Chemistry, Technology and Application of Substances

Vol. 4, No. 1, 2021

В. В. Дячок[1], І. Л. Дячок[2], О. Л. Іванків[2]
[1] Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра екології та збалансованого природокористування
[2] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра фармакології
dyachokvasil@gmail.com

ОДЕРЖАННЯ ІЗОВАЛЕРІАНОВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДОМ ЕКСТРАГУВАННЯ ІЗ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

https://doi.org/10.23939/ctas2021.01.152

Наведено математичний опис процесу одержання ізовалеріанової кислоти методом екстрагування коренів та кореневищ валер'яни лікарської з урахуванням особливостей її хімічної будови та природи екстрагенту. Обґрунтовано традиційний перебіг екстракційного процесу, тобто пряму лінію рівноваги у випадку використання водно-спиртового розчину як екстрагенту та нетрадиційний випадок, із застосуванням як екстрагенту води знесоленої, що зображається опуклою лінією рівноваги. Причиною нетрадиційного перебігу є явище утворення асоціатів між дифільними молекулами ізовалеріанової кислоти та дипольними молекулами води. Для виділення ізовалеріанової кислоти із екстракту біологічно активних сполук досліджено можливість застосування йонного обміну. Підтверджено ідентичність ізовалеріанової кислоти, одержаної таким способом, методом газової хроматографії.

Ключові слова: ізовалеріанова кислота; екстракція; рівновага; клітинний та міжклітинний об'єм; йонний обмін.

Вступ

Рослини є невичерпним джерелом отримання біологічно активних сполук різноманітної фармакологічної дії. У переліку лікарських препаратів діючими речовинами є, як правило, аналоги рослинних біологічно активних сполук, одержаних синтетичним способом. Не менш важливим способом їх одержання є екстракція із рослинної сировини. Тому одержання біологічно активних сполук екстрагуванням і надалі залишатиметься актуальним завданням, як далеко б не зайшла хімія органічного синтезу.

Ефективність процесу екстрагування із рослинної сировини залежить від здатності розчиняти цільові речовини екстрагентом та швидкості переходу їх із твердої фази у рідку. Розчинність цільових речовин екстрагентом регулюють, підбираючи розчинники у певних пропорціях. Отриманий в такий спосіб екстрагент забезпечує сприятливі умови переходу цільових речовин із твердої фази в рідку без супутніх домішок.

В літературі міститься мало інформації щодо одержання ізовалеріанової кислоти методом екстрагування рослинної сировини. У хіміко-фармацевтичній промисловості одержують її відгонкою з водяною парою із валеріани лікарської, чайного листя, деяких цитрусових тощо [1]. Синтезують її окисненням ізоамілового спирту [2–4]. Складність одержання цієї кислоти спонукає до розроблення простіших та дешевших методів.

Метою нашої роботи є розроблення математичного опису одержання ізовалеріанової кислоти методом екстрагування коренів із кореневищами валеріани лікарської та застосування йонного обміну для її виділення із суміші біологічно активних речовин отриманого екстракту.

Матеріали та методи досліджень

Метою дослідження екстрагування подрібнених коренів із кореневищами валеріани лікарської є моделювання процесу в апараті з мішалкою [4, 6]. Для одержання ізовалеріанової кислоти використовували подрібнені до розміру 3 мм корені

з кореневищами. Кінетичні дослідження проводили в скляному реакторі з мішалкою об'ємом 2 дм^3. Температуру процесу екстрагування в межах 20±1 °С підтримували за допомогою термостата. Методика екстрагування полягала в такому: наважку подрібненої рослинної сировини масою 50 г завантажували в скляний реактор з мішалкою і заповнювали екстрагентом об'ємом 1 дм^3. Далі скляний реактор закривали кришкою з гумовою прокладкою і вмикали мішалку. Після цього впродовж певного часу, який не перевищував 5 год, із кроком, що становив від 100 до 3600 с, брали проби отриманого екстракту об'ємом 5–10 мл так, щоб кількість взятих проб не впливала на зміну об'єму екстрагенту. Проби аналізували на вміст ізовалеріанової кислоти за допомогою методики кондуктометричного визначення [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Наявність клітинної будови твердих тіл рослинного походження більше ніж всі інші ознаки відрізняє їх від твердих пористих тіл неорганічного походження. У найзагальнішому випадку будову твердого тіла рослинної сировини можна подати як сукупність двох середовищ – клітинного та міжклітинного, розділених клітинною оболонкою. Екстрагуванню може підлягати як свіжа, так і висушена рослинна сировина. Якщо маємо справу із висушеною сировиною, екстрагуванню передує сушіння, в результаті якого видаляється волога із внутрішнього об'єму твердого тіла рослинного походження. В подальшому процесі екстрагування цей об'єм заповнюється екстрагентом і тим самим створюються умови для дифузії внутрішньоклітинної речовини (цільової речовини) через клітинну оболонку в міжклітинний простір чи об'єм і до межі розподілу фаз. Будова клітинних оболонок доволі складна, проте найімовірніше, що власне вона спричиняє основний опір дифузії внутрішньоклітиної речовини із клітини в міжклітинний об'єм [1, 3].

