

УДК 547.914+581.192.2

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ДИПРОПИОНАТА БЕТУЛИНА ИЗ БЕРЕСТЫ БЕРЕЗЫ

© С.А. Кузнецова^{1*}, Р.З. Пен², Б.Н. Кузнецов¹

¹Институт химии и химической технологии СО РАН, Федеральный научный центр «Красноярский научный центр СО РАН», Академгородок, 50/24, Красноярск, 660036 (Россия), e-mail: ksa@icct.ru

²Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнёва, пр. им. газеты Красноярский рабочий, 31, а/я 1075, Красноярск, 660037 (Россия)

Цель данной работы – математическое моделирование и подбор оптимальных условий процесса получения дипропионата бетулина, основанного на обработке бересты березы пропионовой кислотой. Для достижения поставленной цели варьировали два переменных фактора процесса получения дипропионата бетулина: X_1 – средний размер частиц бересты (3.5 и 15.0 мм); X_2 – продолжительность процесса. Выходными параметрами служили: Y_1 – выход продукта (в процентах от массы абсолютно сухой бересты); Y_2 – массовая доля дипропионата бетулина в продукте (в процентах); Y_3 – выход дипропионата бетулина (в процентах от массы абсолютно сухой бересты). Для математической обработки результатов использован пакет Statgraphics Centurion XVI, блок DOE, процедура Multi-Factor Categorical.

Экспериментальными и расчетными методами установлено, что оптимальными условиями получения продукта с наиболее высоким содержанием дипропионата бетулина являются следующие: жидкостный модуль 20; средний размер частиц бересты 3.5 мм; продолжительность 8–12 ч.

Структура дипропионата бетулина, полученного в оптимальных условиях, подтверждена физико-химическими методами. Благодаря низкой токсичности и ценным фармакологическим свойствам дипропионат бетулина имеет перспективы использования в медицине.

Ключевые слова: дипропионат бетулина, береста березы, пропионовая кислота, ацилирование, оптимизация процесса.

В работе использованы приборы Красноярского регионального центра коллективного пользования СО РАН. Работа выполнена в рамках государственного задания ИХХТ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, проект 0287-2021-0017.

Введение

Дипропионат бетулина – 3 β,28-дипропиокси-луп-20(29)-ен (1) является сложным эфиром бетулина и пропионовой кислоты (рис. 1). Известно, что бетулин проявляет широкие фармакологические свойства [1–9], пропионовая кислота входит в состав некоторых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств, также она предотвращает остеопороз, повышает физическую выносливость, является метаболитом кишечной микрофлоры и проявляет антибактериальные и противовирусные свойства [10–13]. В последующих наших работах было установлено, что дипропионат бетулина и его композиты проявляют хорошие противоопухолевые свойства к асцитной карциноме Эрлиха [14] и к раковым клеткам легкого [15].

Известные способы получения диацилов бетулина базируются в основном на реакциях ацилирования

Кузнецова Светлана Алексеевна – главный научный сотрудник, доктор химических наук, доцент, e-mail: kuznetssetl@yandex.ru, ksa@icct.ru

Пен Роберт Зусьевич – профессор, доктор технических наук, e-mail: robertpen@yandex.ru

Кузнецов Борис Николаевич – заместитель директора, заведующий лабораторией, доктор химических наук, профессор, e-mail: bnk@icct.ru

бетулина ангидридами или хлорангидридами соответствующих кислот в среде пиридина, и требуют обязательной дополнительной стадии выделения бетулина из бересты березы [16–18].

В ИХХТ СО РАН разработан одностадийный способ получения дипропионата бетулина, основанный на совмещении стадии экстракции бетулина

* Автор, с которым следует вести переписку.

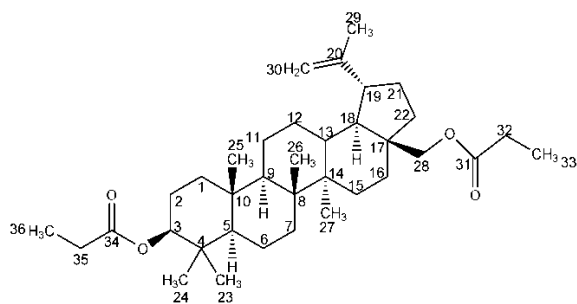


Рис. 1. Структура дипропионата бетулина

Цель данной работы – математическое моделирование и подбор оптимальных условий процесса получения дипропионата бетулина, основанного на обработке бересты березы пропионовой кислотой.

