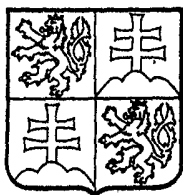


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 855

(21) PV 4134-88.F
(22) Přihlášeno 15 06 88

(40) Zveřejněno 14 03 90
(45) Vydáno 16 09 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
G 01 N 33/50

(75) Autor vynálezu VAISAR TOMÁŠ RNDr.,
VANĚK TOMÁŠ,
KEULEMANSOVÁ - SMOLKOVÁ EVA prof. RNDr.
DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy sorbentu na bázi
cyklodextrinu

(57) Řešení se týká způsobu přípravy sorbentu na bázi cyklodextrinu, při kterém je cyklodextrin vázán k nosiči pevně bez spojovacího řetězce. Vychází z nosiče obsahujícího koncové hydroxylové skupiny, které se aktivují nalogenačním činidlem a nechají reagovat s cyklodextrinem popř. jeho deriváty při teplotě 70 až 104 °C za přítomnosti slabé báze v prostředí aprotického rozpouštědla s bodem varu vyšším než 80 °C. Tohoto sorbentu je možno použít např. jako stacionární fáze v kapalinové chromatografii, v tenkovrstvé chromatografii atd.

Vynález se týká způsobu přípravy sorbentu na bázi cyklodextrinu.

Ve vysokoúčinné kapalinové chromatografii se v poslední době upouští od používání univerzálních sorbentů, jako jsou silikagel nebo oktaedecylsilanem modifikovaný silikagel tzv. C-18 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. aminopropyl či kyanopropyl 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 nevázaným cyklodextrinem, který jeví selektivitu k celé řadě látek typu strukturních izomerů, včetně celé řady optických izomerů typu barbiturátů a derivátů aminokyselin.

V současné době jsou pro přípravu sorbentů s vázaným cyklodextrinem používány tři způsoby:

1. navázání cyklodextrinu na silikagel přes spojovací řetězec C3 - C20, který neobsahuje hydrolyticky nestabilní vazbu. Způsob této přípravy je patentově chráněn (D.W.Armstrong, US č. 4 539 399) a využívá silikagel modifikovaný glycidopropylsilanem a sodnou sůl cyklodextrinu. Tento sorbent je v současné době komerčně dostupný pod názvem Cyklobond (fy Advanced Separation Technologies Ltd.). Výsledný produkt je sice hydrolyticky stabilní, absence heteroatomů ve spojovacím řetězci při použití v kapalinové chromatografii však v některých případech znemožňuje separaci.
2. navázání cyklodextrinu na silikagel modifikovaný řetězcem s koncovou sukcinyl- skupinou, které je reakčním centrem pro následné navázání cyklodextrinu. Cyklodextrin je vázán ve formě 6-mono-ethylendiamino- derivátu. (M. Tanaka et.al.J. Chrom. 370, 283, 1986).
3. navázání cyklodextrinu ve formě monosilátu na silikagel modifikovaný 3-aminopropylsilanem, který může být dále modifikován ethylendiaminem nebo diethylentriaminem (K.Fujimura et.al.J.Chrom. 350, 371, 1985).

U těchto dvou způsobů přípravy jsou produkty hydrolyticky méně stabilní než u prvního způsobu, což se projevuje v postupném zhoršování vlastností sorbentu během používání. Vazba cyklodextrinu přes spojovací řetězec umožňuje navíc prostorovou pohyblivost a těžko definovanou polohu molekuly.

Byly použity i další způsoby vazby cyklodextrinu na silikagel a cyklodextrin byl také polymerován nebo vázán na polymerní nosič. V těchto případech je hlavní nevýhodou připraveného sorbetu malá pevnost vazeb, což se nepříjemně projeví při použití takové látky v kapalinové chromatografii.

U nového sorbentu připraveného způsobem podle vynálezu není cyklodextrin k nosiči vázán přes jakýkoliv spojovací řetězec, čímž dochází k pevnému ukotvení molekuly cyklodextrinu k nosiči a k zajištění její definovatelné polohy. Způsob podle vynálezu snižuje také náročnost přípravy co do počtu kroků i míry nároků na bezvodou inertní atmosféru než u výše uvedených způsobů.

