

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМ С БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ КАК “МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ” ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИКИ

Пастухов А.А.

Институт Органической Химии РАН

Ленинский просп., 47, г. Москва, 119334, РФ; e-mail: pastukhov.2013@mail.ru

Поступила в редакцию 25.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0565

Аннотация. Проведено экспериментальное исследование и термодинамическое моделирование растворимости бензойной кислоты (БК) в органических растворителях. Методами термического анализа исследованы бинарные системы бензойная кислота – бензофенон и бензойная кислота – бензил. Построены фазовые диаграммы и определены координаты эвтектических точек в этих системах. В системе бензойная кислота – бензофенон температура эвтектической точки равна 310,3 К при 18 мол. %. БК, в системе с бензилом температура равна 348,5 К при 35 мол. % БК. Политермы растворимости бензойной кислоты представлены в виде линейной зависимости: $\ln X = a - b/T$, X – мол. доля БК, T – температура в К: в метилацетате (a = 2,7748, b = 1389,7), этилацетате (a = 1,8099, b = 1102,6), н-пропилацетате (a = 0,9580, b = 854,2), н-бутилацетате (a = 1,2178, b = 902,0), н-пентилацетате (a = 1,0719, b = 836,0), 1,4-диоксане (a = 0,0164, b = 406,0), хлорбензоле (a = 8,2765, b = 3268,4), н-декане (a = 12,332, b = 4916,9), н-додекане (a = 14,623, b = 5808,1). Рассчитаны значения растворимости бензойной кислоты в растворителях при 298 К с использованием параметров растворимости Гильдебранда и Хансена. Проведено сравнение экспериментальных и литературных данных. Установлена зависимость растворимости от разности параметров растворимости компонентов и приведенного радиуса. Рассмотрены модели для термодинамического описания растворимости веществ в органических растворителях на примере бензойной кислоты. Рекомендованы модели регулярных растворов с параметром растворимости Хансена для экспресс-метода расчета растворимости бензойной кислоты в органических растворителях.

Ключевые слова: бензойная кислота, фазовые диаграммы, политермы растворимости, параметры растворимости.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование политерм растворимости органических веществ позволяет выбрать растворитель для очистки соединений методом массовой кристаллизации, а также обнаружить твердофазный полиморфизм и определить условия для получения низкоплавкой полиморфной модификации, которая имеет, как правило, более высокую растворимость в данном растворителе. Для веществ, обладающих фармакологическими свойствами, это интересно, так же, как и подбор условий для получения со-кристаллов (см., например, [1-5]). Изучение фазовых диаграмм плавкости и политерм растворимости дает представление о характере межмолекулярных взаимодействий в системах [6-8]. В последние годы представляют интерес работы, позволяющие провести компьютерное моделирование подобных систем при минимуме исходных данных [6,9,10]. Для апробации расчетных методов используют «модельные системы»; в таком качестве широкое применение благодаря доступности, химической стабильности, возможности получения высоко чистых образцов нашла бензойная кислота [10-12].

Таким образом, целью работы является разработка методов термодинамического описания растворимости органических соединений на примере систем с бензойной кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве «модельного» объекта исследования использована бензойная кислота (БК, квалификации «хч», ГОСТ 10521-78). Были изучены фазовые диаграммы БК с бензофеноном (чда) и бензилом (чда). Для изучения политерм растворимости в качестве растворителей были выбраны н-декан, н-додекан, хлорбензол, 1,4-диоксан, метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, н-пентилацетат. Физические свойства веществ, используемых для построения фазовых диаграмм, представлены в таблице 1, данные взяты из справочной литературы [13,14].

С целью получения Т-х-диаграмм бинарных систем и изучения политерм растворимости были применены термические методы анализа. Дифференциально-термический анализ (ДТА) был основным методом для определения фазовых переходов. Методика приведена в [15]. Масса образца – 0,5 г. Скорость нагрева – 1-2 К/мин. Визуально-политермический анализ (ВПА) использовался для подтверждения результатов ДТА. В эксперименте использовались выносной термостат ТW-2.02 (Латвия) и терморектор ТР-150. Политермы растворимости были получены при выдерживании насыщенных растворов в термостате в течение не менее 3-4 часов.

