

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTCHRIFT



(14) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 298 599 A5

5(51) B 01 J 20/02
B 01 J 20/26

DEUTSCHES PATENTÄMT

in der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD B 01 J / 331 739 1. (22) 14.08.89 (44) 05.03.92

(71) siehe (73)

(72) Erler, Ulrich, Dipl.-Chem., DE; Heublein, Günther, Prof. Dr., verstorben

(73) Friedrich-Schiller-Universität, August-Bebel-Straße 4, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien

(55) Trägermaterial; Trennmaterial; Druckstabilität; Oberflächenfunktionalität; Aldehydgruppen; Polybutadienepoxid; Anorganische Träger; Feststoffe; Immobilisierung; Katalysatorträger; Affinitätschromatographie

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien, die aufgrund ihrer Eigenschaften, insbesondere durch hohe Druck- und pH-Stabilität vollständige Oberflächenmodifizierung der anorganischen Feststoffoberfläche sowie Beständigkeit gegenüber Mikroorganismen, beispielsweise als Material zur Immobilisierung biologisch aktiver Substanzen in der Affinitätschromatographie verwendet werden. Die Herstellung der aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien gelingt durch die Behandlung durch Temperung verfestigter Adsorbate aus Polybutadienepoxiden und anorganischen Feststoffen mit Lösungen des Oxidationsmittels Periodsäure oder ihrer Salze, wobei Epoxidgruppen an der Oberfläche der Reaktionskomposite unter Hydrolyse und Oxidation in Aldehydfunktionen umgewandelt werden.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung aldehydfunktionalisierter und druckstabiler Trenn- und Trägermaterialien, **gekennzeichnet dadurch**, daß polyepoxidfunktionalisierte anorganische Feststoffe mit Polymergehalten zwischen 5 und 90 Ma.-%, mit Lösungen von Oxidationsmitteln bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, unter Hydrolyse und Oxidation umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Polymergehalt der polyepoxidfunktionalisierten Feststoffe vorzugsweise zwischen 10 und 40 Ma.-% beträgt und die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als polyepoxidfunktionalisierte anorganische Feststoffe durch Temperung chemisch verfestigte Adsorbate aus epoxidierten Polydienen, vorzugsweise epoxidierten Polybutadienen mit mittleren Molmassen zwischen 2000 und 5000 g mol⁻¹, und pulverisierten, amorphen oder keramisierten Gläsern, pyrogenen oder gefällten Kieselsäuren, Haupt- oder Nebengruppenmetalloxiden insbesondere Al₂O₃, CaO, TiO₂ oder deren Gemische, vorzugsweise mit Polykieselsäurepartikeln mit mittleren Teilchendurchmessern zwischen 0,005 und 0,5 mm und BET-Oberflächen zwischen 20 und 500 m²g⁻¹, verwendet werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Lösungen von Oxidationsmitteln Lösungen der Periodsäure oder ihrer Salze in Wasser oder in wäßrigen Gemischen mit unter den Reaktionsbedingungen nicht oxidierbaren, organischen Lösungsmitteln, bei unterschiedlichen pH-Werten, im Falle von Periodsäure vorzugsweise im Gemisch mit Essigsäure verwendet werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1–4, **gekennzeichnet dadurch**, daß durch Variation der Synthesebedingungen wie Reaktionszeit, Temperatur, Konzentration und Menge der eingesetzten Oxidationsmittel nach Anspruch 4 eine gezielte Steuerung des Gehaltes an Oberflächenaldehydfunktionen der druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien für spezielle Anwendungen möglich ist.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1–5, **gekennzeichnet dadurch**, daß aldehydfunktionalisierte und druckstabile Trenn- und Trägermaterialien erhalten werden, die eine vollständige Abschirmung der Oberfläche des anorganischen Feststoffes, hohe Formstabilität, eine pH-Stabilität in wäßrigen Elektrolytlösungen oder Gemischen wäßriger Elektrolytlösungen mit organischen Verbindungen im pH-Bereich 2–12 sowie eine hohe biologische Beständigkeit gegenüber Mikroorganismen aufweisen.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung aldehydfunktionalisierter und druckstabiler Trenn- und Trägermaterialien, die aufgrund ihrer Eigenschaften als Trennmedien, Katalysatorträger als Material zur Immobilisierung biologisch aktiven Materials oder in der Affinitätschromatographie einsetzbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aldehydfunktionalisierte Trenn- und Trägermaterialien für spezielle Einsatzgebiete wie Wirkstoffimmobilisierung oder Affinitätschromatographie sind bereits bekannt.

