



Новий метод синтезу 4-нітробензойної кислоти – напівпродукту для виробництва прокаїну

А. Г. Галстян ^{*A,C,D,F}, О. П. Баула ^{B,C,E}, Г. В. Тарасенко ^{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

Прокаїн – один із найстаріших місцевих анестетиків, який використовують у медицині. При всмоктуванні та надходженні в системний кровообіг знижує збудливість периферичних холінореактивних систем. Виявляє блокувальну дію на вегетативні ганглії, зменшує спазм гладких м'язів, знижує збудливість міокарда та моторних зон кори головного мозку. Його синтезують шляхом окиснення 4-нітротолуолу до 4-нітробензойної кислоти, що надалі реагує з тіонілхлоридом; одержаний хлорид кислоти етерифікують 2-діетил-аміноетанолом, отримують нітрокаїн. Нітрогрупу відновлюють гідруванням над нікелевим каталізатором Ренея. Стадія окиснення характеризується утворенням токсичних стічних вод, що складно утилізувати, дорогими мінеральними окисниками або високими температурами, надлишковим тиском у разі використання як окисника кисню повітря. Тому актуальним є пошук нових екологічно чистих і низькотемпературних методів отримання 4-нітробензойної кислоти.

Мета роботи – дослідити продукти, умови та вивчити кінетику реакції озону з 4-нітротолуолом у розчині оцтової кислоти для розроблення нового методу синтезу 4-нітробензойної кислоти.

Матеріали та методи. Льодяну оцтову кислоту кваліфікації «Ч. Д. А.» перед використанням очищували перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію. Солі металів кваліфікації «Ч. Д. А.» і бромистий калій кваліфікації «Х. Ч.» використовували без попереднього очищення. Для кінетичних досліджень застосували безградієнтний за газовою фазою реактор типу «каталітична качка». Змішування газової та рідкої фаз у реакторі відбувалося завдяки струшуванню реактора зі швидкістю, що давала змогу працювати в кінетичній області. Кінетику реакції вивчали за зміною концентрації озону в газовій фазі на виході з реактора спектрофотометричним методом на спектрофотометрі «СФ-46 ЛОМО».

Результати. Дослідили продукти, умови та кінетику реакції озону з 4-нітротолуолом. Показано, що за температури 20–90 °C перебігає переважно озоноліз ароматичного кільця, сумарний вихід продуктів окиснення за метильною групою не перевищує 24,2 %, серед них на ранніх стадіях ідентифіковано 4-нітробензилловий спирт і 4-нітробензальдегід, на глибших – 4-нітробензойну кислоту. Введення в систему каталізатора кобальт (II) ацетату майже повністю запобігає озонолізу, головним продуктом реакції стає 4-нітробензойна кислота з виходом 86,5 %. Додавання до розчину калій броміду сприяє зменшенню концентрації каталізатора всемоєро, підвищенню швидкості реакції та виходу 4-нітробензойної кислоти до 95,6 %.

Висновки. Розробили новий екологічно чистий, низькотемпературний метод синтезу 4-нітробензойної кислоти шляхом ведення процесу озонування 4-нітротолуолу в розчині льодяної оцтової кислоти за наявності змішаного кобальтбромідного каталізатора.

Ключові слова: окиснення, 4-нітротолуол, озон, 4-нітробензойна кислота, каталізатор, кобальт (II) ацетат, калій бромід.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 123–127

A new method for the synthesis of 4-aminobenzoic acid – an intermediate for the production of procaine

A. H. Halstian, O. P. Baula, H. V. Tarasenko

Procaine is one of the oldest local anesthetics used in medicine. When absorbed and entering the systemic circulation reduces the excitability of peripheral cholinergic systems. Has a blocking effect on the autonomic ganglia, reduces smooth muscle spasms, and reduces the excitability of the myocardium and motor areas of the cerebral cortex. It is synthesized by oxidizing 4-nitrotoluene to 4-nitrobenzoic acid, which is subsequently reacted with thionyl chloride, the resulting acid chloride is then esterified with 2-diethylaminoethanol to give nitrocaïne. Finally, the nitro group is reduced by hydrogenation over a Raney nickel catalyst. The oxidation stage is characterized by the formation of toxic, difficult to dispose of wastewater, valuable mineral oxidants, or high temperatures and excess pressure, in the case of using oxygen as an oxidant. Therefore, the search for new environmentally friendly and low-temperature methods of obtaining 4-nitrobenzoic acid is an urgent task.

