



Дослідження кінетики реакції естерифікації монохлороцтової кислоти

Ю. В. Карпенко^{*1,A,C,D,F}, Т. В. Панасенко^{2,A,D,F}, В. І. Генчева^{2,A,E,F}, Є. О. Карпун^{1,A,B,D,E}, М. Д. Ярова^{2,B,E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Запорізький національний університет, Україна

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

Естерифікація карбонових кислот має широке академічне застосування в органічному синтезі, а також використання у промисловості; наприклад, реакції естерифікації монохлороцтової кислоти зі спиртами дуже поширені у фармацевтичній промисловості. Традиційно естерифікацію проводять із використанням рідких мінеральних кислотних каталізаторів, як-от H_2SO_4 , H_3PO_4 , HF тощо. Реакційна спроможність естерів більша, ніж карбонових кислот, робить їх придатними для багатьох синтезів. Високу реакційну здатність зв'язку C–Cl у монохлороцтової і 3-хлоропропіонової кислот використовують у багатьох синтезах. Естери монохлороцтової та 3-хлоропропіонової кислот широко використовують як алкілувальні агенти для нуклеофільних атомів Сульфуру, Нітрогену та Оксигену за стандартних умов.

Мета роботи – дослідження закономірностей реакції естерифікації монохлороцтової кислоти бутан-1-овим спиртом у присутності концентрованої сульфатної кислоти.

Матеріали та методи. Вихідні реагенти для синтезу закупили в Sigma (Aldrich). Точки кипіння визначали звичайною перегонкою при атмосферному тиску. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області $7500\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ із використанням методу нанесення рідини на плівку. Використали газовий хроматограф Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати. Для дослідження реакції естерифікації через 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 хвилин відбирали з реакційного середовища проби й аналізували з використанням газової хроматографії. Аналіз хроматограм показав, що монохлороцтова кислота повністю переходить у водну фазу, в органічному шарі її немає. Протягом дослідження на спектрах хроматограми присутні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату. Константи швидкості реакції розраховували за кінетичними рівняннями другого порядку графічним методом за тангенсом кута нахилу кінетичної кривої. Енергія активації ($E_{\text{акт}}$) знайдена за графіком залежності $\ln k$ від величини зворотної абсолютної температури та збігається з даними наукової літератури щодо реакції естерифікації.

Висновки. На спектрах хроматограми наявні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату. Результати показали: підвищення температури від $100\text{ }^\circ\text{C}$ до $120\text{ }^\circ\text{C}$ призводить до зменшення константи швидкості реакції та реакція відбувається на порядок швидше. Енергія активації ($E_{\text{акт}}$) реакції естерифікації становить 165 kJ/mol . Аналізуючи мас-спектр бутил монохлорацетату, виявили, що молекули бутил монохлорацетату фрагментуються до фрагмента монохлороцтової кислоти, фрагмента $(CH_3CO)^+$, залишки бутилового радикала, іонів $(Cl-CH_2CO)^+$. В ІЧ-спектрі наявні смуги поглинання, характерні для естерів, як-от груп: $\nu C=O$, $C-C-O$, CH_3 , CH_2 , $O-CH_2-C$, $C-Cl$.

Research kinetics of the monochloroacetic acid esterification

Yu. V. Karpenko, T. V. Panasenko, V. I. Hencheva, Ye. O. Karpun, M. D. Yarova

Esterification of carboxylic acids has vast academic applications in organic synthesis and finds industrial uses as well; for instance, reactions involving esterification of monochloroacetic acid with alcohols are widespread in the pharmaceutical industry. Traditionally esterification has been performed using liquid mineral acid catalysts, such as H_2SO_4 , H_3PO_4 , HF, etc. Since reactivity of esters is higher than that of carboxylic acids, they are more applicable for organic synthesis. Particularly, high reactivity of C–Cl bonds in monochloroacetic and 3-chloropropionic acids is used in many syntheses. Monochloroacetic and 3-chloropropionic acid esters are widely used as alkylation agents for nucleophilic atoms, such as Sulfur, Nitrogen, and Oxygen, at standard conditions.

The purpose of this work was to investigate patterns of the esterification reaction between monochloroacetic acid and butan-1-ol in the presence of concentrated sulfuric acid.

Materials and methods. Starting reagents were purchased from Sigma-Aldrich. Boiling points were determined using conventional distillation at atmospheric pressure. Bruker Alpha spectrophotometer was used to obtain IR spectra in the wavenumber range of $7500\text{--}400\text{ cm}^{-1}$

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК 615.31:547.464].074
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198120



Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 31–37

Ключові слова: кінетика реакції, монохлороцтова кислота, бутил монохлорацетат, газова хроматографія.

*E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Надійшла до редакції: 13.01.2020 // Після доопрацювання: 17.01.2020 // Прийнято до друку: 20.01.2020

<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198120>

using a technique of placing a liquid onto the film. Agilent 7890B gas chromatography system coupled with Agilent 5977B mass spectrometry detector was used for the separation of the compounds, while NIST14 library was used for compound identification by mass spectra.