Экспериментальная часть.

В качестве исходного сырья использовали кору березы повислой (*Betula pendula Roth*), заготовленную в районе Красноярска. В экспериментах использовались образцы внешней части коры – бересты, отделенной от внутренней части коры (луба), а также образцы комлевой коры, в которой отсутствовала четкая граница между берестой и лубом. Кору измельчали на дезинтеграторе марки «8255 Nossen» (Германия). Одновременно с измельчением производилось разделение на луб и бересту. Разделение осуществлялось за счет различной механической прочности бересты и луба.

Некоторые данные о химическом составе бересты березы приведены в таблице 1 [22].

Синтез дипропионата бетулина (ДПБ) осуществляли путем обработки фракционированной бересты кипящей пропионовой кислотой в круглодонной колбе с обратным холодильником по оригинальной методике [19].

Анализ и идентификацию продуктов экстракции бетулина пропионовой кислотой проводили на хромато-масс-спектрометре GCD Plus («Hewlett Packard», США) в Центре коллективного пользования Красноярского научного центра. Условия хроматографирования: температура ввода пробы 250 °С, скорость подъема температуры 5.00 °С/мин, скорость потока газа-носителя гелия через колонку 1.0 мл/мин; температура трансферной линии 250 °С, источника ионов 165 °С, режим электронного удара при 70 eV, режим сканирования фрагментов от 45 до 450 m/z при 0.5 с/сек. Применяли капиллярную колонку HP-5S, длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, в качестве неполярной фазы использовали 5% фенилметилсилоксон. Содержание компонентов вычисляли по площадям газохроматографических пиков. Качественный анализ проводили, сравнивая времена удерживания и полные масс-спектры с соответствующими данными библиотеки масс-спектрометра.

ИК-спектроскопическое исследование ДПБ выполнено на ИК Фурье-спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия, 2005). ДПБ прессовали с бромистым калием в специальной матрице. Обработку спектральной информации проводили с использованием программы OPUS/Y (версия 2.2).

ПМР и ¹³C-ЯМР спектры были сняты на ЯМР спектрометре Avance 600 (Bruker, Германия) при частоте 600 MHz (¹H), растворитель – CDCl₃. Температуру плавления определяли на приборе LA9100 Stuart (BibbyScientific, Великобритания).

Таблица 1. Химический состав исходной бересты березы

Компонент	Содержание, % от массы а.с.б. *
Бетулин	44,6
Суберин	20,2
Целлюлоза	1,5
Лигнин	18,1
Зольные вещества	0,3
Водорастворимые вещества	0,4

*а.с.б. – абсолютно сухая береста.

и его ацилирования пропионовой кислотой из исходной и активированной перегретым водяным паром бересты березы [19–21]. В зависимости от условий ацилирования бересты березы пропионовой кислотой получены продукты с разным содержанием дипропионата бетулина, монопропионата бетулина, бетулина и лупеола. Экспериментально было показано, что продукт с наибольшим содержанием в нем дипропионата бетулина можно получить из исходной бересты фракции 2–5 мм и бересты 10–20 мм, предварительно активированной в условиях взрывного автогидролиза. Однако не была проведена оптимизация про-

Для математической обработки результатов использован пакет Statgraphics Centurion XVI, блок DOE, процедура Multi-Factor Categorical [23].

Результаты и обсуждение

При кипячении измельченной бересты коры березы в пропионовой кислоте наряду с экстракцией бетулина протекает также реакция его этерификации в дипропионат бетулина. В неочищенном продукте методом хромато-масс-спектрометрии кроме дипропионата бетулина были обнаружены монопропионат

бетулина, бетулин и лупеол. После перекристаллизации из этилового спирта дипропионат бетулина представляет собой порошок белого цвета с температурой плавления 149 °С и чистотой 85% [24]. На основании физико-химических исследований очищенный продукт идентифицирован как дипропионат бетулина.