The aim of the work is to study the products, conditions, and study kinetics of the reaction of ozone with 4-nitrotoluene in acetic acid solution to develop a new method for the synthesis of 4-nitrobenzoic acid.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259850>

UDC 547.583.057:615.211

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259850](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259850)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 123–127

Key words: oxidation, 4-nitrotoluene, ozone, 4-nitrobenzoic acid, accelerator, cobalt (II) acetate, potassium bromide.

*E-mail: aggaalst@gmail.com

Received: 30.04.2022 // Revised: 25.05.2022 // Accepted: 08.06.2022

Materials and methods. The glacial acetic acid qualification "P. F. A." before use was purified by distillation under vacuum in the presence of potassium permanganate. Salts of metals of qualification "P. F. A." and potassium bromide qualification "Ch. P." were used without prior purification. A gas-phase gradient-free catalytic duck reactor was used for kinetic studies. The mixing of gas and liquid phases in the reactor was achieved by shaking the reactor at a speed that allowed it to work in the kinetic region. The kinetics of the reaction was studied by changing the concentration of ozone in the gas phase at the outlet of the reactor by spectrophotometric method on a spectrophotometer "SF-46 LOMO".

Results. The products, conditions, and kinetics of ozone reaction with 4-nitrotoluene were studied. It was shown that at temperatures of 20–90 °C is mainly ozonolysis of the aromatic ring, and the total yield of oxidation products by methyl group does not exceed 24.2 %, among which identified in the early stages of 4-nitrobenzyl alcohol and 4-nitrobenzaldehyde, and at deeper – 4-nitrobenzoic acid. The introduction of cobalt (II) acetate into the catalyst system almost completely was prevented ozonolysis and the main reaction product is 4-nitrobenzoic acid with a yield of 86.5 %. The addition of potassium bromide to the solution reduced the concentration of the catalyst by seven times and increased the reaction rate and yield of 4-nitrobenzoic acid to 95.6 %.

Conclusions. A new environmentally friendly, low-temperature method for the synthesis of 4-nitrobenzoic acid by conducting the process of ozonation of 4-nitrotoluene in a solution of glacial acetic acid in the presence of a mixed cobalt bromide catalyst was developed.

Key words: oxidation, 4-nitrotoluene, ozone, 4-nitrobenzoic acid, accelerator, cobalt (II) acetate, potassium bromide.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 123–127

Прокаїн – один із найстаріших місцевих анестетиків, який використовують у медицині [1]. При всмоктуванні та надходженні в системний кровообіг він знижує збудливість периферичних холінореактивних систем; чинить блокувальну дію на вегетативні ганглії, зменшує спазм гладких м'язів, зменшує збудливість міокарда та моторних зон кори головного мозку.

Прокаїн синтезують шляхом окиснення 4-нітротолуолу до 4-нітробензойної кислоти, що надалі реагує з тіонілхлоридом. Одержаний хлорид кислоти етерифікують 2-діетиламіноетанолом, отримують нітрокаїн. Нітрогрупу відновлюють гідруванням над нікелевим катализатором Ренея [2]. На стадії окиснення як окисники використовують здебільшого нітратну кислоту, перманганат калію та біхромати лужних металів; це призводить до утворення великої кількості високотоксичних відходів. В останні роки цю проблему успішно вирішують шляхом застосуванням як окисника дешевого, безбаластного та екологічно чистого кисню повітря [3]. Але його використання, як правило, потребує високих температур і надлишкового тиску, і це істотно ускладнює технологію та апаратне оформлення процесів.

Дослідженнями останніх років показано, що альтернативою наявним окиснювальним технологіям можуть бути процеси із застосуванням алотропної модифікації кисню – озону [4–6]. За природою він має вищий окиснювально-відновний потенціал, ніж молекулярний кисень (2,04 мВт і 1,86 мВт відповідно); це дає змогу розробляти екологічно чисті низькотемпературні технології.

Отже, актуальним є пошук нових екологічно чистих і низькотемпературних методів отримання 4-нітробензойної кислоти за допомогою озону.