Results. In the investigation of the esterification reaction, samples were drawn from the reactive medium at 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 minutes of the reaction and analyzed by gas chromatography. Analysis of the chromatograms showed that monochloroacetic acid migrates into the aqueous phase completely, and it is not observed in the organic phase. Mainly two peaks were present on chromatograms, which were identified by mass spectra as butan-1-ol and butyl monochloroacetate. Reaction rate constants were evaluated using a second-order kinetic model following the graphical method, which uses the slope of the best-fit line. The activation energy (E_{act}) was calculated using the plot of $\ln k$ the inverse of absolute temperature, and the obtained value was in agreement with the literature data available for esterification reactions.

Conclusions. Mainly two peaks were observed on the chromatograms, which correspond to butan-1-ol and butyl monochloroacetate, as identified by mass spectra. Based on the obtained results, it may be established that temperature increase from 100 °C to 120 °C leads to the decrease of the reaction rate constant, and the reaction progresses by one order faster. The activation energy (E_{act}) of the esterification reaction equals 165 kJ/mol. The analysis of a mass spectrum of butyl monochloroacetate revealed that butyl monochloroacetate molecules are fragmented into monochloroacetic acid fragments, $(CH_3CO)^+$ ions, butyl radical particles, and $(Cl-CH_2CO)^+$ ions. IR spectrum contains absorption bands characteristic to esters, specifically: $\nu C=O$, C-C-O, CH_3 , CH_2 , O- CH_2 -C, C-Cl.

Key words: reaction kinetics, monochloroacetic acid, butyl monochloroacetate, gas chromatography.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 31–37

Исследование кинетики реакции эстерификации монохлоруксусной кислоты

Ю. В. Карпенко, Т. В. Панасенко, В. І. Генчева, Е. А. Карпун, М. Д. Яровая

Эстерификация карбоновых кислот имеет широкое академическое применение в органическом синтезе, а также использование в промышленности; например, реакции эстерификации монохлоруксусной кислоты со спиртами очень распространены в фармацевтической промышленности. Традиционно эстерификации проводят с использованием жидких кислотных катализаторов, таких как H_2SO_4 , H_3PO_4 , HF и т.д. Реакционная способность эфира больше, чем карбоновых кислот, делает их пригодными для многих синтезов. Высокую реакционную способность связи C-Cl в монохлоруксусной и 3-хлорпропионовой кислот используют во многих синтезах. Сложные эфиры монохлоруксусной и 3-хлорпропионовой кислот широко используют в качестве алкилирующих агентов для нуклеофильных атомов Сульфура, Нитрогена и Оксигена при стандартных условиях.

Цель работы – исследование закономерностей реакции эстерификации монохлоруксусной кислоты бутил-1-овым спиртом в присутствии концентрированной сульфатной кислоты.

Материалы и методы. Исходные реагенты для синтеза закуплены в Sigma (Aldrich). Точки кипения определяли обычной перегонкой при атмосферном давлении. ИК-спектры снимались на спектрофотометре Bruker Alpha в области 7500-400 cm^{-1} с использованием метода нанесения жидкости на пленку. Использовали газовый хроматограф Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B. Для идентификации компонентов использовали библиотеку масс-спектров NIST14.

Результаты. Для исследования реакции эстерификации через 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 минут отбирали с реакционной среды пробы и анализировали с использованием газовой хроматографии. Анализ хроматограмм показал, что монохлоруксусная кислота полностью переходит в водную фазу, в органическом слое ее нет. В течение исследования на спектрах хроматограммы присутствуют в основном 2 пика, соответствующие бутан-1-ола и бутил монохлорацетата. Константы скорости реакции рассчитывали по кинетическим уравнениям второго порядка графическим методом с тангенсом угла наклона кинетической кривой. Энергии активации (E_{act}) найдена по графику зависимости $\ln k$ от величины обратной абсолютной температуры и совпадает с данными научной литературы для реакций эстерификации.

Выводы. На спектрах хроматограммы присутствуют в основном 2 пика, соответствующие бутан-1-олу и бутил монохлорацетату. Результаты показали, что повышение температуры от 100 °C до 120 °C приводит к уменьшению константы скорости реакции, и реакция происходит на порядок быстрее. Энергия активации (E_{act}) реакции эстерификации равна 165 кДж/моль. При анализе масс-спектра бутил монохлорацетата обнаружено, что молекулы бутил монохлорацетата фрагментируются к фрагменту монохлоруксусной кислоты, фрагмента $(CH_3CO)^+$, остатки бутилового радикала, ионов $(Cl-CH_2CO)^+$. В ИК-спектре имеются полосы поглощения, характерные для эфиров, а именно групп: $\nu C=O$, C-C-O, CH_3 , CH_2 , O- CH_2 -C, C-Cl.

Ключевые слова: кинетика реакции, монохлоруксусная кислота, бутил монохлорацетат, газовая хроматография.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 31–37

Естерифікація карбонових кислот має широке академічне застосування в органічному синтезі, а також використання у промисловості; наприклад, реакції естерифікації монохлороцтової кислоти зі спиртами дуже корисні в лікарській промисловості. Традиційно естерифікацію здійснюють із використанням рідких мінеральних кислотних катализаторів, як-от H_2SO_4 , H_3PO_4 , HF тощо [1]. Дослідили та розробили багато катализаторів або методів

синтезів нового типу, але необхідно уникати використання великих кількостей конденсуючих реагентів і активаторів, щоб сприяти ефективності реакції естерифікації [2]. Більшість катализаторів є токсичними, корозійними та часто складно видаляються з реакційного середовища. Найефективнішою є пряма естерифікація еквімолярних кількостей карбонової кислоти та спирту з використанням невеликих кількостей екологічно чистих катализаторів.