Таблица 1. Вещества и их физические свойства

| Вещество | М, г/моль | Номер CAS | Квалификация | $\Delta_{пл}H$, кДж/моль | $T_{пл}$, К | $T_{кип}$, К |
|-------------------|-----------|-----------|--------------|---------------------------|--------------|---------------|
| Бензойная кислота | 122,12 | 65-85-0 | хч | 17,91 | 395,4 | 522,4 |
| Бензофенон | 184,22 | 119-61-9 | чда | 18,81 | 321,3 | 578,6 |
| Бензил | 198,23 | 134-81-6 | чда | 22,76 | 369,6 | 619,2 |

Чтобы определить отклонение раствора от идеальности и выбрать модель для описания растворов, в точке эвтектики (температура T_m) рассчитана избыточная парциальная энергия Гиббса для БК по формуле:

$$G_1^E = RT_m \ln(\gamma_1), \quad (1)$$

где $R = 8,314$ Дж/(моль·К) – газовая постоянная; γ_1 – коэффициент активности БК. Значение этой величины соответствовало 0,58 кДж/моль - для системы с бензофеноном и 0,71 кДж/моль - для системы с бензилом. Таким образом, поскольку в системах с бензойной кислотой наблюдаются положительные отклонения от идеальности, такие системы могут быть описаны с использованием модели регулярных растворов [10,12,16].

Растворимость бензойной кислоты. С точки зрения термодинамики, большой интерес представляет определение растворимости и коэффициентов активности в растворах. Для этого были изучены политермы растворимости бензойной кислоты в органических растворителях различных классов – хлорбензол, н-декан, н-додекан (рис. 3) и в сложных эфирах - метилацетат, этилацетат, пропилацетат, бутилацетат, пентилацетат (рис. 4). На рис. 3 для сравнения также приведены данные по линиям ликвидуса систем с бензофеноном и бензилом. Из рисунков 3 и 4 видно, что бензойная кислота хорошо растворяется в хлорбензоле и сложных эфирах, причем, чем длиннее алкильная цепь алкилацетата, тем выше растворимость бензойной кислоты. Однако, полярность растворителя в ряду алкилацетатов с ростом цепи падает, что говорит о дополнительных возможных взаимодействиях между бензойной кислотой и углеводородной цепью сложного эфира. Данные по растворимости могут быть описаны в линейных координатах от обратной температуры:

$$\ln X_1 = \alpha - \frac{b}{T}, \quad (2)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Апробация методов термодинамического описания систем проводилась на «модельном» веществе – бензойной кислоте.

Фазовые диаграммы систем с бензойной кислотой. На рисунках 1 и 2 приведены Т-х-диаграммы бинарных систем бензойная кислота – бензофенон (рис. 1) и бензойная кислота – бензил (рис. 2). Диаграммы – эвтектического типа. Координаты точки эвтектики: в системе бензойной кислоты с бензофеноном: $T_e = 310,3$ К, $x_e = 18$ мол. %, в системе бензойной кислоты с бензилом: $T_e = 348,5$ К, $x_e = 35$ мол. %.

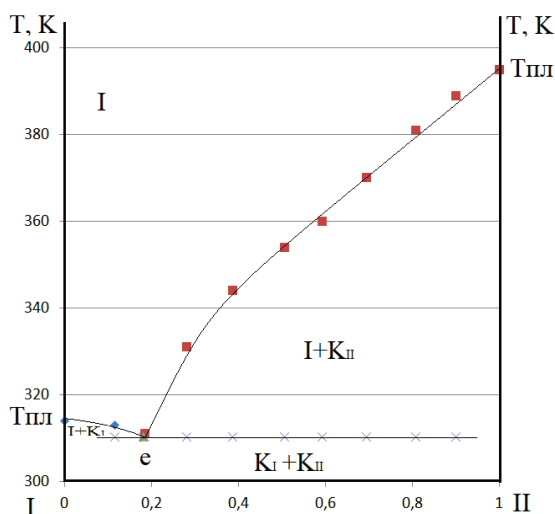


Рисунок 1. Фазовая диаграмма системы бензофенон (I) – бензойная кислота (II)