Мета роботи

Дослідити продукти, умови та вивчити кінетику реакції озону з 4-нітротолуолом у розчині оцтової кислоти для розроблення нового методу синтезу 4-нітробензойної кислоти.

Матеріали і методи дослідження

Льодяну оцтову кислоту кваліфікації «Ч. Д. А.» перед використанням очищували перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію. Солі металів кваліфікації «Ч. Д. А.» і бромистий калій кваліфікації «Х. Ч.» використовували без попереднього очищення.

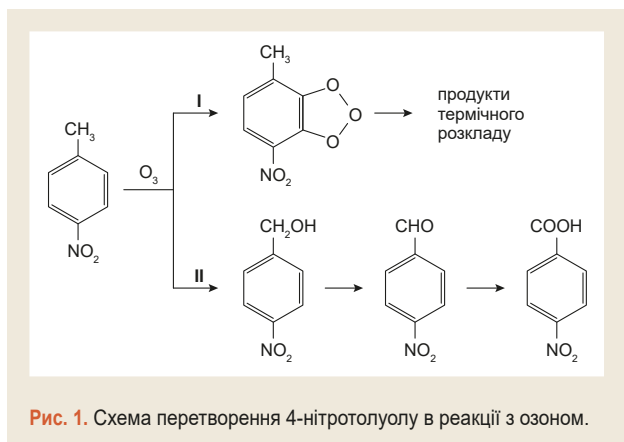
Для кінетичних досліджень застосували безградієнтний за газовою фазою реактор типу «каталітична качка». Змішування газової та рідкої фаз у реакторі відбувалося завдяки струшуванню реактора зі швидкістю, що давала змогу працювати в кінетичній області. Кінетику реакції вивчали за зміною концентрації озону в газовій фазі на виході з реактора спектрофотометричним методом на спектрофотометрі «СФ-46 ЛОМО» [7].

4-Нітротолуол та продукти його окиснення визначали методами газорідної хроматографії (ГРХ), ІЧ-спектроскопії (ІЧ-Фур'є спектрометр ІRTGracer-100). Кількісний аналіз реакційної маси здійснили методом ГРХ на хроматографі ЛХМ-80 з полум'яно-іонізаційним детектором на колонці 2 м, діаметром 4 мм, що заповнена носієм хроматон N-AW, з нанесеною на нього нерухомою фазою SE-30 у кількості 5 % від ваги носія. Температура випарника – 250 °C, температура термостата – 180 °C. Швидкість газу-носія (азот) – 1,8 л·год⁻¹, водню – 1,8 л·год⁻¹, повітря – 18 л·год⁻¹. Кількість озонідів у реакційній суміші визначали йодометричним методом.

Результати

За температури 20 °C реакція 4-нітротолуолу з озоном у розчині льодяної оцтової кислоти перебігає передусім за подвійними зв'язками ароматичного кільця з утворенням озонідів, а сумарний вихід продуктів окиснення за метильною групою не перевищує 24,2 %, серед них на ранніх стадіях ідентифіковано 4-нітробензиловий спирт і 4-нітробензальдегід, а на глибших – 4-нітробензойну кислоту (табл. 1).

Зауважимо, що підвищення температури реакції до 90 °C майже не впливає на селективність окиснення за метильною групою і вихід 4-нітробензойної кислоти



(табл. 2), але вихід озонідів суттєво знижується внаслідок їхнього термічного розкладу з утворенням аліфатичних спиртів, альдегідів і кислот [8].

Отже, озон реагує з 4-нітротолуолом за двома напрямками: за бензеновим кільцем (I) і метильною групою (II) (рис. 1).

Головний напрям – озоноліз ароматичного кільця (I), вихід 4-нітробензойної кислоти за цих умов не перевищує 24,2 %.

Кінетична картина процесу окиснення 4-нітротолуолу озonom змінюється при підвищених температурах (90 °C) і введенні до системи каталізаторів на основі солей перехідних металів. В умовах каталізу підвищується селективність окиснення за метильною групою, що суттєво залежить від окиснювально-відновного потенціалу пари Me^n/Me^{n+1} [9] (табл. 3). За даними, що наведені в таблиці 3, з підвищенням окиснювально-відновного потенціалу металу вихід 4-нітробензойної кислоти збільшується, максимальний – в разі використання кобальт (II) ацетату.