So können spezielle Biopolymere wie beispielsweise Cellulose und ihre Derivate oder Dextrane durch Oxidation unter Einhaltung geeigneter Synthesebedingungen in aldehydfunktionalisierte Träger umgewandelt werden, wobei ein Nachteil dieser Materialien in ihrer geringen biologischen, chemischen und Druckstabilität besteht. (R. D. DEAN, W. S. JOHNSON, F. A. MIDDLE [eds.]: AFFINITY CHROMATOGRAPHY: A PRACTICAL APPROACH, IRL-Oxford 1985; CHOMJAKOV, K. P., VIRNIK, A. D.: VYSOKOMOL, SOEDIN. 1965, 1030–1035)

Anorganische Feststoffoberflächen lassen sich durch die Umsetzung mit epoxidfunktionellen Silanderivaten, und anschließende Hydrolyse und Oxidation der eingeführten Epoxidfunktionen ebenfalls in aldehydfunktionalisierte Trenn- und Trägermaterialien überführen. Diese Materialien zeichnen sich neben einer hohen chemischen und biologischen Beständigkeit auch durch Druck- und Formstabilität aus. (T. C. J. GRIBNAU; J. VISSER, R. J. F. NIVARD: AFFINITY CHROMATOGRAPHY AND RELATED TECHNIQUES, Elsevier 1982; K. ERNST-CABRERA, M. WILCHEK: J. Chromatogr. 397 [1987], 187)

Die vollständige Modifizierung und Abschirmung der Oberfläche des anorganischen Feststoffes zur Verhinderung unspezifischer und irreversibler Wechselwirkungen erfordert in den bekannten Verfahren zusätzliche Herstellungsschritte, was nachteilig zu bewerten ist.

Eine weitere Möglichkeit der Aldehydfunktionalisierung von Trenn- und Trägermaterialien besteht in der Umsetzung aminofunktionalisierter Materialien mit Glutardialdehyd, wobei die genannte Einschränkung der Einsatzgebiete ebenfalls zutrifft. (G. G. GRAY: Anal. Chem. 52 [1980], 9; M. C. GOSNELL, H. A. MOTTOLA: Anal. Chem. 58 [1986], 631)

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien mit hoher biologischer und chemischer Beständigkeit, die sich insbesondere durch hohe pH-Stabilität sowie durch eine vollständige Modifizierung der Oberfläche des anorganischen Trägers auszeichnen.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht in der Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien, die aufgrund ihrer Eigenschaften als Trenn- oder Trägermaterial beispielsweise bei der Wirkstoffimmobilisierung oder in der Affinitätschromatographie eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß durch die Behandlung polyepoxidfunktionalisierter anorganischer Feststoffe mit Polymergehalten zwischen 5 und 90 Ma.-%, vorzugsweise zwischen 10 und 40 Ma.-%, mit Lösungen von Oxidationsmitteln bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise zwischen 20 und 60°C, Epoxidgruppen an der Oberfläche der polyepoxidfunktionalisierten anorganischen Feststoffe unter Hydrolyse und Oxidation in einem Schritt in Aldehydgruppen überführt werden. Als polyepoxidfunktionalisierte anorganische Feststoffe kommen erfindungsgemäß durch Temperung chemisch verfestigte Adsorbate aus epoxidierten Polydienen, vorzugsweise epoxidierten Polybutadienen mit mittleren Molmassen zwischen 2000 und 5000 g mol⁻¹, und pulverisierten, amorphen oder keramischen Gläsern, pyrogenen oder gefällten Kieselsäuren, Haupt- oder Nebengruppenmetalloxiden wie beispielsweise Al₂O₃, CaO, TiO₂ oder deren Gemische, vorzugsweise Polykieselsäurepartikel mit mittleren Teilchendurchmessern zwischen 0,005 und 0,5 mm und BET-Oberflächen zwischen 20 und 500 m²g⁻¹ zum Einsatz.