Під час математичного опису припускаємо, що процес екстрагування внутрішньоклітинної речовини є двостадійним. Перша стадія визначається переходом цільової речовини із клітини в міжклітинний простір із подоланням опорів всіх бар'єрів, які оточують клітину. Друга стадія – дифузія в міжклітинному середовищі до зовнішньої межі твердого тіла. Таку концепцію покладено в основу аналізу теоретичної моделі екстрагування із твердих тіл клітинної будови.

Областю визначення концентрації C_c є вільний об'єм клітини V_c. Найпростіша модель ґрунтується на тому, що основний опір дифузії внутрішньоклітинної речовини чинить клітинна оболонка. В міжклітинному об'ємі C_c концентрація внутрішньоклітинної речовини C незначно перевищує концентрацію в основній масі екстракту C_1. Це традиційна концепція, описана в літературі [4, 6].

Проте важливо розглянути випадок, коли зазначена вище умова не виконується, а саме:

$$C_c \neq C \neq C_1 ; \qquad (1)$$

або точніше $C_c > C > C_1$. Зазначений випадок передбачає, що концентрація внутрішньоклітинної речовини в об' ємі клітини C_c більша від концентрації цієї самої речовини в мікропорах твердої фази рослинної сировини – C та більша від концентрації цієї речовини в макропорах і в основному об' ємі екстрагенту C_1 навіть в умовах рівноваги. Тобто це випадок нетрадиційного перебігу екстракційного процесу.

Таке явище спостерігається на практиці під час екстрагування полярних органічних молекул із рослинної сировини, зокрема амінокислот, фосфоліпідів, а також ізовалеріанової кислоти із рослинної сировини полярними екстрагентами. Воно пояснюється тим, що молекули ізовалеріанової кислоти мають дифільну будову, тобто в одній сполуці поєднано полярну і неполярну частини. В присутності полярних молекул екстрагенту, води, у випадку екстрагування ізовалеріанової кислоти, вона здатна до утворення з молекулами екстрагенту асоціатів, зв'язаних водневими зв'язками. Утворені асоціати внаслідок великих об'ємних розмірів не можуть легко проникати через пори клітинної оболонки в міжклітинне середовище, а відтак виходити за межі частинок твердої фази. Цим і спричинене в умовах рівноваги дещо вище значення концентрації ізовалеріанової кислоти у розчині, який міститься у внутрішньоклітинному і частково міжклітинному середовищі коренів із кореневищами валеріани. Це явище пояснюється кривою рівноваги – 2 на рис. 1. У випадку застосування 70 % спиртового розчину як екстрагенту полярність розчинника знижується, зменшується здатність до утворення асоціатів ізовалеріанової

кислоти з молекулами води і відповідно екстраційна здатність водно-спиртових розчинів зростає (крива 1 на рис. 1).

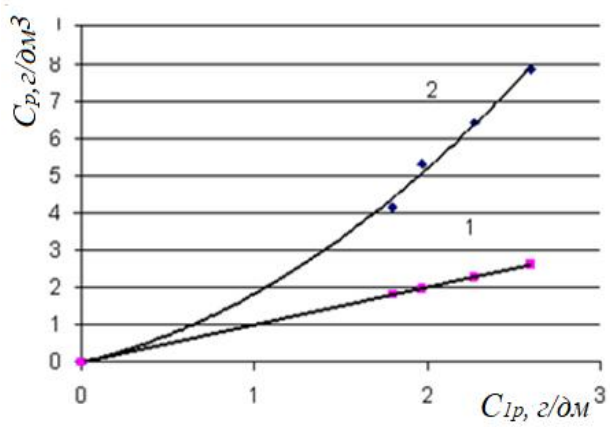


Рис. 1. Лінії рівноваги під час екстрагування ізовалеріанової кислоти із коренів з кореневищами валер'яни: 70 % спиртовим розчином – 1, водою – 2