Пошук ефективних процесів реакції естерифікації надзвичайно активний, про це свідчить кілька сотень статей, оглядів і патентів, що публікуються щороку. Низка корисних і надійних способів естерифікації каталізуються солями скандію [3], лантаноїдів [4], сполуками бору [5], солями алюмінію [6], іонообмінними смолами [7]. Але екологічні міркування обмежують можливість застосування інших корисних каталізаторів. А також немає багатьох реагентів, що доступні для комерційного застосування, та які можуть використовуватися в реакціях естерифікації в м'яких умовах. Відомо, що використання кислотних каталізаторів Льюїса для реакцій органічного синтезу в рідкій фазі може давати багато переваг, наприклад, чистий розчин продукту реакції може бути отриманий після простої фільтрації, а каталізатор готовий до регенерації та повторного використання. Однак деякі недоліки все ще наявні в окремих кислотних каталізаторах Льюїса, наприклад, їхній легкий гідроліз у воді й повітрі, низька активність після втрати чистоти [8] тощо.

Бутил монохлорацетат – важливий органічний проміжний продукт, який широко застосовується в сільськогосподарських і медичних хімікатах, косметичці тощо [9]. У традиційному синтезі реакція естерифікації монохлороцтової кислоти з бутан-1-олом каталізується з використанням мінеральних рідких кислот, як-от сірчана кислота та *n*-толуолсульфокислота. Каталітична активність гомогенних каталізаторів висока, але недоліками є їхня корозійна природа, наявність побічних реакцій і той факт, що каталізатор не може бути легко відокремлений від реакційної суміші.

Є кілька причин, що зумовлюють необхідність експериментального вивчення кінетики реакції. З практичної точки зору, може виникнути необхідність знати час перебігу реакції в різних умовах для планування промислового процесу. З теоретичної точки зору, кінетичні дослідження є інструментом, що необхідний для перетворення розпливчастих якісних уявлень у систематичні кількісні залежності. Інтерпретація механізму реакції починається зі знання кінетики процесу.

Реакційна спроможність естерів більша, ніж у карбонових кислот, робить їх придатними для багатьох синтезів. Більшість реакцій використовують високу реакційну здатність зв'язку C–Cl у монохлороцтовій і 3-хлоропропіоновій кислотах [10,11].

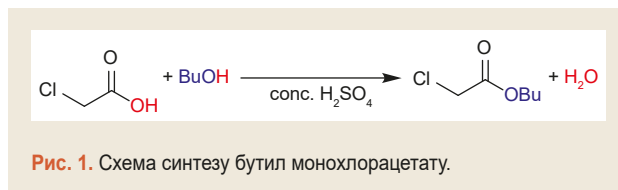
Естери монохлороцтової та 3-хлоропропіонової кислот широко застосовують як алкілувальні агенти для нуклеофільних атомів Сульфуру [12,13], Нітрогену [14,15] та Оксигену [16,17] за стандартних умов.

Мета роботи

Дослідження закономірностей реакції естерифікації монохлороцтової кислоти бутил-1-овим спиртом у присутності концентрованої сульфатної кислоти.

Матеріали і методи дослідження

Загальні положення. Вихідні реагенти для синтезу закупили в Sigma (Aldrich). Точки кипіння визнача-



ли звичайною перегонкою при атмосферному тиску. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 см⁻¹ із використанням методу нанесення рідини на плівку.

Газова хроматографія (GCMS). Газовий хроматограф Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Хроматографічна колонка DB-5ms – завдовжки 30 м, із внутрішнім діаметром – 250 мкм і товщиною фази – 0,25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,4 мл/хв. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Поділ потоку – 1:50. Температура блоку введення проб – 180 °С (початкова), 250 °С (кінцева). Температура термостата: програмована – 40 °С (витримка 1 хв), до 260 °С зі швидкістю 25 об/хв (витримка 0,2 хв). Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Синтез бутил монохлорацетату (рис. 1). Розчинили 47,3 г (0,5 моль) монохлороцтової кислоти в 0,8 моль бутан-1-олу та додали 11 мл (0,22 моль) концентрованої сульфатної кислоти ($\rho = 1,84$ г/мл). Ставимо нагрівати зі зворотним холодильником на киплячу водяну баню протягом 5–6 годин при температурі 100 °С, а також на піщаній бані при температурі кипіння бутан-1-олу (120 °С). Розчин, охолодивши, виливаємо в ділільну воронку з холодною водою, промиваємо водою, а потім насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату доводимо до нейтрального середовища. Переганяємо при нормальному тиску та сушимо над кальцій хлоридом.

Бутил монохлорацетат. Вихід 90,8 %. Рухлива, безбарвна або світло-солом'яного кольору рідина зі специфічним запахом. $T_{\text{кип.}} = 183,1$ °С, $R_d = 1.071$ г/см³, $n_D = 1,430$. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z 102 (M+, 1%), 87 (16), 74 (64), 71 (50), 59 (22), 43 (100).