Оптимизация процесса получения дипропионата бетулина из исходной бересты. С целью подбора оптимальных условий ацилирования бересты кипящей пропионовой кислотой, обеспечивающих максимальный выход дипропионата бетулина, варьировали жидкостный модуль (соотношение объема пропионовой кислоты к объему бересты) от 10 до 30; степень измельчения бересты (2–5 мм и 10–20 мм) и продолжительность процесса ацилирования от 0.5 до 12.0 ч. В предварительных опытах было установлено, что увеличение жидкостного модуля от 10 до 20 сопровождается заметным ростом выхода продуктов ацилирования, увеличение этого фактора до 30 почти не отразилось на выходе продукта. Поэтому дальнейшие исследования проводили при жидкостном модуле 20, позволяющем получать продукты с хорошим выходом при оптимальном расходе пропионовой кислоты.

Для статистического анализа и математического моделирования процесса получения дипропионата бетулина в план эксперимента включены два переменных фактора: X_1 (степень измельчения бересты) в качестве уровней варьирования использованы средние значения фракций бересты (3.5 и 15.0 мм); X_2 – продолжительность процесса ацилирования бетулина. Выходными параметрами служили: Y_1 – выход продукта в процентах от массы абсолютно сухой бересты (а.с.б.); Y_2 – массовая доля дипропионата бетулина в продукте, в процентах; Y_3 – выход дипропионата бетулина в процентах от массы абсолютно сухой бересты.

Данные по влиянию степени измельчения бересты и продолжительности ацилирования кипящей пропионовой кислотой на выход продукта ацилирования, выход ДПБ и долю ДПБ в продукте представлены в таблице 2, статистические характеристики результатов наблюдений – в таблице 3.

Величины коэффициентов регрессии b_{ij} уравнения (1), статистически значимых при доверительной вероятности не менее 95%, приведены в таблице 4. Для оценки качества аппроксимации использован коэффициент детерминации R^2 (квадрат выборочного коэффициента множественной корреляции Спирмена [23]), величины которого для всех уравнений приведены в этой же таблице. Высокие (близкие к 100%) значения коэффициентов детерминации позволяют считать обсуждаемую математическую модель адекватной реальному процессу и указывают на хорошие прогностические свойства уравнений (1).

Зависимость каждого выходного параметра Y_1 , Y_2 и Y_3 от переменных факторов процесса X_1 и X_2 аппроксимировали уравнениями регрессии второго порядка общего вида:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 + b_{22}X_2^2, \quad (1)$$

совокупность которых использовали в качестве математической модели изучаемого процесса. В уравнении (1) отсутствует слагаемое $b_{11}X_1^2$, так как фактор X_1 варьировали только на двух уровнях.

Результаты сравнения экспериментальных значений выходных параметров Y с прогнозом по математической модели представлены на рисунке 2. Они подтверждают удовлетворительные прогностические свойства математической модели.

Таблица 2. Условия опытов и результаты наблюдений

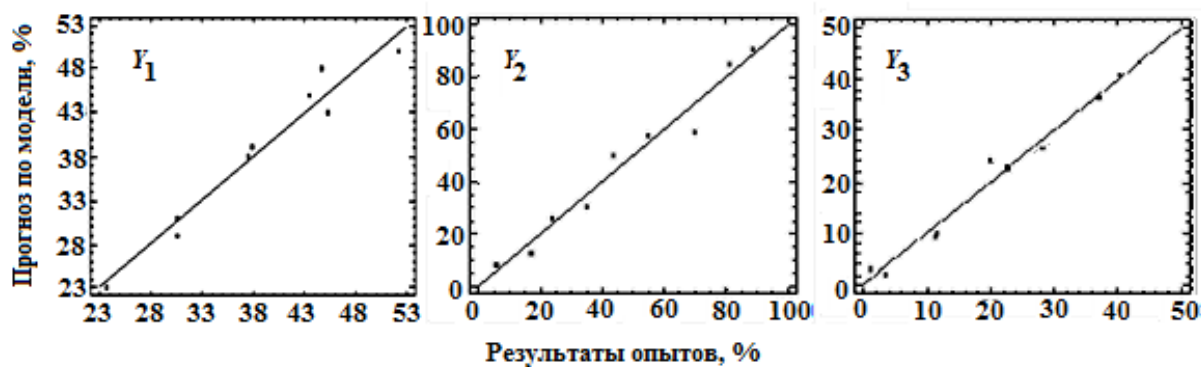
Условия опытов		Результаты наблюдений		
Средний размер частиц бересты, X_1 , мм	Продолжительность, X_2 , ч	Выход продукта, Y_1 , % а.с.б.	Доля ДПБ в продукте, Y_2 , %	Выход ДПБ из бересты, Y_3 , % а.с.б.
3.5	0.5	23	13	3.0
3.5	2.0	31	30	9.3
3.5	4.0	40	58	22.6
3.5	8.0	43	85	36.6
3.5	12.0	45	91	41.0
15.0	0.5	29	8	2.3
15.0	2.0	38	26	9.9
15.0	4.0	48	50	24.0
15.0	8.0	50	53	26.5