За таких обставин рівняння матеріального балансу матиме вигляд :

$$VC_{co} = VC_c + (W - V)C_1; \qquad (2)$$

звідки: $$C_c = C_{co} + C_1 - \frac{1}{c}C_1; \qquad (3)$$

зазначена вище умова $C_c > C_1$, означає, що $C_{co} \geq \frac{1}{c}C_1$. В такому випадку необхідний такий об'єм екстрагенту – W, взявши який, можна досягти рівності концентрацій $C_c = C_1$ або навіть досягти протилежного до зазначеної вище умови, а саме $C_c < C_1$. Має пояснення і це явище: воно пов'язано з тим, що асоціати ізовалеріанової кислоти з водою утворюються не тільки в об'ємі твердої фази рослинної сировини, а і в основній масі екстрагенту. Якщо на початку процесу екстрагування під дією високого градієнта концентрацій молекули ізовалеріанової кислоти проникли через клітинні мембрани, а відтак і за межі твердої фази, то повернутися назад вони не можуть через великі об'ємні розміри асоціатів в основному об'ємі екстрагенту. Водночас у твердій фазі концентрація внутрішньоклітинної речовини знизилася, що супроводжується зменшенням концентрації асоціатів, відповідно зменшенням їх об'ємних розмірів і в кінцевому результаті полегшує проникнення їх через клітинні оболонки.

Отже, математичний опис наведеного вище нетрадиційного перебігу екстракційного процесу екстрагування дає відповіді на такі запитання:

- як зростає концентрація внутрішньоклітинної речовини C_1 в основному об'ємі екстракту з часом?
- як досягти максимального вилучення внутрішньоклітинної речовини з твердого тіла рослинного походження?

Враховуючи різні значення концентрації внутрішньоклітинної (цільової) речовини в об'ємі клітини C_c, у міжклітинному просторі C та в основному об'ємі екстракту C_1, диференційне рівняння кінетики матиме вигляд:

$$(W - V)\frac{dC_1}{dt} = KF(C_c - C_1); \qquad (4)$$

де K – коефіцієнт масоперенесення, який охоплює суму дифузійного опору клітинної оболонки – $\frac{D_c}{\delta_c}$ та дифузійний опір міжклітинного середовища $\frac{D}{l}$.

Згідно із рівнянням матеріального балансу в будь-який момент часу екстрагування повинна виконуватися рівність:

$$V(C_{co} - C_c) = (W - V)C_1; \qquad (5)$$

Рівняння (4) та (5) утворюють систему, яка і формулює математичну модель досліджуваного випадку перебігу екстракційного процесу.

$$\begin{cases} (W - V)\dfrac{dC_1}{dt} = KF(C_c - C_1) \\ V(C_{co} - C_c) = (W - V)C_1 \end{cases} \qquad (6)$$

Розв'язання цієї системи має вигляд:

$$\left(1 - \frac{C_1}{C_{1\max}}\right) = \exp\left(-\frac{KFt}{W(\frac{1}{c} - 1)}\right); \qquad (7)$$

або: $$C_1 = C_{1\max.}(1 - Ae^{-k^*t}); \qquad (8)$$

де: $$k^* = \frac{KF}{W(\frac{1}{c} - 1)}; \qquad (9)$$

Рівняння (8) в логарифмічних координатах описує пряму лінію, тангенс кута нахилу якої дорівнює – k^*. За відомим значенням – k^* можна визначити коефіцієнт масовіддачі – K із формули (9), відтак дифузійний опір клітинної оболонки –

$\frac{D_c}{d_c}$ та дифузійний опір міжклітинного середовища $\frac{D}{l}$. Крім цього, аналізуючи рівняння (9), зауважимо, що зі збільшенням об'єму екстрагенту – W коефіцієнт масоперенесення – k^* буде зменшуватися, тоді значення e^{-k^*t} зростатиме. В кінцевому результаті все це спричинить зменшення концентрації екстрагенту – C_1, див. (8), що позитивно позначиться на рушійній силі процесу: $\Delta C = C_c - C_1$. Вона буде великою, що сприятиме повному вилученню цільового компонента із рослинної сировини.