Als Lösungen von Oxidationsmitteln zur Hydrolyse und Oxidation der Epoxidgruppen werden erfindungsgemäß Lösungen der Periodsäure oder ihrer Salze in Wasser oder in wäßrigen Gemischen mit, unter den Reaktionsbedingungen nicht oxidierbaren organischen Lösungsmitteln, bei unterschiedlichen pH-Werten, im Falle von Periodsäure vorzugsweise im Gemisch mit Essigsäure, verwendet. Durch die Variation der Synthesebedingungen wie Reaktionszeit, Temperatur, Konzentration und Menge der eingesetzten Oxidationsmittel ist erfindungsgemäß eine gezielte Steuerung des Gehaltes an Oberflächenfunktionen der druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien für spezielle Anwendungen möglich. Die erhaltenen aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien zeichnen sich erfindungsgemäß durch eine vollständige Abschirmung der Oberfläche des anorganischen Feststoffes, hohe Formstabilität, eine pH-Stabilität in wäßrigen Elektrolytlösungen oder Gemischen wäßriger Elektrolytlösungen mit organischen Verbindungen im Bereich pH2–12 sowie eine hohe biologische Beständigkeit gegenüber Mikroorganismen aus.

Aufgrund ihrer Eigenschaften können die aldehydfunktionalisierten und druckstabilen Trenn- und Trägermaterialien als Chromatographiematerialien, Katalysatorträger oder als Material zur Immobilisierung von Wirkstoffen oder von Substanzen, die zur Herstellung, Trennung, Reinigung, Charakterisierung oder Immobilisierung biologisch aktiver Materialien dienen, beispielsweise in der Affinitätschromatographie, verwendet werden.

Ausführungsbeispiele

1. 2 g eines Reaktionskomposites aus kg 60 (0,04–0,063 mm) und Polybutadienepoxid (Mn = 2300 g mol⁻¹, Epoxidäquivalent = 70 g mol⁻¹) mit einem Kohlenstoffgehalt von 15,15% werden mit einer Lösung von 1 g H₂O₆ in 10 ml H₂O/Essigsäure (2:8) 6 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Filtrieren wird das funktionalisierte Material 1 Stunde mit einer 10 Ma.-%igen Lösung von Ethylenglykol in Wasser geschüttelt und anschließend mit Wasser und Methanol gewaschen. Die Bestimmung der Aldehydgruppen an der Oberfläche des getrockneten Materials ergibt 1,3 mmol g⁻¹ bei einem Kohlenstoffgehalt von 12,54%.
2. 2 g eines Reaktionskomposites aus kg 60 (0,04–0,063 mm) und Polybutadienepoxid (Mn = 2300 g mol⁻¹, Epoxidäquivalent = 70 g mol⁻¹) mit einem Kohlenstoffgehalt von 17,54% werden mit einer Lösung von 1 g H₂O₆ in 10 ml H₂O/Essigsäure (2:8) 2 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Filtrieren wird das funktionalisierte Material 1 Stunde mit einer 10 Ma.-%igen Lösung von Ethylenglykol in Wasser geschüttelt und anschließend mit Wasser und Methanol gewaschen. Die Bestimmung der Aldehydgruppen an der Oberfläche des getrockneten Materials ergibt 0,6 mmol g⁻¹ bei einem Kohlenstoffgehalt von 16,7%.
3. 2 g eines Reaktionskomposites aus kg 60 (0,04–0,063 mm) und Polybutadienepoxid (Mn = 2300 g mol⁻¹, Epoxidäquivalent = 70 g mol⁻¹) mit einem Kohlenstoffgehalt von 17,54% werden mit einer Lösung von 1 g H₂O₆ in 10 ml H₂O/Essigsäure (2:8) bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Bestimmung des Aldehydgehaltes an der Oberfläche der Materialien nach dem Waschen und Trocknen ergibt in Abhängigkeit von der Reaktionszeit die folgenden Ergebnisse:

| t h | 1 | 2 | 4 | 8 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| CHO $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ | 0,3 | 0,6 | 1,3 | 1,5 |

4. 2 g eines Reaktionskomposites aus kg 60 (0,04–0,063 mm) und Polybutadienepoxid ($M_n = 2300 \text{ g mol}^{-1}$, Epoxidäquivalent = 70 g mol^{-1}) mit einem Kohlenstoffgehalt von 17,54% werden mit Lösungen unterschiedlicher Mengen Periodsäure in 10 ml H_2O /Essigsäure (2:8) jeweils 6 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Bestimmung des Aldehydgehaltes an der Oberfläche der Materialien nach dem Waschen und Trocknen ergibt in Abhängigkeit von der eingesetzten Menge an Oxidationsmittel die folgenden Ergebnisse:

| m | | | | |
|-------------------------|-------|-----|-----|--|
| H_6IO_6 | 0,1 g | 1 g | 2 g | |
| CHO | | | | |
| mmol/g | 0,2 | 0,4 | 0,6 | |