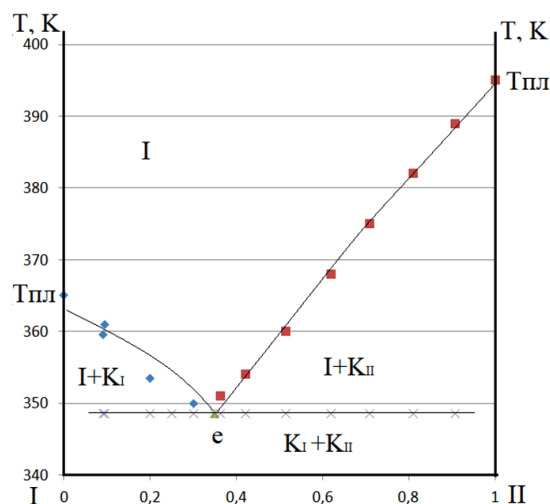


Рисунок 2. Фазовая диаграмма бензил (I) – бензойная кислота (II)

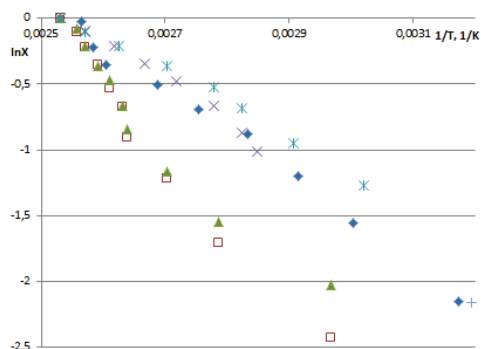


Рисунок 3. Политермы растворимости бензойной кислоты: хлорбензол – ◆, декан – ▲, додекан – ■, бензил – ×, бензофенон – *

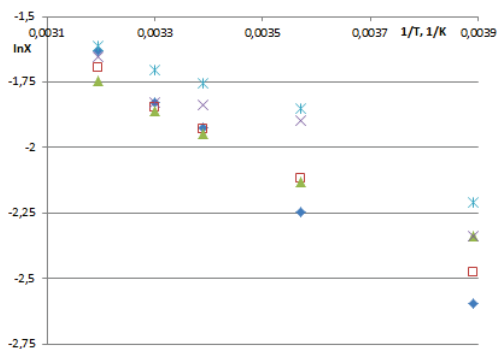


Рисунок 4. Политермы растворимости бензойной кислоты в сложных эфирах: метилацетат – ◆, этилацетат – ■, пропилацетат – ▲, бутилацетат – ×, пентилацетат – *

X_1 – мольная доля БК в насыщенном растворе, коэффициенты линейной зависимости a и b , полученные из политерм растворимости (рис. 3, 4), приведены в таблице 2. Из параметра a , согласно модели регулярных растворов, можно получить величину $\Delta_{пл}H$ по уравнению:

$$\Delta_{пл}H = bR. \tag{3}$$

Для оценки растворимости веществ в растворителе удобно использовать параметры растворимости, которые позволяют количественно оценить сродство жидкостей. Для корреляции растворимости бензойной кислоты в растворителях при 298 К были использованы параметры растворимости Гильдебранда и Хансена.

Параметр растворимости Гильдебранда можно рассчитать по уравнению:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_{v,298} - RT}{V}}$$

где $\Delta_{v}H_{298}$ – энтальпия испарения; V – мольный объем компонента.

Параметр растворимости Хансена [12,16] состоит из 3 составляющих:

$$\delta_{tot} = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2}$$

где δ_d – дисперсионный вклад; δ_p – поляризационный вклад; δ_h – вклад водородных связей.

Значения этих вкладов, а также энтальпии испарения и мольный объем для бензойной кислоты ($\delta_{tot} = 21,9 \text{ МПа}^{1/2}$, $\delta_p = 18,2 \text{ МПа}^{1/2}$, $\delta_p = 6,9 \text{ МПа}^{1/2}$, $\delta_h = 9,8 \text{ МПа}^{1/2}$, $V = 113,1 \text{ см}^3/\text{моль}$) и органических растворителей были взяты из [12].

В таблице 3 приведены литературные и экспериментальные данные по растворимости бензойной кислоты при 298 К и параметры растворимости Хансена для каждого растворителя (см. литературные данные из [10-12,16,17]). Подход с использованием параметра растворимости Хансена был также использован при подборе растворителей для получения со-кристаллов [18-20].

Рассмотрим применимость подхода с использованием параметров растворимости Гильдебранда.