В умовах каталізу кобальт (II) ацетатом лімітувальною стадією каталітичної схеми перетворень є реакція (1) (табл. 4):



Co^{2+} , що утворюється за реакцією (1), швидко окиснюється озonom за реакцією (2):



Різниця за швидкостями реакцій (1) і (2) настільки суттєва, що у вивченій системі іон металу здебільшого перебуває в окисненій формі, і швидкість реакції озонолізу можна знехтувати (рис. 1 (I), табл. 4).

Для підвищення швидкості та селективності окиснення 4-нітротолуолу озonom вивчили вплив домішок калій броміду, оскільки відома прискорювальна дія бромідів у реакціях окиснення аренів молекулярним киснем, що каталізується солями кобальту [10].

У таблиці 5 наведено результати, що одержані при окисненні 4-нітротолуолу за наявності кобальтбромідного каталізатора різного складу. За цими даними, при ініціюванні селективного окиснення за метильною гру-

Таблиця 1. Зміна кількісного складу продуктів реакції озону з 4-нітротолуолом із часом за $t = 20\text{ }^\circ\text{C}$

Час реакції, хв	Продукти реакції, моль·л ⁻¹			
	Озоніди	4-Нітробензиловий спирт	4-Нітробензальдегід	4-Нітробензойна кислота
30	0,108	0,020	0,010	0,005
90	0,222	0,010	0,035	0,025
180	0,288	–	–	0,071
240	0,301	–	–	0,097

$[ArCH_3]_0 = 0,4$; $[O_3]_0 = 4,0 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹; $V_p = 0,01$ л

Таблиця 2. Вплив температури на селективність окиснення (умови – табл. 1)

Температура, °C	Озоніди, %	Вихід 4-нітробензойної кислоти, %
20	75,0	24,2
50	64,5	24,8
70	53,8	25,3
90	40,9	26,6

Таблиця 3. Вплив природи каталізатора на селективність окиснення 4-нітротолуолу озonom в оцтовій кислоті при 90 °C

Каталізатор	$E_p^{298} Me^n/Me^{n+1}$	Вихід 4-нітробензойної кислоти, %
Co(OAc) ₂	1,810	86,5
Mn(OAc) ₂	1,510	56,4
Pd(OAc) ₂	0,987	37,2
Cr(OAc) ₃	0,740	30,9

$[ArCH_3]_0 = 0,4$; $[Me(OAc)_2]_0 = 0,14$; $[O_3]_0 = 4 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹

Таблиця 4. Кінетичні параметри реакцій каталітичного циклу при окисненні 4-нітротолуолу озonom при 90 °C

Номер реакції	Реакція	$k_{эф.}$ л ³ (моль·с) ⁻¹	τ , моль ³ (л·с) ⁻¹
2	$Co^{2+} + O_3$	$9,3 \cdot 10^2$	$5,8 \cdot 10^{-2}$
1	$ArCH_3 + Co^{3+}$	0,013	$0,9 \cdot 10^{-3}$
I (рис. 1)	$ArCH_3 + O_3$	0,46	$0,9 \cdot 10^{-4}$

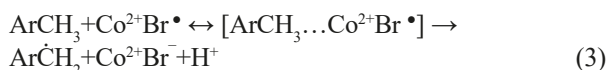
$[ArCH_3]_0 = 0,4$; $[Co(OAc)_2]_0 = 0,14$; $[O_3]_0 = 4 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹

Таблиця 5. Вплив складу каталізатора на вихід 4-нітробензойної кислоти при окисненні 4-нітротолуолу озonom (умови – табл. 3)

$[Co(OAc)_2]_0$, моль·л ⁻¹	$[KBr]_0$, моль·л ⁻¹	Вихід 4-нітробензойної кислоти, %
0,140	–	86,5
0,004	0,084	32,4
0,009	0,084	51,3
0,020	0,084	95,6
0,045	0,084	95,3
0,020	0,015	73,3
0,020	0,030	85,6
0,020	0,065	91,1

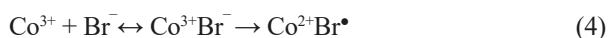
пою кобальт (II) ацетатом без калій броміду ароматична кислота утворюється з максимальним виходом при високій концентрації солі кобальту ($0,14 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

