Patent 2518894 RU. [in Russian]. <http://www.freepatent.ru/patents/2518894>
- [3] 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].
- [4] Pan, H., Li, S., Shu, M., Ye, Y., Cui, Q., & Zhixiang, 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] 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] 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 Chem*, 22, 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Razumovskiy, S. D., Halstian, H. A., & Tyupalo M. F. (2000). *Ozon ta yoho reaktsii z alifatychnymy spolukamy* [Ozone and its reactions with aliphatic compounds]. Luhansk: SUDU. [in Ukrainian].
- [8] Romanovskii, B. V. (2006). *Osnovy khimicheskoi kinetiki* [Fundamentals of chemical kinetics]. Moscow: Ekzamen. [in Russian].
- [9] Galstyan, A., Galstyan, G., & Timoshyna, L. (2018). Research of the process of liquid phase selective oxidation of 4-aminotoluene with ozone. *Chemistry and Chemical Technology*, 12(3), 341-345. <https://doi.org/10.23939/chcht12.03.341>
- [10] Bailey, P. S. (1982). *Ozonation in organic chemistry*. Vol. 2. Nonolefinic Compounds. N.-Y.: Academic Press.
- [11] Emanuel', N. M., Denisov, E. T., & Maizus, Z. K. (1965). Tsepnye reaktsii okisleniya uglevodov v zhidkoi faze [Chain reactions of oxidation of carbohydrates in the liquid phase]. Moscow: Nauka. [in Russian].
- [12] Bushuiev, A. S., Halstian, A. H., & Kotova, V. V. (2020). Ridynnofazne okysnennia 2-khlortoluenu ozonom do 2-khlorbzenoinoi kysloty – napivproduktu dlia vyrobnytstva natrii dyklofenaku [Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 324-329. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216168>