Podstatou vynálezu je způsob přípravy sorbentu na bázi cyklodextrinu vycházející z nosiče obsahujícího hydroxylové skupiny, např. silikagel, HEMMA. Tyto koncové hydroxylové skupiny nosiče se aktivují činidlem vybraným ze skupiny halogenačních činidel, načež se aktivovaný nosič nechá reagovat s cyklodextrinem vybraným ze skupiny α , β , nebo γ -cyklodextrinů, popř. jejich derivátů s alkylovanými, arylovanými nebo acylovanými hydroxylovanými skupinami, reakce probíhá při teplotě 70 až 104 °C za přítomnosti slabé báze v prostředí aprotického rozpouštědla s bodem varu vyšším než 80 °C, s výhodou dimethylfor-

mamidu a pyridinu. Použít lze mimo jiné i benzen, toluen, dimethylsulfoxid.

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

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

Příklad 1

Silikagel s částicemi nepravidelného velikosti 10 μ m se dobře usuší. Sušení se provádí ve vakuu nad oxidem fosforečným při teplotě 110 $^{\circ}$ C. Suchý silikagel se potom refluxuje za normálního tlaku s thionyl chloridem v suchém benzenu za vyloučení vzdušné vlhkosti. Doba 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 $^{\circ}$ C nad oxidem fosforečným po 24 hodin.

Vlastní vazba cyklodextrinu na silikagel se provádí v pyridinu. K reakci se použije 2 váhové díly cyklodextrinu a 3 váhové díly produktu první reakce. Cyklodextrin se rozpustí v daném rozpouštědle a přidá se produkt první reakce. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem při teplotě 95 $^{\circ}$ C 10 hodin. Při reakci je nutné vyloučit vzdušnou vlhkost. Pevné produkty reakce se oddělí a pečlivě promyjí rozpouštědlem, ve kterém byla reakce provedena, methanolem, vodou a nakonec methanolem a usuší se ve vakuu při 60 $^{\circ}$ C.

Příklad 2

Stejně jako příklad 1, ale použije se silikagel se sférickými částicemi o velikosti 8 μ m. Reakce se provede za teploty 80 $^{\circ}$ C v benzenu, za přítomnosti ekvimolárního množství triethylaminu.

Příklad 3

K reakci se místo silikagelu použije Separon-HEMA a dále se postupuje jako v příkladu 1. Reakce se provede v toluenu při teplotě 104 $^{\circ}$ C za přítomnosti ekvimolárního množství triethylaminu.

Příklad 4

Reakce se provádí jako v příkladu 1, ale reakční teplota při přípravě aktivovaného silikagelu je 70 $^{\circ}$ C a jako rozpouštědlo se použije dimethylformamid.

Příklad 5

Příprava aktivovaného silikagelu se provede jako v příkladu 1, ale při vazbě cyklodextrinu se použije reakční teplota 95 $^{\circ}$ C.

Příklad 6

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

Příklad 7

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

Příklad 8

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

Příklad 9

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

Příklad 10

Stejně jako příklad 1, ale použije se silikagel se sférickými částicemi o velikosti 8 μm a 2,3 dimethyl β -/nebo α , případně γ cyklodextrin. Reakce se provede za teploty 80 $^{\circ}\text{C}$ v benzenu, za přítomnosti ekvimolárního množství triethylaminu.

Příklad 11

Reakce se provádí jako v příkladu 1, ale reakční teplota při přípravě aktivovaného silikagelu je 70 $^{\circ}\text{C}$ a jako rozpouštědlo se použije dimethylsulfoxid.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy sorbentu na bázi cyklodextrinu, vycházející z nosiče obsahujícího hydroxylové skupiny, vyznačený tím, že koncové hydroxylové skupiny nosiče se aktivují činidlem vybraným ze skupiny halogenačních činidel, načež se aktivovaný nosič nechá reagovat s cyklodextrinem, popř. jeho deriváty při teplotě 70 až 104 $^{\circ}\text{C}$, za přítomnosti slabé báze v prostředí aprotického rozpouštědla s bodem varu vyšším než 80 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou pyridinu, dimethylformamidu.
2. Způsob přípravy sorbentu podle bodu 1, vyznačený tím, že cyklodextrin je vybrán ze skupiny α , β nebo γ cyklodextrinů, popř. jejich derivátů s alkylovanými, arylovanými nebo acylovanými hydroxylovanými skupinami.