Додавання броміду, підвищуючи селективність окиснення, одночасно дає змогу знизити оптимальну концентрацію каталізатора до $0,02 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. Максимальної селективності окиснення 4-нітротолуолу досягають при співвідношенні $[\text{Co}^{2+}]:[\text{Br}^-] = 1:4$. Наступне збільшення концентрації броміду металу або солі кобальту не впливає на швидкість окиснення і вихід 4-нітробензойної кислоти (табл. 5). Це підтверджує здійснення селективного окиснення через утворення проміжного координаційного комплексу між субстратом і кобальтбромідним радикалом (3) [10]:

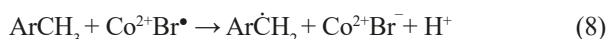


Обговорення

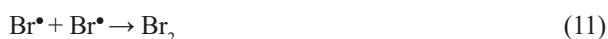
За даними фахової літератури, нині немає єдиного погляду на механізм каталізу кобальт (II) за наявності калій броміду. Вважають [9], що висока каталітична активність суміші пов'язана з ініціюванням окиснення метилбензолів за реакцією з радикалом броміду:



Інші автори вважають, що утворений у системі за реакцією (4) кобальтбромідний комплекс досить стійкий, і ініціювання окиснення здійснюється за реакцією метилбензолу з активним кобальтбромідним іон-радикалом (3) [10]:



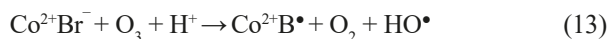
Відповідно до схеми (4–7), активний радикал броміду під час окиснення молекулярним киснем утворюється за реакціями (4) і (5). Отже, науковий інтерес викликає досліджувана система $\text{ArCH}_3 - \text{O}_3 - \text{KBr}$, в якій іони броміду також активно окиснюються з утворенням радикалів броміду. Якщо каталіз дійсно здійснюється за схемою (4–7), озонування 4-нітротолуолу за наявності калій броміду має відбуватися з утворенням окисненнісних ароматичних продуктів. Але дослідження показали, що реально в системі $\text{ArCH}_3 - \text{O}_3 - \text{KBr}$ відбуваються реакції:



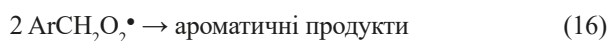
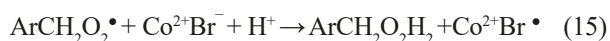
Лише введення в систему кобальт (II) ацетату викликає активне включення 4-нітротолуолу в окиснення з

утворенням 4-нітробензойної кислоти (табл. 5). Ці відомості – додатковий аргумент для ініціювання реакції за схемою (8).

Отже, висока каталітична активність кобальт (II) ацетату за наявності калій броміду пов'язана з утворенням високоактивного кобальтбромідного іон-радикального комплексу за схемою:



Далі – за реакціями (8) і (7). Наступні перетворення бензильного радикала можна описати схемою реакцій:



За наявності каталізатора і сильного окисника (озону) вже від початку відбувається швидка реакція (13), внаслідок чого в системі з'являються активні частинки $\text{Co}^{2+}\text{Br}^\bullet$, що залучають у процес окиснення 4-нітротолуол за реакцією (8). У реакції з 4-нітротолуолом активніший кобальтбромідний комплекс ($k(\text{ArCH}_3 + \text{Co}^{2+}\text{Br}^\bullet) / k(\text{ArCH}_3 + \text{Co}^{3+}) = 12$; $T = 100 \text{ }^\circ\text{C}$ [9]). Тому без калій броміду ініціювання окиснення в системі перебігає за реакцією 4-нітротолуолу з Co^{3+} (1), при збільшенні концентрації калій броміду концентрація вільного Co^{2+} знижується, і 4-нітротолуол залучається в процес окиснення, передусім за реакцією (8). Це сприяє зменшенню оптимальної концентрації кобальт (II) ацетату для отримання 4-нітробензойної кислоти з максимальним виходом.

Висновки

1. Дослідили продукти, умови та кінетику реакції окиснення 4-нітротолуолу озonom в оцтовій кислоті. Виявили, що реакція перебігає переважно за подвійними зв'язками ароматичного кільця, менше – за метильною групою. Вихід 4-нітробензойної кислоти за цих умов не перевищує 24,2 %.