Таблица 3. Статистические характеристики результатов наблюдений

Характеристики выборки	Y_1	Y_2	Y_3
Средние значения	38.6	46.0	19.5
Стандартные отклонения	9.2	29.5	14.1
Коэффициенты вариации, %	23.8	64.1	72.6
Дисперсии воспроизводимости единичного наблюдения	3.52	4.48	1.22

Таблица 4. Коэффициенты регрессии и детерминации уравнений (1)

Обозначения коэффициентов	Выходные параметры		
	Y_1	Y_2	Y_3
	величины коэффициентов		
b_0	18.98	13.73	-3.673
b_1	0.598	-0.984	0.266
b_2	5.362	13.53	8.180
b_{12}	-	-	-0.129
b_{22}	-0.291	-0.583	-0.344
$R^2, \%$	95.9	96.6	97.9

Рис. 2. Сравнение экспериментальных значений выходных параметров Y (точки) с прогнозом по математической модели (линии)

Уравнения регрессии были использованы для построения поверхностей отклика, наглядно демонстрирующих влияние переменных факторов на выходные параметры процесса.

На рисунке 3 представлена зависимость выхода продукта ацилирования Y_1 от переменных условий процесса. Изменение размера частиц бересты в пределах диапазона их варьирования слабо отразилось на выходе продукта. Очевидно, скорость внутренней диффузии реагентов и продуктов реакции не является лимитирующим кинетическим фактором. Небольшое увеличение выхода по мере укрупнения частиц бересты может быть следствием повышения скорости внешнего массообмена из-за более рыхлой структуры слоя крупных частиц.

Вид поверхности отклика функции Y_2 (рис. 4) позволяет заключить, что скорость реакции образования ДПБ значительно выше, чем скорости накопления в продукте сопутствующих соединений – бетулина, монопропионата бетулина, лупеола и др. Вследствие этого доля ДПБ в смеси быстро растет, достигая 90–91% после 12 ч ацилирования мелкой фракции бересты (эксперимент и прогноз по математической модели) и 78.7% – при ацилировании крупной фракции (экстраполяция по модели).

Наиболее важной характеристикой процесса представляется выход дипропионата бетулина из бересты. Поверхность отклика для Y_3 изображена на рисунке 5. Ее вид соответствует априорным представлениям о скоростях реакций и массообменных процессов в гетерогенных средах. Прогнозируемый по математической модели максимальный выход ДПБ из мелкой фракции бересты, равный 40.6%, близок к экспериментально полученному выходу 40.0% и значительно больше, чем при ацилировании крупной фракции 26–27% (табл. 2).

Математическая модель использована для вычисления оптимальных условий обсуждаемого процесса методом нелинейного математического программирования [23]. В таблице 3 приведены три варианта решения задачи с разными целевыми функциями.

Все решения близки к результатам экспериментов, что косвенно подтверждает адекватность математической модели и возможность ее использования для интерполяционного прогнозирования результатов обсуждаемого процесса в пределах изученной области пространства переменных факторов.



