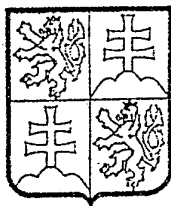


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 379

(21) Číslo přihlášky : 7640-88.J

(22) Přihlášeno : 22 11 88

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu :B6

(51) Int. Cl.⁵ :

B 01 J 20/10

B 01 D 15/08

(40) Zveřejněno : 13 05 92

(47) Uděleno : 20 03 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 13 05 92

(73) Majitel patentu : TESSEK sdružení Praha, PRAHA

(72) Původce vynálezu : VAISAR TOMÁŠ RNDr.,
VANĚK TOMÁŠ,
SMOLKOVÁ EVA prof. RNDr. DrSc., PRAHA

(54) Název vynálezu : Sorbent na bázi cyklodextrinu

(57) Anotace :

Sorbent na bázi cyklodextrinu, při kterém je cyklodextrin v množství 0,1 až 50 % hmot. vybraný ze skupiny α , β nebo γ cyklodextrinů popř. jejich derivátů s alkylovanými, arylovanými nebo acylovanými hydroxylovanými skupinami přímo kovalentně vázán na nosič. Téhož sorbentu je možno použít např. jako stacionární fáze v kapalinové chromatografii, v tenkovrstvé chromatografii atd.

Vynález se týká sorbentu na bázi cykloextrinu.

Ve vysokoúčinné kapalinové chromatografii se v poslední době upouští od používání univerzálních sorbentů jako jsou silikagel nebo oktadecylsilanem modifikovaný silikagel či další typy silikagelu modifikovaného alkyl skupinou a přechází se k používání sorbentů s vlastnostmi upravenými tak, že je zvýšena jejich selektivita pro separace některého typu látek. Jsou jimi např. aminopropylem či kyanopropylem modifikované silikagely. Další velké skupiny tvoří sorbenty pro separace enantiomerů, různé polymerní sorbenty, sorbenty pro ionexovou chromatografii a v neposlední řadě i sorbenty pro bioafinitní chromatografii. Jedním z typů selektivních sorbentů používaných v poslední době je silikagel s navázaným cykloextrinem, který jeví selektivitu k celé řadě látek typu strukturních izomerů včetně celé řady optických izomerů typu barbiturátů a derivátů aminokyselin.

V současné době jsou používány sorbenty s vázaným cykloextrinem třech typů:

- s cykloextrinem navázaným na silikagel přes spojovací řetězec C3 - C20, který neobsahuje hydrolyticky nestabilní vazbu. Způsob této přípravy je patentově chráněn (D.W. Armstrong, US 4,539,399) a využívá silikagel modifikovaný glycidopropylsilanem a sodnou sůl cykloextrinu. Výsledný produkt je sice hydrolyticky stabilní, absence heteroatomů ve spojovacím řetězci při použití v kapalinové chromatografii však v některých případech znemožňuje separaci.
- s cykloextrinem navázaným na silikagel modifikovaný řetězcem s koncovou sukcinyl - skupinou, která je reakčním centrem pro následné navázání cykloextrinu. Cykloextrin je vázán ve formě 6-mono-ethylendiamino-derivátu. (M.Tanaka a kol. J.Chrom. 370, 283, 1986.)
- s cykloextrinem navázaným ve formě monosilátu na silikagel modifikovaný 3-aminopropylsilanem, který může být dále modifikován ethylendiaminem nebo diethylentriaminem. (K.Fujimura a kol. J.Chrom. 350, 371, 1985.)

Druhý a třetí typ sorbentu je hydrolyticky méně stabilní než první, což se projevuje v postupném zhoršování vlastností sorbentu během používání. Vazba cykloextrinu přes spojovací řetězec umožňuje navíc prostorovou pohyblivost a těžko definovatelnou polohu molekuly.

Byly použity i další způsoby vazby cykloextrinu na silikagel a cykloextrin byl také polymerován nebo vázán na polymerní nosič. Vždy však šlo o vazbu přes spacer nikoliv přímo. V těchto případech je hlavní nevýhodou připraveného sorbentu malá pevnost vazeb, což se nepříjemně projevuje při použití takovéto látky v kapalinové chromatografii.

Podstata sorbentu na bázi cykloextrinu podle vynálezu spočívá v tom, že cykloextrin v množství 0,1 až 50 % hmot. vybraný ze skupiny α , β nebo γ cykloextrinů, popř. jejich derivátů s alkylovými, arylovými nebo acylovými hydroxylovými skupinami, je přímo kovalentně vázán na silanovou nebo hydroxylovou aktivovanou skupinu nosiče.

U nového sorbentu podle vynálezu není cykloextrin k nosiči vázán přes jakýkoliv spojovací řetězec čímž dochází k pevnému ukotvení molekuly cykloextrinu k nosiči a k zajištění její definovatelné polohy.

Sorbentu podle vynálezu je možno využít různým způsobem, např. jako stacionární fáze v kapalinové chromatografii, v tenkovrstvé chromatografii, pro předběžné přečišťování vzorků tzv. solid-phase extraction. Výhodou tohoto sorbentu oproti jiným typům je možnost využití pro dělení optických izomerů.