2. Введення в систему каталізатора (кобальт (II) ацетату) істотно підвищує селективність окиснення 4-нітротолуолу за метильною групою, вихід 4-нітробензойної кислоти досягає 86,5 %, але оптимальна концентрація каталізатора доволі велика ($0,14 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

3. Додавання калій броміду в зону реакції призводить до утворення активнішого кобальтбромідного каталізатора, що збільшує вихід 4-нітробензойної кислоти до 95,6 % і знижує оптимальну концентрацію кобальт (II) ацетату в системі всемеро ($0,02 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

4. У результаті досліджень розробили новий екологічно чистий, низькотемпературний метод синтезу 4-нітробензойної кислоти шляхом здійснення процесу озонування 4-нітротолуолу в розчині льодяної оцтової кислоти за температури $90 \text{ }^\circ\text{C}$ за наявності змішаного кобальтбромідного каталізатора у співвідношенні $[\text{Co}^{2+}]:[\text{Br}^-] = 1:4$.

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», № 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: [0000-0001-5167-2454](https://orcid.org/0000-0001-5167-2454)

Баула О. П., канд. хім. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: [0000-0003-4305-6517](https://orcid.org/0000-0003-4305-6517)

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. Baula O. P., PhD, Professor 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] Безлугый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. От субстанции к лекарству. Харьков: Золотые страницы, 2005. 1244 с.
- [2] Vardanyan R. S., Hruby V. J. Local anesthetics. *Synthesis of essential drugs*. 2006. P. 9-18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52166-8.X5000-6>
- [3] Clerici M. G., Kholdeeva O. A. Liquid Phase Oxidation via Heterogeneous Catalysis: Organic Synthesis and Industrial Applications. John Wiley & Sons, Inc., 2013. 546 p. <https://doi.org/10.1002/9781118356760>
- [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] 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 Chemistry*. 2019. Vol. 21, Iss. 22. P. 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Галстян А. Г., Бушуев 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. 13-18. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Разумовский С. Д. Озон и его реакции с ароматическими соединениями в жидкой фазе. Луганск: ВУНУ, 2004. 272 с.
- [9] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Галстян А. Г. Жидкофазное каталитическое окисление ароматических соединений озоном. Луганск: ВУНУ, 2009. 415 с.
- [10] Sakota K., Kamija J., Ohta N. The autooxidation of toluene catalyzed with cobalt monobromide in acetic acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1968. Vol. 41, Iss. 3. P. 641-646. <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.641>

References

- [1] Bezuglyi, P. A., Bolotov, V. V., & Gritsenko, I. S. (2005). *От субстанции к лекарству* [From substance to drug]. Kharkov: Zolotyie stranitsy. [in Russian].

- [2] Vardanyan, R. S., & Hruby, V. J. (2006). Local anesthetics. In *Synthesis of essential drugs* (pp. 9-18). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52166-8.X5000-6>.
- [3] Clerici, M. G., & Kholdeeva, O. A. (2013). *Liquid Phase Oxidation via Heterogeneous Catalysis: Organic Synthesis and Industrial Applications*. John Wiley and Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118356760>
- [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] 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 Chemistry*, 21(22), 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/c9gc02095k>
- [7] Halstian, A. H., Bushuiev, A. S., & Vasylenko, Ye. Yu. (2022). Ozonuvannya 4-aminotoluolu yak novyi metod syntezu 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), 13-18. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Razumovskii, S. D. (2004). *Ozon i ego reaksii s aromaticeskimi soedineniyami v zhidkoi faze* [Ozone and its reactions with aromatic compounds in the liquid phase]. Lugansk: VUNU. [in Russian].
- [9] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Galstyan, A. G. (2009). *Zhidkofaznoe kataliticheskoe okislenie aromaticeskikh soedinenii ozonom* [Liquid-phase catalytic oxidation of aromatic compounds by ozone]. Lugansk: VNU. [in Russian].
- [10] Sakota, K., Kamija, J., & Ohta N. (1968). The autooxidation of toluene catalyzed with cobalt monobromide in acetic acid. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41(3), 641-646. <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.641>