Рис. 3. Зависимость выхода продукта ацилирования бересты от переменных факторов

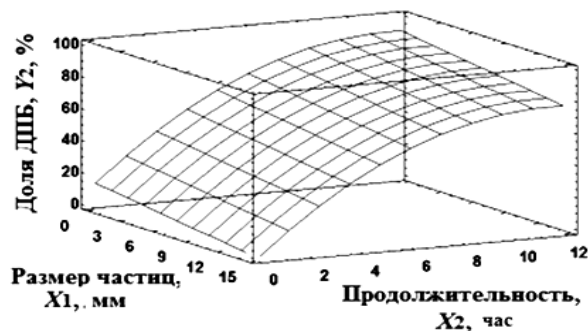


Рис. 4. Зависимость доли дипропионата бетулина в продукте ацилирования от переменных факторов

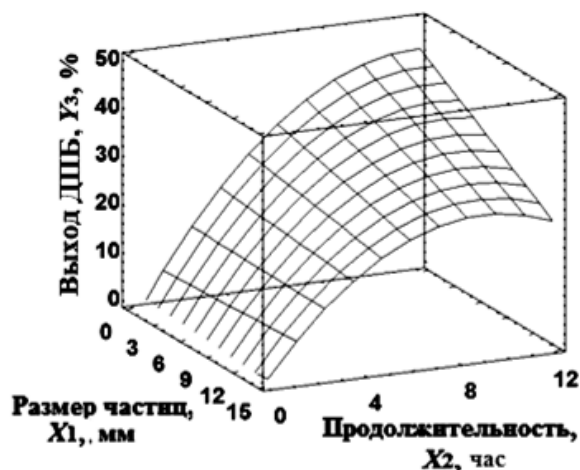


Рис. 5. Зависимость выхода дипропионата бетулина из бересты от переменных факторов

Таблица 3. Условия и результаты решения оптимизационных задач

Постоянные условия	Целевая функция	Решение задачи				
		X_1 , мм	X_2 , ч	Y_1 , %	Y_2 , %	Y_3 , %
Жидкостный модуль						
20	$Y_1 \rightarrow \max$	15.0	9.2	52.6	74.1	20.5
20	$Y_2 \rightarrow \max$	3.5	11.6	44.1	88.8	40.6
20	$Y_3 \rightarrow \max$	3.5	12.0	43.5	91.6	41.5

Дисперсионный анализ подтвердил, что доля дипропионата бетулина в продукте существенно зависит от продолжительности процесса – фактора X_2 и его функции X_2^2 . Менее эффективным, но статистически значимым оказался вклад размера частиц бересты – фактора X_1 .

Методами математического моделирования и оптимизации технологических режимов процесса экстракции бересты кипящей пропионовой кислотой установлено, что максимальный выход продукта – 52.6% мас. достигается при жидкостном модуле 20, для фракции бересты 10–20 мм (средний размер 15.0 мм) и продолжительности обработки 9.21 ч. Однако полученный в этих условиях продукт имеет невысокое содержание дипропионата бетулина. Дополнительное измельчение бересты до фракции 2–5 мм (средний размер 3.5 мм) и увеличение продолжительности реакции до 11,6 ч позволяет повысить содержание дипропионата бетулина в продукте до 88.8% мас. Результаты сравнения экспериментальных значений выхода продуктов ацилирования бересты пропионовой кислотой с прогнозом выхода согласно математической модели подтверждают удовлетворительные прогностические свойства математической модели.

Заключение

Изучено влияние размера частиц бересты березы и условий проведения процесса ацилирования бересты пропионовой кислотой на выход продукта и содержание в нем дипропионата бетулина.

Экспериментальными и расчетными методами установлены оптимальные режимы одностадийного оригинального процесса получения биологически активного дипропионата бетулина из бересты березы.

В результате экспериментально-статистического анализа получены математические модели, описывающие влияние условий ацилирования бересты березы пропионовой кислотой на выход дипропионата бетулина.

Оптимальными условиями получения продукта с наиболее высоким содержанием дипропионата бетулина (88,8% мас.) являются следующие: жидкостный модуль 20; средний размер частиц бересты 3,5 мм; продолжительность ацилирования 8–12 ч. Строение дипропионата бетулина подтверждено методами ИКС и ЯМР.