Отже, для максимального вилучення внутрішньоклітинної речовини потрібно брати якомога більшу кількість екстрагенту – W, або – χ має бути якомога меншим, проте в цьому випадку одержимо велику кількість екстракту з низьким вмістом ізовалеріанової кислоти. Очевидно, балансування між вартістю одержаного продукту екстрагування та вартістю енергоресурсів, витрачених на концентрування екстракту, стає пріоритетним.

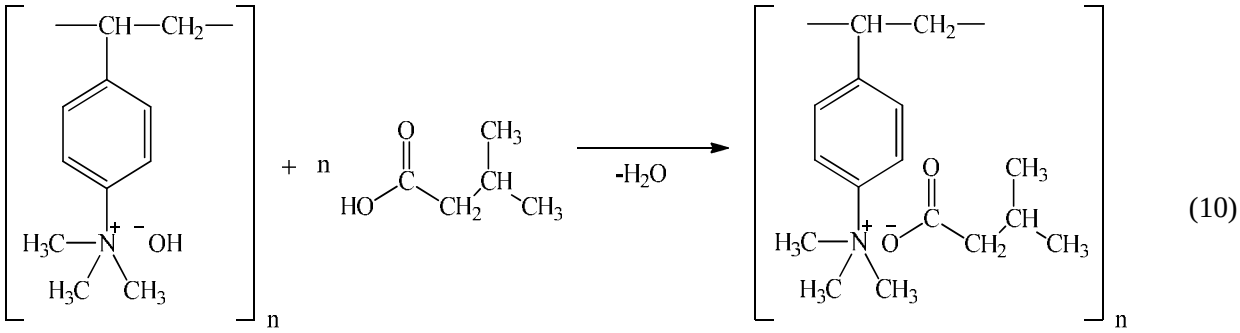
У цьому випадку застосування йонного обміну – чи не єдине правильне рішення для досягнення поставленої мети.

Ізовалеріанова кислота є слабкою кислотою, тому для її ефективного вилучення слід використовувати сильноосновний тип аніоніту. Одним із таких аніонітів є АВ-17-8. Він легко обмінюється гідроксид-йоном на аніон з розчину.

Аніоніт цього типу містить четвертинні аміни (≡N+ OH–), які легко дисоціюють на гідроксид-йони та йони ≡N+, які входять у каркас йоніту. Екстракт цільових речовин, який утворився під час екстракції, подається на йонообмінну колонку.

Механізм йонного обміну полягає у тому, що відбувається хімічна реакція обміну між аніонітом та ізовалеріановою кислотою.

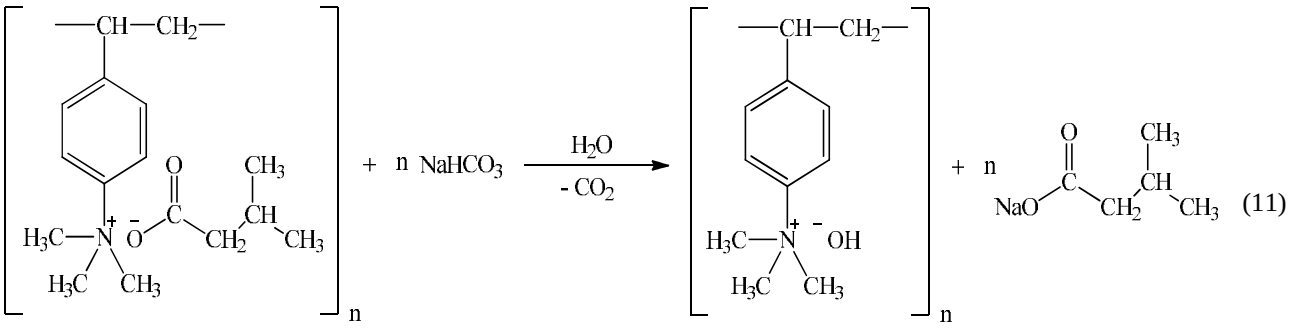
Стадійність вилучення ізовалеріанової кислоти методом йонного обміну на поверхні аніоніту АВ-17 зображено реакціями (10–12).