Dále je sorbent podle vynálezu objasněn podrobněji na příkladech, které ho však v jeho rozsahu nikterak neomezuji.

Příklad 1

Silikagel s částicemi nepravidelné velikosti 10 μ m se dobře usuší. Sušení se provádí ve vakuu nad oxidem fosforečným při teplotě 110 °C. Suchý silikagel se potom refluxuje za

normálního tlaku s thionylchloridem v suchém benzenu za vyloučení vzdušné vlhkosti. Do-
ba reakce je 24 hodin. Pevné produkty reakce se oddělí, promyjí suchým benzenem a usuší ve
vakuu nad oxidem fosforečným stejným způsobem jako původní silikagel.

Cyklodextrin se usuší před reakcí ve vakuu při teplotě 105 °C nad oxidem fosforečným
po 24 hodin.

Vlastní vazba cyklodextrinu na silikagel se provádí v pyridinu. K reakci se použijí 2
hmotností díly cyklodextrinu a 3 hmotnostní díly produktu první reakce. Cyklodextrin se roz-
pustí v daném rozpouštědle a přidá se produkt první reakce. Reakční směs se zahřívá pod
zpětným chladičem při teplotě 95 °C 10 hodin. Při reakci je nutné vyloučit vzdušnou vlhkost.
Pevné produkty reakce se oddělí a pečlivě promyjí rozpouštědlem, ve kterém byla reakce pro-
vedena, methanolem, vodou a nakonec methanolem a usuší se ve vakuu při 60 °C.

Příklad 2

Stejně jako příklad 1, ale použije se silikagel se sferickými částicemi o velikosti 8 μ m.
Reakce se provede za teploty 80 °C v benzenu, za přítomnosti ekvimolárního množství triethyl-
aminu.

Příklad 3

K reakci se místo silikagelu použije makroporézní kopolymer 2-hydroxyethylenmethakrylá-
tu s ethylendimethakrylátem a dále se postupuje jako v příkladu 1. Reakce se provede v tolue-
nu při teplotě 104 °C za přítomnosti ekvimolárního množství triethylaminu.

Příklad 4

K přípravě se použije stejného postupu jako v příkladu 1, ale aktivace silikagelu se
provede reakcí s thionylbromidem.

Příklad 5

Postup přípravy je stejný jako v příkladu 1, ale místo β -cyklodextrinu se použije γ -
cyklodextrin.

Příklad 6

Postup přípravy je stejný jako v příkladu 1, ale k reakci se použije α -cyklodextrin.

Příklad 7

Příprava se provádí jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k reakci použije acetylova-
ný β -cyklodextrin.

Příklad 8

Stejně jako příklad 1, ale použije se silikagel se sferickými částicemi o velikosti
8 μ m a 2,3 dimethyl β -/nebo α případně γ / cyklodextrin. Reakce se provede za teploty
80 °C v benzenu, za přítomnosti ekvimolárního množství triethylaminu.

Příklad 9

Reakce se provádí jako v příkladu 3, ale reakční teplota při přípravě aktivovaného ma-
kroporézního kopolymeru 2-hydroxyethylenmethakrylátu s ethylendimethakrylátem je 70 °C a
jako rozpouštědlo se použije dimethylformamid.

Příklad 10

Příprava aktivovaného makroporézního kopolymeru 2-hydroxyethylenmethakrylátu s ethylen-dimethakrylátem se provede jako v příkladu 3, ale při vazbě cyklodextrinu se použije reakční teplota 95 °C v prostředí pyridinu.

Příklad 11

K přípravě se použije stejného postupu jako v příkladu 12, ale aktivace makroporézního kopolymeru 2-hydroxyethylenmethakrylátu s ethylendimethakrylátem se provede reakcí s thio-nylbromidem.

Příklad 12

Postup přípravy je stejný jako v příkladu 1, ale místo β -cyklodextrinu se použije γ -cyklodextrin a místo silikagelu makroporézní kopolymer 2-hydroxyethylenmethakrylátu s ethylendimethakrylátem.

Příklad 13

Postup přípravy je stejný jako v příkladu 3, ale k reakci se použije α -cyklodextrin.

Příklad 14

Příprava se provádí jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že k reakci se použije acetylovaný β -cyklodextrin a jako nosič makroporézní kopolymer 2-hydroxyethylenmethakrylátu s ethylendimethakrylátem.

Příklad 15

Příprava se provádí stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že k reakci se použije (2,3,6-tri-O-pentyl)- β -cyklodextrin.

Příklad 16

Postup přípravy je stejný jako v příkladu 1, ale k reakci se použije (2,3,6-tri-O-benzyl)- β -cyklodextrin.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sorbent na bázi cyklodextrinu, vyznačený tím, že cyklodextrin v množství 0,1 až 50 % hmot. ze skupiny α , β nebo γ cyklodextrinů popřípadě jejich derivátů s alkylovanými, arylovanými nebo acylovanými hydroxylovými skupinami je vázán na silanovou nebo hydroxylovou aktivovanou skupinu nosiče kovalentní vazbou.
2. Sorbent bodu 1, vyznačený tím, že nosič je silikagel nebo makroporézní kopolymer 2-hydroxyethylenmethakrylátu s ethylendimethakrylátem.