Через 20, 40, 90, 120, 160, 200, 240, 360 хвилин брали з реакційного середовища проби й аналізували за допомогою газової хроматографії.

Результати

Протягом дослідження на спектрах хроматограми наявні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату. Дані про хроматографічні піки наведені на рис. 2.

На рис. 3 наведені кінетичні криві реакції естерифікації монохлороцтової кислоти, що отримані за даними газової хроматографії витрачення бутан-1-олу та бутил монохлорацетату в реакції.

Константи швидкості реакції, що досліджували, розраховували за кінетичними рівняннями другого порядку графічним методом за тангенсом кута нахилу кінетичної кривої. Значення отриманих констант швидкостей реакцій 2 порядку наведені в таблиці 1.

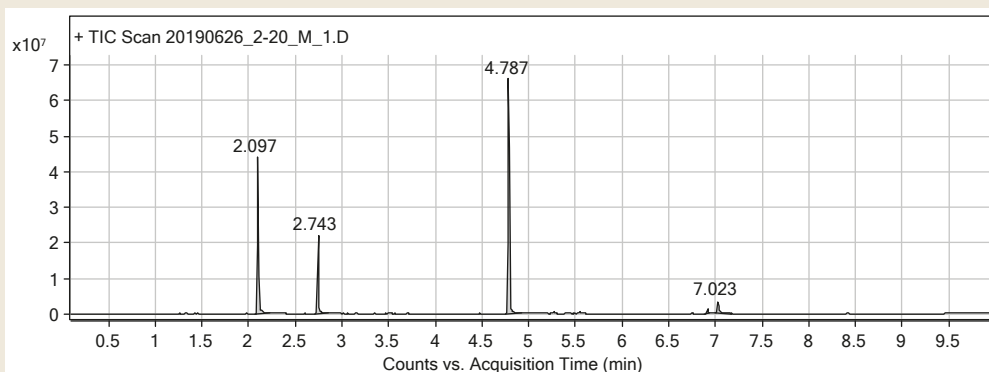


Рис. 2. Спектр газової хроматограми реакції естерифікації при 360 хв.

| Сполука | RT | Height, % | Area, % | Area Sum % | Base Peak, m/z |
|--------------------------------------|-------|-----------|---------|------------|----------------|
| Бутан-1-ол | 2,097 | 65,43 | 58,2 | 33,22 | 56,1 |
| Бутил монохлорацетат | 4,787 | 100 | 100 | 61,93 | 56,1 |
| Дибутиловий естер сульфатної кислоти | 7,023 | 5,2 | 5,85 | 3,96 | 55,1 |

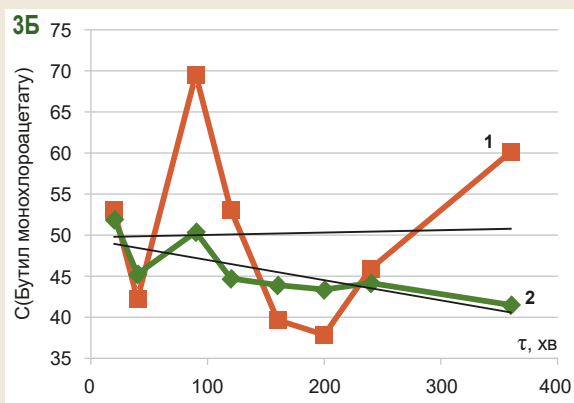
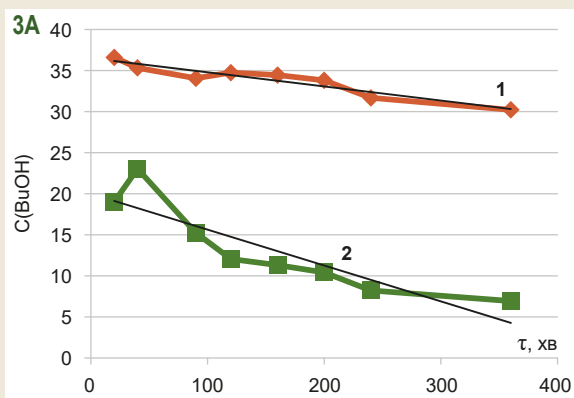


Рис. 3. Залежність концентрації бутан-1-олу (А) та бутил монохлорацетату (Б) від часу: (1) – T = 100 °C; (2) – T = 120 °C.

Таблиця 1. Значення константи швидкостей реакції 2 порядку

| № з/п | Температура, К | Константа реакції |
|-------|----------------|-------------------|
| 1 | 100 | 0,0003 |
| 2 | 120 | 0,00002 |

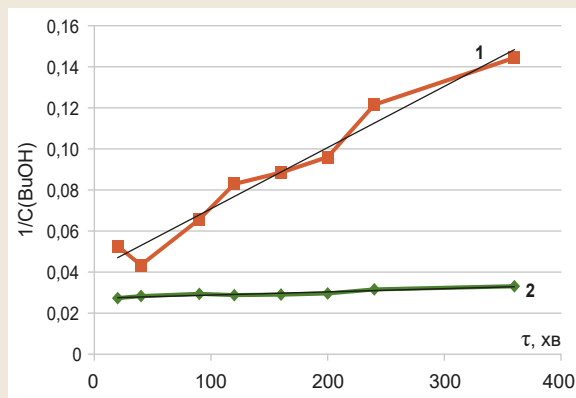


Рис. 4. Кінетичні криві реакції естерифікації монохлороцтової кислоти:
 (1) – T = 100 °C ($y = 0,0003x + 0,041$; $R^2 = 0,9651$);
 (2) – T = 120 °C ($y = 2E-05x + 0,0272$; $R^2 = 0,9008$).

