

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ДИГИДРОАТИЗИНА

Валиев Нейматжон Валижон-угли

*д-р филос. по техн. наукам, мл. науч. сотр. Экспериментально-технологической лаборатории
Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: olov_ziyo@mail.ru*

Ботиров Рузали Анварович

*д-р филос. по техн. наукам, мл. науч. сотр. Экспериментально-технологической лаборатории
Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: botirovr@mail.ru*

Жураев Обиджон Тухлиевич

*мл. науч. сотр. Экспериментально-технологической лаборатории
Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

Саноев Акбар Исомиддинович

*базовый докторант Экспериментально-технологической лаборатории
Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

Азизова Матлюба Абдухаликовна

*мл. науч. сотр. Экспериментально-технологической лаборатории
Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

OPTIMIZING THE DIHYDROATISINE PRODUCTION PROCESS

Nematjon Valiev

*doctor of philosophy in technical sciences, junior researcher of the Experimental-technological laboratory
of the Institute of chemistry of plant substances Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Ruzali Botirov

*doctor of philosophy in technical sciences, junior researcher of the Experimental-technological laboratory of the Institute
of chemistry of plant substances Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Obidjon Juraev

*junior researcher of the Experimental-technological laboratory of the Institute of chemistry of plant substances
Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Akbar Sanoev

*basic doctoral student researcher of the Experimental-technological laboratory of the Institute of chemistry
of plant substances Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Matlyuba Azizova

*junior researcher of the Experimental-technological laboratory of the Institute of chemistry of plant substances
Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

В статье приведены результаты оптимизации процесса получения дигидроатизина из изоатизина за счет реакции восстановления с применением математического метода Бокса-Уилсона. После ряда вычислений выявлена значимость всех факторов, влияющих на ход реакции. В результате оптимизации процесса производительность реакции (см. ниже в заключении) повысилась на 11,25%.

ABSTRACT

This article presents the results of optimization by mathematical method – Box-Wilson of the process of obtaining dihydroatisine from isoatisine by the reduction reaction. After a series of calculations, the significance of all factors influencing the course of the reaction was revealed. As a result of the optimization of the process, the productivity of the reaction increased by 11.25%.

Ключевые слова: дигидроатизин, реакция восстановления, оптимизация, статистический анализ, Бокс-Уилсон.

Keywords: dihydroatisine, recovery reaction, optimization, statistical analysis, Box-Wilson.

Введение.

Ранее сообщалось о разработанной нами технологии получения субстанции нового противоритмического препарата дигидроатизина гидрохлорида на основе алкалоида атизина, выделяемого из надземной части растения *Aconitum zeravschanicum* – Борца зеравшанского [2]. В рамках деятельности по разработке технологии переработки данного растительного сырья с целью производства субстанции препарата дигидроатизина гидрохлорида было изучено морфо-анатомическое строение надземных органов растения *Aconitum zeravschanicum* [3]. Кроме того растительное сырье было стандартизировано [4].

Технология производства субстанции дигидроатизина гидрохлорида состоит из множества химико-технологических процессов: экстракция растительного сырья; очистка экстракта в системе «жидкость – жидкость» с применением кислот и щелочей; получение суммы алкалоидов; разделение суммы алкалоидов на лактоновую и нелактоновую части; осаждение атизина-хлорида; превращение последнего в его изомер; восстановление изоатизина в дигидроатизин;

получение хлористоводородной соли дигидроатизина. При получении дигидроатизина – продукта восстановления изоатизина – реакция восстановления является наиболее ответственной стадией технологического цикла из-за тонкости химических превращений и требует особого внимания. Исходя из этого, мы предлагаем проводить оптимизацию процесса восстановления математическим методом. В данном случае был использован метод Бокса-Уилсона [1], который широко распространен при планировании экспериментов в химии и химической технологии.

Цель работы.

Оптимизация процесса получения дигидроатизина математическим методом с целью повышения производительности реакции восстановления.

Полученные научные результаты и их обсуждение.

На основе априорной информации (в данном случае результатов однофакторных экспериментов) выбрали все факторы, которые влияют на ход реакции восстановления, также установили для них основные уровни и интервалы их варьирования (табл. 1).

Таблица 1.

Факторы и интервалы варьирования

Уровень факторов	Фактор			
	X_1	X_2	X_3	X_4
Верхний	10,0	2,0	70	30
Средний	7,5	1,5	60	20
Нижний	5,0	1,0	50	10
Интервал варьирования	2,5	0,5	10	10
Единица измерения	%	%	мин	°C

Факторы:

- 1) X_1 – соотношение изоатизин-хлорида к растворителю – 80%-ному метанольному раствору, %;
- 2) X_2 – соотношение израсходованного реагента – боргидрида натрия к растворителю, %;
- 3) X_3 – продолжительность реакции, мин;
- 4) X_4 – температура процесса, °C.