Применение параметра Гильдебранда дает хорошие результаты для систем без сильных межмолекулярных взаимодействий (например, таких, как водородные связи). Для систем с сильными межмолекулярными взаимодействиями лучше использовать параметры растворимости Хансена. На рисунке 5 показана зависимость растворимости бензойной кислоты (табл. 3) при 298 К ($\ln X_1$) от параметра растворимости (δ_2 , $\text{МПа}^{1/2}$). Приведены

Таблица 2. Параметры политерм бензойной кислоты

| № | Растворитель | a | b | R ² | $\frac{\Delta_{пл}H}{\text{кДж/моль}}$ | $\ln X_{298}$ |
|----|--------------|--------|--------|----------------|--|---------------|
| 1 | Метилацетат | 2,7748 | 1389,7 | 0,989 | 11,55 | -1,88 |
| 2 | Этилацетат | 1,8099 | 1102,6 | 0,997 | 9,17 | -1,88 |
| 3 | Пропилацетат | 0,958 | 854,22 | 0,987 | 7,10 | -1,91 |
| 4 | Бутилацетат | 1,2178 | 902,02 | 0,930 | 7,49 | -1,81 |
| 5 | Пентилацетат | 1,0719 | 835,96 | 0,975 | 6,95 | -1,73 |
| 6 | Декан | 12,332 | 4916,9 | 0,942 | 40,88 | -4,16 |
| 7 | Додекан | 14,623 | 5808,1 | 0,971 | 48,29 | -4,86 |
| 8 | Хлорбензол | 8,2765 | 3268,4 | 0,990 | 27,17 | -2,69 |
| 9 | 1,4-диоксан | 0,0164 | 406,0 | 0,772 | 3,38 | -1,34 |
| 10 | Бензофенон | 6,428 | 2529,2 | 0,994 | 21,03 | -2,05 |
| 11 | Бензил | 7,8443 | 3082,9 | 0,984 | 25,63 | -2,46 |

$\ln X_1$ – мольная доля БК в растворе при 298 К

Таблица 3. Значения параметров растворимости растворителя δ_{tot} , МПа^{1/2} и растворимости бензойной кислоты в растворителе $\ln X$

| Растворитель | δ_{tot} | $\ln X$ | Растворитель | δ_{tot} | $\ln X$ |
|---------------------|-----------------------|---------|--------------------|-----------------------|---------|
| гексан | 14,90 | -4,66 | 2-пропанол | 23,58 | -1,64 |
| гептан | 15,30 | -4,45 | глицерин | 36,16 | -4,11 |
| октан | 15,50 | -4,35 | 1-бутанол | 17,90 | -1,60 |
| декан | 15,70 | -4,16 | 2-метил-1-пропанол | 22,66 | -1,88 |
| додекан | 16,00 | -4,86 | 1-пентанол | 21,59 | -1,69 |
| циклогексан | 16,80 | -4,59 | 1,4-диоксан | 20,50 | -1,34 |
| бензол | 18,51 | -2,68 | диэтиловый эфир | 15,60 | -1,69 |
| толуол | 18,20 | -2,61 | ацетон | 19,90 | -1,68 |
| метанол | 29,61 | -1,81 | этилацетат | 18,20 | -1,88 |
| этанол | 26,50 | -1,72 | пропилацетат | 17,60 | -1,91 |
| этиленгликоль | 32,95 | -2,43 | бутилацетат | 17,40 | -1,81 |
| глицерин | 36,16 | -4,11 | пентилацетат | 17,30 | -1,73 |
| 2-пропанол | 23,58 | -1,64 | ацетон | 19,90 | -1,68 |
| 1-бутанол | 17,90 | -1,60 | ацетофенон | 21,72 | -1,67 |
| 2-метил-1-пропанол | 22,66 | -1,88 | формамид | 36,65 | -1,88 |
| 1-пентанол | 21,59 | -1,69 | ДМФА | 24,90 | -0,71 |
| 1-октанол | 21,01 | -1,62 | ацетонитрил | 24,40 | -2,92 |
| бензиловый спирт | 23,79 | -1,94 | ДМСО | 26,70 | -0,67 |
| уксусная кислота | 21,40 | -1,79 | хлороформ | 18,90 | -2,05 |
| пропионовая кислота | 19,95 | -1,67 | этилендихлорид | 20,80 | -2,67 |
| этиленгликоль | 32,95 | -2,43 | хлорбензол | 19,60 | -2,69 |

полученные в данной работе экспериментальные (красные точки) и литературные (синие точки) данные. Такой подход дает наглядную оценку растворимости бензойной кислоты в условиях недостатка данных.