Аналізуючи мас-спектр бутил монохлорацетату (рис. 5), протонований молекулярний іон був ледь помітний у спектрі. Виявили, що молекули бутил монохлорацетату фрагментуються до фрагмента монохлороцтової кислоти при m/z 95, іони при m/z 43 та m/z 41 найімовірніше фрагмент (CH_3CO)⁺. Іони m/z 55, m/z 56, m/z 57 свідчать про фрагменти залишків бутилового радикала – C_4H_9^+ , $\text{C}_4\text{H}_8^{2+}$, $\text{C}_4\text{H}_7^{3+}$. Фрагментація також мала тенденцію до утворення іонів m/z 77 і m/z 79, що утворенні відриванням естерного залишку – $(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CO})^+$. Ступінь фрагментації бутил монохлорацетату також пояснює підвищений RSD для сполуки, оскільки частина вимірюваних мас мала дуже низькі концентрації.

Для остаточного підтвердження бутил монохлорацетату зняли ІЧ-спектр на плівці. В ІЧ-спектрі наявні смуги поглинання, що характерні для таких груп, як-от $\nu\text{C}=\text{O}$ у межах 1739–1757 cm^{-1} , груп C–C–O 1185–1311 cm^{-1} (рис. 6).

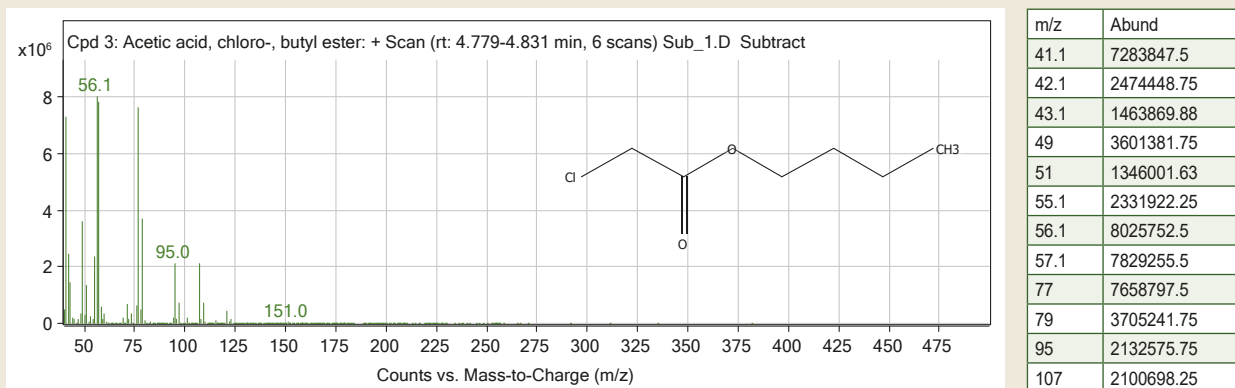


Рис. 5. Мас-спектр (EI, 70 eV) бутил монохлорацетату.