Установлены два уровня четырех факторов, т. е. полный факторный эксперимент типа 2^4 . Использовали дробную реплику 2, реплики от полного факторного эксперимента 2^4 с применением планирования типа 2^{4-1} с генерирующими соотношениями:

$$X_4 = X_1 \cdot X_2 \quad (1)$$

Матрица планирования экспериментов и полученные результаты приведены в табл. 2.

Каждый из 8 опытов проводили в соответствии с составленной матрицей, используя выбранные уровни каждого фактора, закодированные в матрице знаками «+» и «-» (соответственно верхний и нижний уровни варьирования). Например, опыт № 1 проводили таким образом: при 5%-ной концентрации

раствора, потраченного 1% боргидрида натрия по отношению к раствору, при температуре 10°C, продолжительностью 50 мин; опыт № 8: при 10%-ной концентрации раствора, потраченного 2% боргидрида

натрия по отношению к раствору, при температуре 30°C, продолжительностью 70 мин.

Таблица 2.

Матрица планирования экспериментов и их результаты

№ опыта	Код фактора					Y ₁	Y ₂	Y _{ср}
	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄			
1	+	+	+	+	+	83,1	79,4	81,25
2	+	-	+	+	-	65,3	60,2	62,75
3	+	+	-	+	-	61,5	64,9	63,20
4	+	-	-	+	+	59,6	62,1	60,85
5	+	+	+	-	+	68,9	65,3	67,10
6	+	-	+	-	-	38,6	43,5	41,05
7	+	+	-	-	-	45,8	49,8	47,80
8	+	-	-	-	+	48,7	16,1	47,40

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4; \quad (2)$$

где b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 – коэффициенты регрессии неполного квадратного уравнения. Изучаемый процесс при заданных интервалах варьирования переменных может быть описан линейной зависимостью. Таким образом, опираясь на метод наименьших квадратов, определили коэффициенты регрессии по формуле:

$$b_i = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{ij} \cdot Y_i)}{N}; \quad (3)$$

где i – номер опыта (1, 2, ..., 8); j – номер фактора (1, 2, 3, 4); X_{ij} – кодированное значение факторов; N – число опытов в матрице.

На основе формулы (3) рассчитали значения коэффициентов регрессии:

$$b_0 = 58,93; b_1 = 5,91; b_2 = 4,11; b_3 = 8,09; b_4 = 5,23.$$

Подставляя рассчитанные значения « b » – коэффициентов в уравнение (2), получили следующее уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 58,93 + 5,91 X_1 + 4,11 X_2 + 8,09 X_3 + 5,23 X_4; \quad (4)$$

Для установления адекватности полученной модели провели статистическую обработку полученных данных (табл. 3).

Таблица 3.

Статистический анализ

Y ₁	Y ₂	Y _{ср}	ΔY _i	ΔY _i ²	S _i ²	Y _{рас}	ΔY _i '	(ΔY _i ') ²
83,1	79,4	81,25	1,85	3,4225	6,845	82,263	-1,01	1,025
65,3	60,2	62,75	2,55	6,5025	13,005	59,988	2,76	7,631
61,5	64,9	63,20	-1,70	2,89	5,78	63,588	-0,39	0,156
59,6	62,1	60,85	-1,25	1,5625	3,125	62,213	-1,36	1,856
68,9	65,3	67,10	1,80	3,24	6,48	66,088	1,01	1,025
38,6	43,5	41,05	-2,45	6,0025	12,005	43,813	-2,76	7,631
45,8	49,8	47,80	-2,00	4	8	47,413	0,39	0,156
48,7	16,1	47,40	1,30	1,69	3,38	46,038	1,36	1,856

Для определения вариации значений повторных опытов использовали дисперсию, вычисленную по формуле:

$$S_i^2 = \frac{\sum_{q=1}^n (Y_q - Y_{ср})^2}{n-1}; \quad (5)$$

где Y_q – результат отдельного опыта; $Y_{ср}$ – среднее арифметическое его значение; $(n-1)$ – число степеней свободы, равное количеству повторных опытов, минус единица.

Для двух повторных опытов формула (5) приобрела следующий вид:

$$S_i^2 = \frac{2\Delta Y^2}{1}; \quad (6)$$

Расчет однородности дисперсии проводили по критерию Кохрена:

$$G_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{макс}}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2}; \quad (7)$$

$$G_{\text{кр}} = 0,6798$$

$$G_{\text{экс}} < G_{\text{кр}}$$

$$G_{\text{экс}} = 0,2805$$

Полученный результат соответствует заданным условиям формулы (7), следовательно, дисперсия однородна.