Список литературы

1. Soica Codruta M., Dehelean Cristina A., Peev Camelia, Aluas Mihaela, Zupko I., Kasa P.Jr., Alexa Ersilia. Physico-chemical comparison of betulinic acid, betulin and birch bark extract and in vitro investigation of their cytotoxic effects towards skin epidermoid carcinoma (A431), breast carcinoma (MCF7) and cervix adenocarcinoma (HeLa) cell lines // *Natural product research*. 2012. Vol. 26, issue 10. Pp. 968–974. DOI: 10.1080/14786419.2010.545352.
2. Siddique H.R., Saleem M. Beneficial health effects of lupeol triterpene: a review of preclinical studies // *Life Sci*. 2011. Vol. 88. Pp. 285–293. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.11.020.
3. Xiao S., Tian Z., Wang Y., Si L., Zhang L., Zhou D. Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives // *Med. Res. Rev*. 2018. Vol. 38. Pp. 951–976. DOI: 10.1002/med.21484.
4. Zhang D.M., Xu H.G., Wang L., Li Y.J., Sun P.H., Wu X.M., Wang G.J., Chen W.M., Ye W.C. Betulinic Acid and its Derivatives as Potential Antitumor Agents // *Med. Res. Rev*. 2015. Vol. 35, no. 6. Pp. 1127–1155. DOI: 10.1002/med.21353.
5. Воробьева О.А., Малыгина Д.С., Грубова Е.В., Мельникова Н.Б. Производные бетулина, биологическая активность и повышение растворимости // *Химия растительного сырья*. 2019. №4. С. 407–430. DOI: 10.14258/jcrpm.2019045419.
6. Visalli R.J., Ziobrowski H., Badri K.R., He J.J., Zhang X., Arumugam S.R., Zhao H. Ionic derivatives of betulinic acid exhibit antiviral activity against herpes simplex virus type-2 (HSV-2), but not HIV-1 reverse transcriptase // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2015. Vol. 15, no. 25. Pp. 3168–3171. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.099.
7. Paduch R., Kandefor-Szerszen M. Antitumor and antiviral activity of pentacyclic triterpenes // *Mini- Reviews in Organic Chemistry*. 2014. N11. Pp. 262–268. DOI: 10.2174/1570193X1103140915105240.
8. Krol S.K., Kielbus M., Rivero-Muller A., Stepulak A. Comprehensive review on betulin as a potent anticancer agent // *BioMed Research International*. 2015. N11. Article ID 584189. DOI: 10.1155/2015/584189.
9. Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Malyar Ju.N., Skuridina E.S., Veselova O.F. Extraction of betulin from birch bark and study of its physico-chemical and pharmacological properties // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2014. Vol. 40, no. 7. Pp. 742–747.
10. Lukas S., Omata Y., Khofmann Dzh., Bottcher M., Il'yazovich A., Sarter K., Al'brekht O., Shul'ts O., Krishnakumar B., Kronke G., Kherrmann M., Mudzhiakakos D., Stroig T., Shett G., Zaiss M. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss // *Nature Communications*. 2018. N9. Article number 55. DOI: 10.1038/s41467-017-02490-4.
11. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., Morrison D.J. et. al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults // *Gut microbiota*. 2015. Vol. 64, N11. Pp. 1744–1754. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307913.
12. Byrne C.S., Chambers E.S., Alhabeed H., Chhina N., et.al. Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods // *Am. J. Clin. Nutr*. 2016. Vol. 104, N1. Pp. 5–14. DOI: 10.3945/ajcn.115.126706.
13. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G., Brooks L. et. al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2015. Vol. 39, N3. Pp. 424–429. DOI: 10.1038/ijo.2014.153.
14. Патент 2541153 (РФ). Композиция на основе дипропионата бетулина / С.А. Кузнецова, Т.П. Шахтшнейдер, М.А. Михайленко, Ю.Н. Маляр, В.В. Болдырев. 10.02.2015.
15. Kuznetsova S.A., Shahtshneider T.P., Mikhailenko M.A., Malyar Yu.N., Spivak E.A., Zamai T.N., Zamai A.S., Chesnokov N.V., Kuznetsov B.N., Boldyrev V.V. Antitumor activity of the diacylated betulin composites with arabinogalactan // *Doklady Akademii Nauk*. 2014. Vol. 459, N11. Pp. 199–201. DOI: 10.1134/S0012500814110019.
16. Lugenwa F.N., Shaikh K., Hochstedt E. Facile and Efficient Acetylation of Primary Alcohols and Phenols with Acetic Anhydride Catalyzed by Dried Sodium Bicarbonate // *Catalysts*. 2013. Vol. 3, N4. Pp. 954–965. DOI: 10.3390/catal3040954.
17. Patent WO2016147099. C-3 novel triterpenone with c-28 amide derivatives as HIV inhibitors / P.R. Bandi, R.R. Kura, L.D.K. Gazula, P.R. Adulla, E.R. Bammidi, B.R. Kasireddy, S. Neela. 16.03.2015.