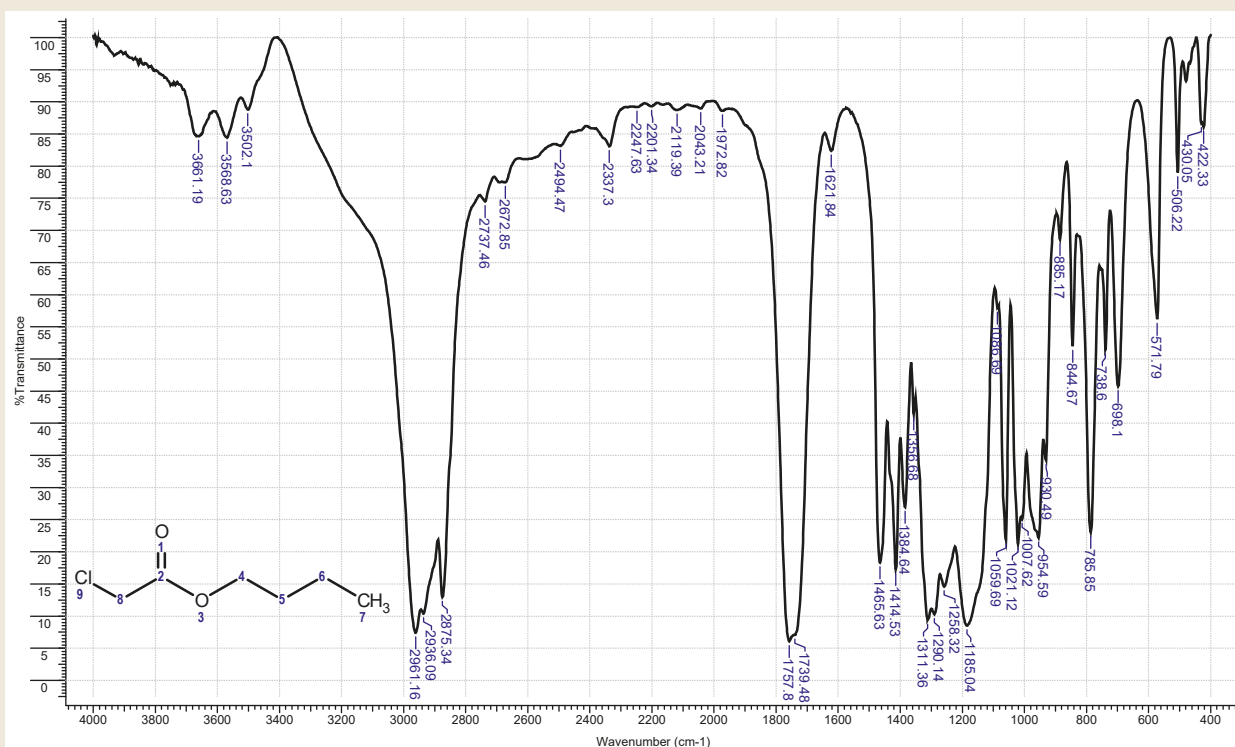


Рис. 6. ІЧ-спектр бутил монохлорацетату.

Сильні асиметричні вібрації груп CH_3 , CH_2 реєстрували в межах $2875\text{--}2961\text{ cm}^{-1}$. В області 1086 cm^{-1} відповідає вібрації фрагмента $\text{O-CH}_2\text{-C}$. Зв'язок C-Cl реєстрували з сильною інтенсивністю в межах 785 cm^{-1} .

Обговорення

Аналіз хроматограм показав: монохлороцтова кислота повністю переходить у водну фазу, в органічному шарі її немає. Питання про зміну початкового об'єму реакційної суміші дослідили вимірюванням густини на початку та в кінці реакції естерифікації. Встановили, що зміна об'єму внаслідок реакції не перевищує $0,1\%$ та ним можна знехтувати.

Також розраховали молярні об'єми системи через масу моля системи та експериментально визначеної щільності.

Отримали результат: відхилення об'ємів від розрахованих за адитивною формулою – незначні. Вважаємо за краще розглядати реакційні суміші як ідеальні щодо об'єму. Помилка, що вноситься за цим наближенням, не перевищувала $0,5\%$.

Експериментальні криві добре вкладаються на прямі в координатах $1/C - \tau$ (рис. 4). Це свідчить, що реакція естерифікації монохлороцтової кислоти має другий порядок за бутан-1-олом. Варто відзначити, що при побудові кінетичних кривих не враховували початкову концентрацію бутан-1-олу після додавання в реактор, оскільки визначення концентрації неможливе через збереження сталості концентрації розчину під час відбору проби.

Константа швидкості змінюється залежно від температури та природи речовин, що вступають у реакцію.

Отримані в ході одного кінетичного дослідження константи швидкості не можна статистично обробити, оскільки вони безперервно змінювалися з часом. Однак за будь-якої температури проводили не менше ніж 2–3 досліди. Відтворюваність між повторними дослідами була майже 3%. Ми можемо оцінити інструментальну помилку у визначенні константи швидкості, яка складається з помилки ваг, термостатування, визначення початкових концентрацій хроматографічним методом. Приблизно вона становила 3,5–4%.

Енергія активації ($E_{\text{акт.}}$) знайдена за графіком залежності $\ln k$ від величини зворотної абсолютної температури (тангенс кута нахилу цієї прямої чисельно дорівнює $E_{\text{акт.}}$) і становить 165 кДж/моль [18]. Енергія активації описує потенціальний бар'єр, який повинні подолати частинки для того, щоб реакція відбулася. Чим менша енергія активації реакції, тим вища її швидкість, що і спостерігаємо: реакція при температурі 120 °C відбувається на порядок швидше. Ця реакція можлива і при кімнатній температурі, але потребує відповідно більше часу для витримування реакційної суміші.

Висновки

1. На спектрах хроматограми наявні переважно 2 піки, що відповідають бутан-1-олу та бутил монохлорацетату.

2. Результати показали, що підвищення температури від 100 °C до 120 °C призводить до зменшення константи швидкості реакції. Згідно з результатами дослідження хроматограм, повна конверсія бутил монохлорацетату настає при температурі 120 °C за 90 хв, а при температурі 100 °C за 240 хв. Енергія активації ($E_{\text{акт.}}$) реакції естерифікації дорівнює 165 кДж/моль.

3. Аналізуючи мас-спектр бутил монохлорацетату, виявили, що молекули бутил монохлорацетату фрагментуються до фрагмента монохлороцтової кислоти, фрагмента $(\text{CH}_3\text{CO})^+$, залишки бутилового радикала, іонів $(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CO})^+$.

4. В ІЧ-спектрі наявні смуги поглинання, що характерні для естерів, а саме груп: $\nu\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}-\text{O}$, CH_3 , CH_2 , $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$, $\text{C}-\text{Cl}$.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

Генчева В. І., канд. біол. наук, доцент каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ярова М. Д., магістр каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Hencheva V. I., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yarova M. D., Magister Student of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. химии, Запорожский национальный университет, Украина.