В модели с использованием параметра растворимости Хансена используется приведенный радиус (рис. 6), который рассчитывается по уравнению:

$$R_a^2 = 4 \cdot (\delta_{d(1)} - \delta_{d(2)})^2 + (\delta_{p(1)} - \delta_{p(2)})^2 + (\delta_{h(1)} - \delta_{h(2)})^2$$

На графике зависимости молярной доли бензойной кислоты от приведенного радиуса (рис. 6) видно, что с увеличением R_a уменьшается растворимость и с уменьшением R_a увеличивается растворимость БК, как и должно быть для большинства веществ [16].

На графиках зависимости растворимости от параметра растворимости Гильдебранда растворителей (рис. 5) видно, что, чем разница между параметрами Гильдебранда бензойной кислоты и растворителей меньше, тем больше молярная доля бензойной кислоты в насыщенном растворе. Так же видно, что бензойная кислота лучше всего растворяется в ДМФА, ДМСО, диоксане и диэтиловом эфире. Так как параметры растворимости позволяют разделить вещества с высокой и низкой растворимостью, то появляется удобный метод для быстрого определения растворимости веществ друг в друге. Таким образом, для бензойной кислоты, наилучшими растворителями будут являться растворители с параметрами растворимости, приближающиеся к параметру растворимости бензойной кислоты (22 МПа^{1/2}).

Также, для оценки растворимости веществ, используется модель регулярных растворов в системах с положительным отклонением от идеальности [12,16,17]. В работе была рассчитана растворимость бензойной

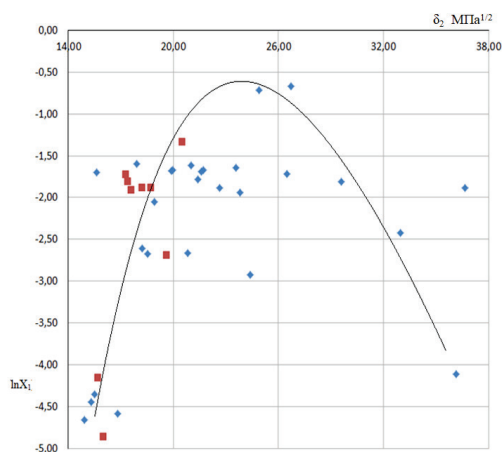


Рисунок 5. Растворимость бензойной кислоты в зависимости от параметра растворимости

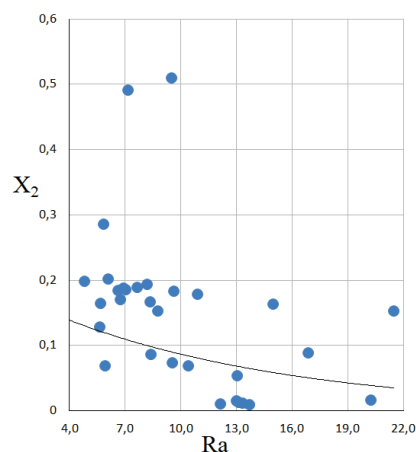


Рисунок 6. Зависимость молярной доли бензойной кислоты от приведенного радиуса R_a

Таблица 4. Растворимость бензойной кислоты в органических растворителях, полученная по расчетным методам при температуре 298 К

| Растворитель | $\ln X_2$ экспериментальная | $\ln X_2$ метод Скотчарда- Гильдебранда | $\ln X_2$ по схеме Смола | $\ln X_2$ по схеме Аскадского |
|--------------|--------------------------------|--|-----------------------------|----------------------------------|
| Метилацетат | -1,88 | -2,03 | -2,81 | -2,43 |
| Этилацетат | -1,88 | -2,01 | -2,80 | -2,44 |
| Пропилацетат | -1,91 | -1,96 | -2,89 | -2,40 |
| Бутилацетат | -1,81 | -2,04 | -2,89 | -2,43 |
| Пентилацетат | -1,73 | -2,50 | -2,88 | -2,46 |
| Декан | -4,16 | -2,03 | -2,8 | -2,48 |
| Додекан | -4,86 | -2,01 | -2,8 | -2,51 |
| Хлорбензол | -2,69 | -1,96 | -2,74 | -2,68 |
| 1,4-диоксан | -1,34 | | -2,93 | -2,75 |
| Бензофенон | -2,05 | -2,10 | -2,72 | -3,12 |
| Бензил | -2,46 | -2,50 | -2,63 | -2,53 |