18. Patent WO 2013090664. Preparation of betulin derivatives for the treatment of HIV / M.A. Hatcher, B.A. Johns, M.T. Martin, E.A. Tabet, J. Tang. 20.06.2013.
19. Патент 2415148 (РФ). Способ получения дипропионата бетулинола / С.А. Кузнецова, Е.С. Скурыдина, Б.Н. Кузнецов, Г.П. Скворцова. 2011.
20. Патент 2469043 (РФ). Способ получения дипропионата бетулинола / С.А. Кузнецова, Г.П. Скворцова, Ю.Н. Маляр, Н.Ю. Васильева, Б.Н. Васильева. 2012.
21. Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Маляр Ю. Н., Соколенко В.А., Кузнецов Б.Н. Синтез дипропионата бетулина из бересты коры березы // Химия растительного сырья. 2011. №4. С. 77–82.
22. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Кузнецова С.А. Химические продукты из древесной коры. Красноярск, 2012. 259 с.
23. Пен Р.З. Планирование эксперимента в Statgraphics Centurion. Красноярск, 2014. 293 с.
24. Drebuschak V.A., Mikhailenko M.A., Shakhtshneider T.P., Drebuschak T.N., Kuznetsova S.A., Malyar Ju.N. Thermal properties of betulin dipropionate and its mixtures with polymers // J. Therm. Anal. Calorim. 2014. Vol. 115, issue 3. Pp. 2521–2525. DOI: 10.1007/s10973-013-3578-1.

Поступила в редакцию 5 июня 2020 г.

После переработки 23 декабря 2020 г.

Принята к публикации 15 января 2021 г.

Для цитирования: Кузнецова С.А., Пен Р.З., Кузнецов Б.Н. Оптимизация процесса получения дипропионата бетулина из бересты березы // Химия растительного сырья. 2021. №1. С. 309–316. DOI: 10.14258/jcrpm.2021017973.

Kuznetsova S.A.^{1}, Pen R.Z.², Kuznetsov B.N.¹* OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF BIOLOGICALLY – ACTIVE BETULIN DIPROPIONATE PRODUCTION FROM OUTER BIRCH BARK

¹Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS", Akademgorodok, 50-24, Krasnoyarsk, 660036 (Russia), e-mail: ksa@icct.ru

²Siberian State University of Science and Technology Acad. Reshetneva. M.F., gazety Krasnoyarskiy rabochiy ave., 31, PO Box 1075, 660037 (Russia)

The aim of this work was the mathematical modeling and selection of optimal regimes for the process of biologically active betulin dipropionate production based on the treatment of birch bark by propionic acid. In order to achieve this aim, two variable factors of the process were varied: X1 – the average size of bark particles (3.5 and 15.0 mm); X2 – the duration of the process. The output parameters were: Y1 – product yield (as a percentage by mass of the absolutely dry bark); Y2 – mass fraction of betulin dipropionate in the product (in percent); Y3 – the yield of betulin dipropionate as a percentage by mass of the absolutely dry bark. For mathematical processing of the results, the Statgraphics Centurion XVI package, the DOE block, the Multi-Factor Categorical procedure were used.

It was established by experimental and computational methods that the optimal conditions for obtaining the product with the highest content of betulin dipropionate are as follows: a ratio liquid/solid of 20, an average size of bark particles of 3.5 mm, a time of 8–12 hours.

The structure of betulin dipropionate, obtained under optimal conditions, was confirmed by physicochemical methods, the purity of the product was 95%. Due to its low toxicity and valuable pharmacological properties the betulin dipropionate has prospects for use in medicine.

Keywords: betulin dipropionate, outer birch bark, acylation, process optimization.

* Corresponding author.