Генчева В. І., канд. биол. наук, доцент каф. химии, Запорожский национальный университет, Запорожье, Украина.

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ярова М. Д., магистр каф. химии, Запорожский национальный университет, Украина.

Список літератури

- [1] Esterification of Chloroacetic Acid with Alcohols Catalyzed by Zinc Methanesulfonate / J. Ma, H. Jiang, H. Gong, Z. L. Sun. *Petroleum Science and Technology*. 2006. Vol. 24, Iss. 5. P. 431-440. <https://doi.org/10.1081/lft-200043689>
- [2] Ishihara K., Ohara S., Yamamoto H. Direct condensation of carboxylic acids with alcohols catalyzed by hafnium(IV) salts. *Science*. 2000. Vol. 290, Iss. 5494. P. 1140-1142. <https://doi.org/10.1126/science.290.5494.1140>
- [3] Scandium Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Lewis Acid Catalyst in Acylation of Alcohols with Acid Anhydrides and Mixed Anhydrides / K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto. *Journal of Organic Chemistry*. 1996. Vol. 61, Iss. 14. P. 4560-4567. <https://doi.org/10.1021/jo952237x>
- [4] Zhang W., Wang P. G. Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate catalyzed electrophilic aromatic substitution with glyoxalate and lipase-mediated product resolution: A convenient route to optically active aromatic alpha-hydroxy esters. *Journal of Organic Chemistry*. 2000. Vol. 61, Iss. 14. P. 4732-4735. <https://doi.org/10.1021/jo991916v>
- [5] Dyke C. A., Bryson T. A. Esterification of carboxylic acids with boron trichloride. *Tetrahedron Letters*. 2001. Vol. 42, Iss. 24. P. 3959-3961. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)00602-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)00602-5)
- [6] Izumi Y., Urabe K., Onaka M. Development of catalyst materials for acid-catalyzed reactions in the liquid phase. *Catalysis Today*. 1997. Vol. 35, Iss. 1-2. P. 183-188. [https://doi.org/10.1016/s0920-5861\(96\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0920-5861(96)00126-5)
- [7] Yadav G. D., Thathagar M. B. Esterification of maleic acid with ethanol over cation-exchange resin catalysts. *Reactive & Functional Polymers*. 2002. Vol. 52, Iss. 2. P. 99-110. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(02\)00086-x](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(02)00086-x)
- [8] Direct ester condensation from a 1 : 1 mixture of carboxylic acids and alcohols catalyzed by hafnium(IV) or zirconium(IV) salts / K. Ishihara, M. Nakayama, S. Ohara, H. Yamamoto. *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58, Iss. 41. P. 8179-8188. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(02\)00966-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(02)00966-3)
- [9] Карпенко Ю. В., Омельянчик Л. В. Дослідження кінетики рідкофазного гідрознолізу бутілових естерів 2-(2r-9-оксоакридин-10(9H)-ін) етанових кислот. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2018. Vol. 26, Iss. 1. P. 31-39. <https://doi.org/10.15421/081804>
- [10] Chloroacetic Acids / G. Koenig, E. Lohmar, N. Rupprich et al. // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. https://doi.org/10.1002/14356007.a06_537.pub3