кислоты (табл. 4) по следующему уравнению:

$$\ln X_{calc} = \ln X_{id} + \ln Y$$

где $\ln X_{id} = -1,45$ – идеальная растворимость, полученная из уравнения Шредера; $\ln Y$ – расчетные коэффициенты активности, полученные по уравнению Скотчарда-Гильдебранда [16]:

$$\ln Y = \frac{(\delta_1 - \delta_2)^2}{RT \left(\frac{1}{V_1 x_1} + \frac{1}{V_2 x_2} \right)}$$

где V – мольный объем; x – мольная доля. Это уравнение включает в себя параметр растворимости, который может быть рассчитан не только по методу Гильдебранда и Хансена. Существуют и другие методы расчета параметра растворимости, в том числе схемы Смола [21] и Аскадского [22].

Экспериментальная растворимость бензойной кислоты в органических растворителях достаточно хорошо описывается расчетными методами на основе модели регулярных растворов. В основном, наиболее близкими к экспериментальным были значения растворимости бензойной кислоты, полученные по методу Скотчарда-Гильдебранда (табл. 4). Однако растворимость бензойной кислоты в хлорбензоле лучше описывалась при расчете по схеме Аскадского. В случае растворов бензойной кислоты в алканах растворимость, полученная в эксперименте, значительно отличалась от расчетной растворимости для всех способов расчета. Из таблицы видно, что метод Скотчарда-Гильдебранда, с использованием схем расчета Смола и Аскадского подходит для систем с хорошей растворимостью, значения которой не сильно отклоняются от идеальной растворимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована растворимость бензойной кислоты. Построены фазовые диаграммы систем бензойная кислота – бензофенон и бензойная кислота – бензил. Определены координаты точек эвтектики в бинарных системах бензойная кислота – бензофенон и бензойная кислота – бензил. Получены полимеры растворимости бензойной кислоты в н-декане, н-додекане, хлорбензоле, 1,4-диоксане, метилацетате, этилацетате, н-пропилацетате, н-бутилацетате и н-пентилацетате.

Рекомендованы модели регулярных растворов с параметром растворимости Хансена для экспресс-метода расчета растворимости бензойной кислоты в органических растворителях.

Список литературы / References:

1. Craig D.Q.M., Reading M. Thermal analysis of pharmaceuticals. Boca Raton: CRC Press, 2007, 400 p.
2. Bernstein J. *Polymorphism of molecular crystals*. М.: Nauka, 2007, 500 p. (In Russ.)
3. Brittain H.G. Polymorphism in pharmaceutical solids. New York: Informa Healthcare, 2009, 640 p.
4. Hilfiker R., von Raumer M. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2019, 496 p.
5. Byrn S.R., Zografi G., Chen X. Solid-state properties of pharmaceutical materials. Hoboken: Wiley, 2017, 406 p.
6. Augustijns P. Solvent systems and their selection in pharmaceuticals and biopharmaceuticals. New York: Springer, 2007.
7. Balakrishnan I., Venkatachalam S., Datta D., Jawahar N. A brief review on eutectic mixture and its role in pharmaceutical field. *Int. J. of Research in Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 3017-3023, doi: 10.26452/ijrps.v11i3.2398.
8. Sunita Budhwar V., Choudhary M. Pharmaceutical eutectics: A promising drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2020, vol. 13, no.11, pp. 5515-5523, doi: 10.5958/0974-360X.2020.00963.4.
9. Lei Z., Chen B., Li C., Liu H. Predictive Molecular Thermodynamic Models for Liquid Solvents, Solid Salts, Polymers, and Ionic Liquids. *Chemical Reviews*, 2008, vol. 108, no. 4, pp. 1419-1455, doi: 10.1021/cr068441+.