Для проверки адекватности полученной модели определяли сначала дисперсию адекватности,

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (\Delta_i')}{f}; \quad (8)$$

затем находили $Y_{\text{рас}}$; (табл. 3)

Далее, опираясь на полученные результаты, находили ΔY_i по формуле

$$\Delta Y_i = Y_{\text{сп}} - Y_{\text{рас}}; \quad (9)$$

После этого определяли дисперсию воспроизводимости по формуле:

$$S_y^2 = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{q=1}^n (Y_{iq} - Y)^2}{N(n-1)}; \quad (10)$$

где $i=1,2, \dots, N$; $q=1,2, \dots, n$

Для двух повторных опытов формула (10) приняла вид:

$$S_y^2 = \frac{2 \sum_{i=1}^N (Y_{iq} - Y)^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N S_i^2}{N}; \quad (11)$$

$$S_y^2 = \frac{58,62}{8} = 7,3275$$

Находили дисперсию адекватности:

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{n \sum (Y_{\text{сп}} - Y_{\text{рас}})^2}{N - q}; \quad (12)$$

где $q = K + 1$; K – число коэффициентов регрессии.

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{2 \cdot 21,3263}{8 - (4 + 1)} = \frac{42,6526}{3} = 14,2175$$

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера:

$$F_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{ад}}^2}{S_y^2}; \quad (13)$$

$$F_{\text{маб}}(11) = 4,5 \text{ для } f_1 = 2, f_2 = 8$$

В данном случае

$$(F_{\text{экс}} = \frac{14,2175}{6,81} = 2,088) < (F_{\text{маб}} = 4,5). \text{ Следова-}$$

тельно, модель адекватна. Для проверки значимости коэффициентов регрессии необходимо найти дисперсию коэффициентов регрессии $S_{b_i}^2$ по формуле:

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_y^2}{N} = \frac{7,3275}{8} = 0,9159; \quad (14)$$

$$S_{b_i} = \pm \sqrt{S_{b_i}^2} = \sqrt{0,9159} = 0,957$$

Затем определяли доверительный интервал $\Delta b_i = t S_{b_i}$,

где t – табличное значение критерия Стьюдента при числе степеней свободы, с которыми определялась S_y^2 в выбранном уровне значимости (обычно 0,05).

S_{b_i} – квадратичная ошибка коэффициента регрессии.

$$\Delta t_{\text{кр}} = 3,182$$

$$\Delta b_i = 3,182 \cdot 0,957 = 3,045$$

Таблица 4.

Значимость коэффициентов регрессии

b_i	Значения	Значки	Δb_i – значения	Результаты
b_0	31,24	>	3,045	Коэффициент значим
b_1	5,98	>	3,045	Коэффициент значим
b_2	5,64	>	3,045	Коэффициент значим
b_3	8,47	>	3,045	Коэффициент значим
b_4	9,93	>	3,045	Коэффициент значим

Коэффициент значим, если его абсолютная величина больше доверительного интервала (табл. 4). Как видно из таблицы 4, значимыми оказались факторы, влияющие на ход реакции восстановления.

Выводы.

Таким образом, выявлено: при использовании 1,5% восстанавливающего реагента – боргидрида натрия на 7,5%-ный метанольный раствор изоатизин-хлорида при комнатной температуре в течение

70 мин реакция восстановления с получением дигидроатизина происходит с наибольшим выходом.

Так, если выход реакции восстановления изоатизина в дигидроатизин обычно составлял 81,25%, то после математического планирования эксперимента и оптимизации параметров – 92,5%, т. е. вырос на 11,25%. Скорее всего: наибольшая эффективность реакции восстановления изоатизина в дигидроатизин.

Список литературы:

1. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии: Учеб. пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1985. – 327 с.
2. Валиев Н.В. Технологии производства субстанций препаратов антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида: Автореф... дисс. д-ра филос. по техн. наукам. – Ташкент, 2018. – 44 с.
3. Валиев Н.В., Юсупова Д.М., Салимов Б.Т. *Aconitum Zeravschanicum* – сырье для производства препарата дигидроатизина гидрохлорида и анатомо-морфологическое строение его надземных органов // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2016. – № 3. – С. 24-27.
4. Стандартизация надземной части *Aconitum zeravschanicum* в качестве алкалоидоносного сырья / Н.В. Валиев, Р.А. Ботиров, О.Т. Жураев и др. // Электронный научный журнал «Universum»: Химия и биология. – 2018. – № 10. – С. 10-14 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/6387> (дата обращения: 22.02.2019).