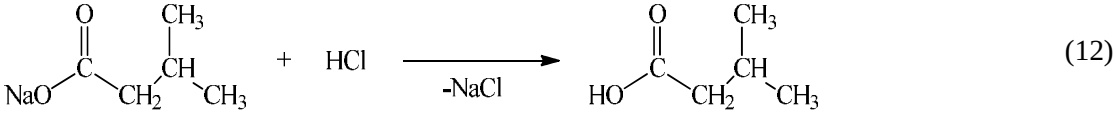
(10)

Реакція (10) демонструє аніонний обмін між ізовалеріановою кислотою й аніонітом АВ-17-8, в результаті чого кислота залишається на гранулах аніоніту. Для витіснення її із аніоніту використовуємо соду ($NaHCO_3$).

У результаті реакції (11) утворюється натрієва сіль ізовалеріанової кислоти. Для її виділення використовуємо хлорну кислоту (12).



(11)



(12)

Ідентифікацію ізовалеріанової кислоти, отриманої за цією методологією, підтверджено газовою хроматографією відповідно до умов, передбачених у [10], на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- капілярна колонка довжиною 60 м і внутрішнім діаметром 0,53 мм, покрита шаром *макроголу 20000 Р* товщиною 1 мкм, або аналогічна;
- газ-носій – *гелій для хроматографії Р;*
- швидкість газу-носія – 5 мл/хв;
- температуру колонки програмують: початкова температура 100 °С, витримують за цієї температури протягом 5 хв, далі температуру підвищують до 230 °С із швидкістю 10 °/хв і витримують ще 22 хв.

Хроматограми досліджуваного розчину ізовалеріанової кислоти і розчину порівняння, стандарту ізовалеріанової кислоти, на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором наведено на рис. 2 та рис. 3.

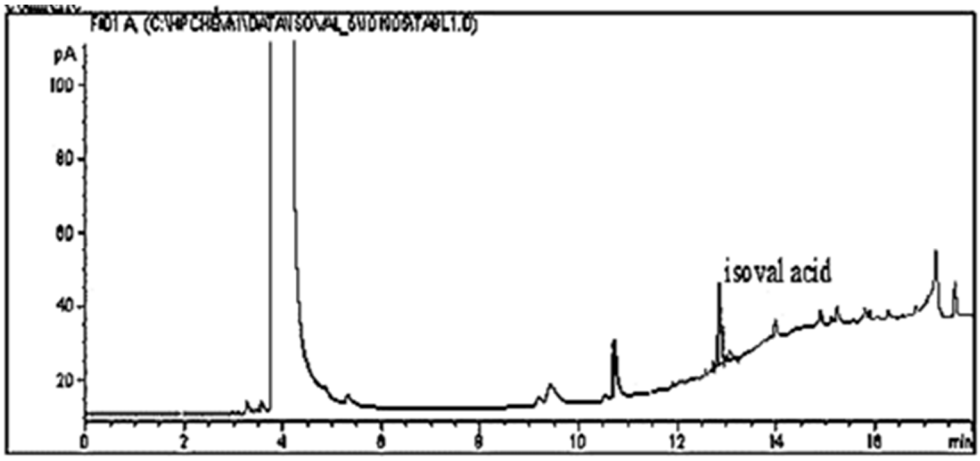


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину ізовалеріанової кислоти

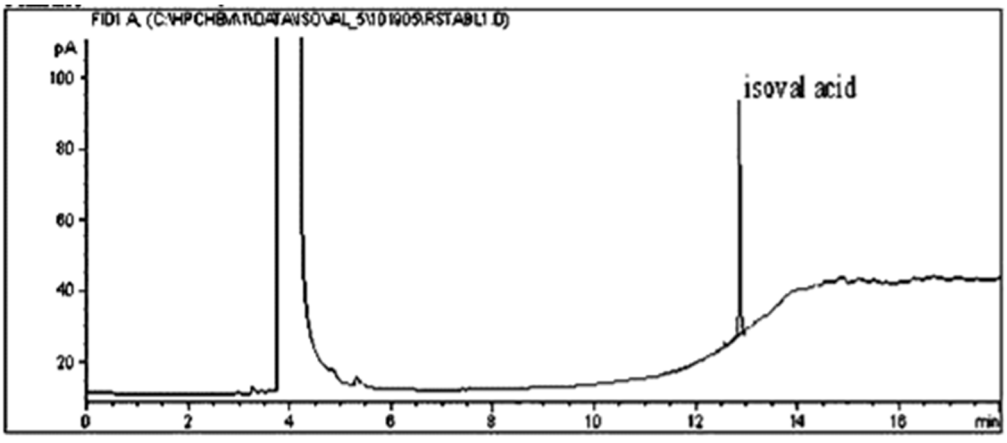


Рис. 3. Хроматограма розчину ізовалеріанової кислоти стандартного зразка

Як видно з рис. 2, 3, на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ізовалеріанової кислоти, отриманого за цією методологією, збігається із часом утримування піка розчину ізовалеріанової кислоти стандартного зразка. На хроматограмі (рис. 2, 3) перший пік відповідає спирту етиловому, другий (позначений) ізовалеріановій кислоті.