10. Jouyban A. *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press, 2010, 306 p.
11. Acree W.E. Solubility of Benzoic Acid and Substituted Benzoic Acids in Both Neat Organic Solvents and Organic Solvent Mixtures. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 2013, vol. 42, no. 3, 526 p., doi: 10.1063/1.4816161.
12. Hansen C.M. *Hansen solubility parameters: a user's handbook*. Boca Raton: CRC Press, 2007., 519 p.
13. Acree J.W., Chickos J.S. Phase Transition Enthalpy Measurements of Organic and Organometallic Compounds. Sublimation, Vaporization and Fusion Enthalpies From 1880 to 2015. Part 1. C1-C10. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 2016, vol. 45, p. 033101-1-565, doi: 10.1063/1.4948363.
14. Acree J.W., Chickos J.S. Phase Transition Enthalpy Measurements of Organic and Organometallic Compounds and Ionic Liquids. Sublimation, Vaporization, and Fusion Enthalpies from 1880 to 2015. Part 2. C11-C192. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 2017, vol. 46, p. 013104-1-532, doi: 10.1063/1.4970519.
15. Molochko V.A., Pestov S.M. *Phase equilibria and thermodynamics of systems with liquid crystals*. M.: IPC MIFCT, 2003, 242 p. (In Russ.)
16. Walas S.M. *Phase equilibria in chemical engineering: in two chapters*. M.: MIR, 1989, 304 p. (In Russ.)
17. Stefanis E., Panayiotou C. Prediction of Hansen solubility parameters with a new group-contribution method. *Int. J. Thermophys.*, 2008, vol. 29, pp. 568-585, doi: 10.1007/S10765-008-0415-Z.
18. Mohammad M.A., Alhalaweh A., Velaga S.P. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, vol. 407, pp. 63-71, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.030.
19. Salem A., Nagy S., Pal S., Szechenyi A. Reliability of the Hansen solubility parameters as co-crystal formation prediction tool. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, vol. 558, pp. 319-327, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.007.
20. Gaikwad E.R., Khabade S.S., Sutar T.B., Bhat M.R., Payghan S.A. Three-dimensional Hansen solubility parameters as predictors of miscibility in cocrystal formation. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 302-318, doi: 10.22377/AJP.V11I04.1627.
21. Van Krevelen D.W. *Properties of polymers correlation with chemical structures*. M.: Chemistry, 1976, 414 p. (In Russ.)
22. Askadsky A.A., Matveev J.I. *Chemical structures and physical properties of polymers*. M.: Chemistry, 1983, 248 p. (In Russ.)

THERMODYNAMIC MODELING OF SYSTEMS WITH BENZOIC ACID AS MODEL SYSTEMS FOR PHARMACEUTICALS

Pastukhov A.A.

Institute of Organic Chemistry RAS

Leninsky prospect, 47, Moscow, 119334, Russia; e-mail: pastukhov.2013@mail.ru

Received 25.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbp.2022.0565

Abstract. In this article, experimental investigation and thermodynamic modelling of benzoic acid (BA) solubility in organic solvents was made. Phase diagrams of binary systems of benzoic acid – benzophenone and benzoic acid – benzil were investigated by the thermal analysis methods. Phase diagrams are studied and eutectic coordinates in these systems were determined. Eutectic point temperature (310.3 K) and composition of benzoic acid (18 mol. %) for benzoic acid – benzophenone system and eutectic point temperature (348.5 K) and mole fraction of benzoic acid (35 mol. %) for benzoic acid – benzil system were found. In the form of a linear relationship solubility curves of benzoic acid $\ln X = a - b/T$, X – mole fraction BA, T – temperature in K in methyl acetate ($a = 2.7748$, $b = 1389.7$), ethyl acetate ($a = 1.8099$, $b = 1102.6$), n-propyl acetate ($a = 0.9580$, $b = 854.2$), n-butyl acetate ($a = 1.2178$, $b = 902.0$), n-pentyl acetate ($a = 1.0719$, $b = 836.0$), 1,4-dioxane ($a = 0.0164$, $b = 406.0$), chlorobenzene ($a = 8.2765$, $b = 3268.4$), n-decane ($a = 12.332$, $b = 4916.9$), n-dodecane ($a = 14.623$, $b = 5808.1$) were introduced. The solubility of benzoic acid in solvents at 298 K were calculated using the Hildebrand and Hansen solubility parameters. Comparison of the experimental and literature data was held. Dependence of benzoic acid solubility on difference of the solubility parameters and the reduced radius was established. Models for the thermodynamic description of the solubility of substances in organic solvents are considered using benzoic acid as an example. Regular solution models with Hansen solubility parameters for express calculate solubility method of benzoic acid in organic solvents were recommended.

Key words: *benzoic acid, phase diagrams, solubility, solubility parameters.*