References

1. Soica Codruta M., Dehelean Cristina A., Peev Camelia, Aluas Mihaela, Zupko I., Kasa P.Jr., Alexa Ersilia. *Natural product research*, 2012, vol. 26, issue 10, pp. 968–974. DOI: 10.1080/14786419.2010.545352.
2. Siddique H.R., Saleem M. *Life Sci.*, 2011, vol. 88, pp. 285–293. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.11.020.
3. Xiao S., Tian Z., Wang Y., Si L., Zhang L., Zhou D. *Med. Res. Rev.*, 2018, vol. 38, pp. 951–976. DOI: 10.1002/med.21484.
4. Zhang D.M., Xu H.G., Wang L., Li Y.J., Sun P.H., Wu X.M., Wang G.J., Chen W.M., Ye W.C. *Med. Res. Rev.*, 2015, vol. 35, no. 6, pp. 1127–1155. DOI: 10.1002/med.21353.
5. Vorob'yeva O.A., Malygina D.S., Grubova Ye.V., Mel'nikova N.B. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2019, no. 4, pp. 407–430. DOI: 10.14258/jcprm.2019045419. (in Russ.).
6. Visalli R.J., Ziobrowski H., Badri K.R., He J.J., Zhang X., Arumugam S.R., Zhao H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, vol. 15, no. 25, pp. 3168–3171. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.099.
7. Paduch R., Kandefér-Szerszen M. *Mini- Reviews in Organic Chemistry*, 2014, no. 11, pp. 262–268. DOI: 10.2174/1570193X1103140915105240.
8. Krol S.K., Kielbus M., Rivero-Muller A., Stepulak A. *BioMed Research International*, 2015, no. 11, Article ID 584189. DOI: 10.1155/2015/584189.
9. Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Malyar Ju.N., Skuridina E.S., Veselova O.F. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2014, vol. 40, no. 7, pp. 742–747.
10. Lukas S., Omata Y., Khofmann Dzh., Bottcher M., Il'yazovich A., Sarter K., Al'brekht O, Shul'ts O, Krishnakumar B., Kronke G., Kherrmann M., Mudzhiakakos D., Stroig T., Shett G., Zaiss M. *Nature Communications*, 2018, no. 9, Article number 55. DOI: 10.1038/s41467-017-02490-4.
11. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., Morrison D.J. et. al. *Gut microbiota*, 2015, vol. 64, no. 11, pp. 1744–1754. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307913.
12. Byrne C.S., Chambers E.S., Alhabeeb H., Chhina N., et.al. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016, vol. 104, no. 1, pp. 5–14. DOI: 10.3945/ajcn.115.126706.
13. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G., Brooks L. et. al. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2015, vol. 39, N3, pp. 424–429. DOI: 10.1038/ijo.2014.153.
14. Patent 2541153 (RU). 10.02.2015. (in Russ.).
15. Kuznetsova S.A., Shahtshneider T.P., Mikhailenko M.A., Malyar Yu.N., Spivak E.A., Zamai T.N., Zamai A.S., Chesnokov N.V., Kuznetsov B.N., Boldyrev V.V. *Doklady Akademii Nauk*, 2014, vol. 459, no. 11, pp. 199–201. DOI: 10.1134/S0012500814110019.
16. Lagemwa F.N., Shaikh K., Hochstedt E. *Catalysts*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 954–965. DOI: 10.3390/catal3040954.
17. Patent WO2016147099. 16.03.2015.
18. Patent WO 2013090664. 20.06.2013.
19. Patent 2415148 (RU). 2011. (in Russ.).
20. Patent 2469043 (RU). 2012. (in Russ.).
21. Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Malyar YU. N., Sokolenko V.A., Kuznetsov B.N. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2011, no. 4, pp. 77–82. (in Russ.).
22. Kuznetsov B.N., Levdanskiy V.A., Kuznetsova S.A. *Khimicheskiye produkty iz drevesnoy kory*. [Chemical products from tree bark]. Krasnoyarsk, 2012, 259 p. (in Russ.).
23. Pen R.Z. *Planirovaniye eksperimenta v Statgraphics Centurion*. [Planning an experiment in Statgraphics Centurion]. Krasnoyarsk, 2014, 293 p. (in Russ.).
24. Drebuschak V.A., Mikhailenko M.A., Shakhtshneider T.P., Drebuschak T.N., Kuznetsova S.A., Malyar Ju.N. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2014, vol. 115, issue 3, pp. 2521–2525. DOI: 10.1007/s10973-013-3578-1.

Received June 5, 2020

Revised December 23, 2020

Accepted January 15, 2021

For citing: Kuznetsova S.A., Pen R.Z., Kuznetsov B.N. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021, no. 1, pp. 309–316. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2021017973.