Висновки

Розроблено математичний опис нетрадиційного випадку перебігу екстракційного процесу одержання ізовалеріанової кислоти.

Встановлено, що на стан рівноваги істотно впливає хімічна будова екстрагованих речовин та природа екстрагенту. У разі екстрагування коренів та кореневищ валеріани 70 % спиртом етиловим

отримуємо традиційний випадок перебігу екстракційного процесу, тобто пряму лінію рівноваги виду: $C_p=C_{1p}$. У випадку використання як екстрагенту води знесоленої результати свідчать про нетрадиційний перебіг, який ускладнюється особливостями розчинності ізовалеріанової кислоти, а відтак умовами досягнення рівноваги.

Для виділення ізовалеріанової кислоти із екстракту біологічно активних речовин доцільно застосовувати йонний обмін.

Ідентичність ізовалеріанової кислоти, одержаної за розробленою методологією, підтверджено методом газової хроматографії.

References

1. Лебеда, А. Ф., Джуренко, Н. И., Исайкина, А. П., Собко, В. Г. (2010). Лекарственные растения. Самая полная энциклопедия. М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА, 496.
2. Савельєва, О. В., Владимирова, І. М. (2015). Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*, 3, 40–43.
3. Коваленко, В. Н., Викторов, А. П. (2016). Компендиум – лекарственные препараты. К.: МОРИОН, 2270.
4. Никитюк, Ю. А. (2015). Еколого-економічний аналіз сучасного стану ринку лікарської рослинної сировини в Україні. *Збалансоване природокористування*, 1, 12–15.
5. Yuecheng, Lv., Liang, Yi. (2014). Application of FMEA based on fuzzy multi-criteria decision making for HVAC in a pharmaceutical plant. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*,6 (6), 1116– 1123.
6. Pavliuk, I., Dyachok, V., Novikov, V., Ilkiv, N. (2017). Kinetics of biologically active compound extraction from hops strobiles extraction cake. *Chemistry & chemical technology*, 11, No. 4, 487–491.
7. Дячок, І. Л., Піняжко, О. Р. (2016). Розроблення методу кількісного визначення органічних кислот в комплексному фітополіекстракті. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, № 2, 52–57.
8. Державна фармакопея України: в 3 т. ДП (2014). Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Харків. 416.
9. Короткова, Т. Г., Козлова, М. О. (2017). Фазовое равновесие смеси "вода–изовалериановая кислота". *Совершенствование методологии познания в целях развития науки: сб. статей междунар. научно-практ. конференции: в 3 частях*, 2, 84–87.
10. Державна фармакопея України (2001). *Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. Перше вид. Харків: РІРЕГ. 556 с.

V. V. Dyachok[1], I. L. Diachok[2], O. L. Ivankiv[2]

[1] Lviv Polytechnic National University

[2] Danylo Halytsky Lviv National Medical University

OBTAINING ISOVALERIC ACID EXTRACTION FROM PLANT RAW MATERIAL

The paper presents a mathematical description of the process of obtaining isovaleric acid by the method of extraction of roots and rhizomes of valerian, taking into account its chemical structure and the nature of the extractant. The traditional case of the extraction process, the straight line of equilibrium in the case of using an aqueous alcohol solution as an extractant and the unconventional case of using desalinated water as an extractant, which is represented by a convex equilibrium line, is substantiated. The cause of the unconventional case is the phenomenon of formation of associations between diphilic molecules of isovaleric acid and dipole molecules with water. The possibility of using ion exchange was investigated to isolate isovaleric acid from the extract of biologically active compounds. The identity of isovaleric acid obtained in this way by the gas method was confirmed chromatography.

Key words: isovaleric acid; extraction; equilibrium; cellular and intercellular volume; ion exchange.