- [11] Mechanism of Chlorination Process: From Propanoic Acid to alpha-Chloropropanoic Acid and Byproducts Using Propanoic Anhydride as Catalyst / D. Xue, Y. Li, J. S. Liu et al. *Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 2017. P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/1307541>
- [12] Dubenko R. G., Bazavova I. M., Pel'kis P. S. Investigations in the 4-aryl-5-arylamino-1,2,4-triazoline-3-thione series – S- and N-substituted derivatives of substituted 4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazoline-3-thiones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1971. Vol. 7, Iss. 1. P. 121-124. <https://doi.org/10.1007/BF00477966>
- [13] Alkylation of Tetrahydropyrimidine-2-Thiones with Ethyl Chloroacetate / A. K. Shiryayev, N. G. Kolesnikova, N. M. Kuznetsova, E. A. Lashmanova. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014. Vol. 49, Iss. 11. P. 1681-1686. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1420-8>
- [14] Synthesis of imidazol-1-yl-acetic acid hydrochloride: A key intermediate for zoleidronic acid / S. K. Singh, N. Manne, P. C. Ray et al. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 4. <https://doi.org/10.3762/bjoc.4.42>
- [15] Synthesis, biological activities, and molecular docking studies of 2-mercaptobenzimidazole based derivatives / M. Ali, S. Ali, M. Khan et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 80. P. 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.032>
- [16] Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. Fluorine-Containing Heterocycles: Part III. Synthesis of Some New Furo[2,3-b]-, Pyrazolo[3,4-b]- and Thieno[2,3-b]Pyridines with Anticipated Biological Activities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 7, Iss. 6. P. 936-946. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.035>
- [17] Korthals K. A., Wulff W. D. Traceless stereoinduction in the one-pot assembly of all three rings of hexahydroindolopyrans. *Journal of the American Chemical Society*. 2008. Vol. 130, Iss. 10. P. 2898-2899. <https://doi.org/10.1021/ja077579m>
- [6] Izumi, Y., Urabe, K., & Onaka, M. (1997). Development of catalyst materials for acid-catalyzed reactions in the liquid phase. *Catalysis Today*, 35(1-2), 183-188. [https://doi.org/10.1016/s0920-5861\(96\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0920-5861(96)00126-5)
- [7] Yadav, G. D., & Thathagar, M. B. (2002). Esterification of maleic acid with ethanol over cation-exchange resin catalysts. *Reactive & Functional Polymers*, 52(2), 99-110. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(02\)00086-x](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(02)00086-x)
- [8] Ishihara, K., Nakayama, M., Ohara, S., et al. (2002). Direct Ester Condensation from a 1:1 Mixture of Carboxylic Acids and Alcohols Catalyzed by Hafnium(IV) or Zirconium(IV) Salts. *Tetrahedron*, 58(41), 8179-8188.
- [9] Karpenko, Y. V., & Omelyanchuk, L. A. (2018). Doslidzhennia kinetyky ridkofaznoho hidrazynolizu butylovykh esteriv 2-(2r-9-oksoakrydyn-10(9H)-il)etanovykh kyslot [Studying the kinetics of liquid phase hydrazinolysis butyl 2-(2r-9-oxoacridine-10(9H)-yl) acetates]. *Bulletin of Dnipropetrovsk University-Series Chemistry*, 26(1), 31-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15421/081804>
- [10] Koenig, G., Lohmar, E., Rupprich, N., Lison, M., & Gnass, A. (2012). Chloroacetic Acids. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. https://doi.org/10.1002/14356007.a06_537.pub3
- [11] Xue, D., Li, Y., Liu, J. S., Gao, C., Xue, J. W., Li, F. X., & Lv, Z. P. (2017). Mechanism of Chlorination Process: From Propanoic Acid to alpha-Chloropropanoic Acid and Byproducts Using Propanoic Anhydride as Catalyst. *Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1155/2017/1307541>
- [12] Dubenko, R. G., Bazavova, I. M., & Pel'kis, P. S. (1971). Investigations in the 4-aryl-5-arylamino-1,2,4-triazoline-3-thione series – S- and N-substituted derivatives of substituted 4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazoline-3-thiones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 7(1), 121-124. <https://doi.org/10.1007/BF00477966>
- [13] Shiryayev, A. K., Kolesnikova, N. G., Kuznetsova, N. M., & Lashmanova, E. A. (2014). Alkylation of Tetrahydropyrimidine-2-thiones with Ethyl Chloroacetate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49(11), 1681-1686. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1420-8>
- [14] Singh, S. K., Manne, N., Ray, P. C., & Pal, M. (2008). Synthesis of imidazol-1-yl-acetic acid hydrochloride: A key intermediate for zoleidronic acid. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 4. <https://doi.org/10.3762/bjoc.4.42>
- [15] Ali, M., Ali, S., Khan, M., Rashid, U., Ahmad, M., Khan, A., . . . Latif, A. (2018). Synthesis, biological activities, and molecular docking studies of 2-mercaptobenzimidazole based derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 80, 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.032>
- [16] Bakhite, E. A., Abdel-Rahman, A. E., & Al-Taifi, E. A. (2014). Fluorine-containing heterocycles: Part III. Synthesis of some new furo 2,3-b -, pyrazolo 3,4-b - and thieno 2,3-b pyridines with anticipated biological activities. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 936-946. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.035>
- [17] Korthals, K. A., & Wulff, W. D. (2008). Traceless stereoinduction in the one-pot assembly of all three rings of hexahydroindolopyrans. *Journal of the American Chemical Society*, 130(10), 2898-2899. <https://doi.org/10.1021/ja077579m>

References

- [1] Ma, J., Jiang, H., Gong, H., & Sun, Z. L. (2006). Esterification of chloroacetic acid with alcohols catalyzed by zinc methanesulfonate. *Petroleum Science and Technology*, 24(5), 431-440. <https://doi.org/10.1081/lft-200043689>
- [2] Ishihara, K., Ohara, S., & Yamamoto, H. (2000). Direct condensation of carboxylic acids with alcohols catalyzed by hafnium(IV) salts. *Science*, 290(5494), 1140-1142. <https://doi.org/10.1126/science.290.5494.1140>
- [3] Ishihara, K., Kubota, M., Kurihara, H., & Yamamoto, H. (1996). Scandium trifluoromethanesulfonate as an extremely active Lewis acid catalyst in acylation of alcohols with acid anhydrides and mixed anhydrides. *Journal of Organic Chemistry*, 61(14), 4560-4567. <https://doi.org/10.1021/jo952237x>
- [4] Zhang, W., & Wang, P. G. (2000). Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate catalyzed electrophilic aromatic substitution with glyoxalate and lipase-mediated product resolution: A convenient route to optically active aromatic alpha-hydroxy esters. *Journal of Organic Chemistry*, 65(15), 4732-4735. <https://doi.org/10.1021/jo991916v>
- [5] Dyke, C. A., & Bryson, T. A. (2001). Esterification of carboxylic acids with boron trichloride. *Tetrahedron Letters*, 42(24), 3959-3961. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)00602-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)00602-5)