



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218395
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 85/26

(22) Přihlášeno 21 06 81
(21) [PV 2962-81]

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

Autor vynálezu

PONERT JIŘÍ ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob dělení nebo/a identifikace terciárních a kvartérních aminů

1

2

Dělení směsi terciárních a kvartérních aminů se provádí chromatografií na silikagelu vodným roztokem čpavku. Způsob je vhodný i pro jejich identifikaci, s ohledem na úzké rozpětí charakteristických hodnot R_f , nezávisle na celkové struktuře molekuly a přítomnosti dalších funkčních skupin. Postup je vhodný technologicky k získání aminů vysokého stupně čistoty. Možnost použití ve farmaceutickém a chemickém průmyslu.

Vynález se týká dělení nebo/a identifikace terciárních a kvartérních aminů. Protože při chemických syntézách dochází ke vzniku směsi aminů, bývá je třeba dělit. Rovněž při zpracování rostlinných surovin obsahujících alkaloidy, obsahují suroviny často současně alkaloidy terciární i alkaloidy kvartérní. Alkaloidy se vzájemně liší svými farmakologickými vlastnostmi a proto při výrobě léčiv je nezbytné jejich dělení, po případě čištění žádaného alkaloidu od nežádoucích příměsí. V případě neidentifikovaných dosud aminů i v případě kontroly technologického procesu dělení směsi aminů je třeba zjistit, který z aminů je terciární a který kvartérní.

Dosavadní způsoby dělení terciárních a kvartérních aminů, například Hinsbergova metoda, při níž se směs primárních, sekundárních a terciárních aminů oddělí od kvartérní soli destilací s vodní párou, neposkytují produkty v dostatečné čistotě. Kromě toho i alkaloidy čištěné krystalizací nejsou chemicky individuální a obsahují příměsy; nedostatečná čistota alkaloidů se vztahuje i na alkaloidy použité k získání infračervených a ultrafialových spekter alkaloidů publikovaných ve vědecké literatuře, ačkoli tato spektra by měla sloužit k identifikaci alkaloidů (například Atlas spekter alkaloidů vydávaný nakladatelstvím ČSAV v podobě kartotéky) a třebaže alkaloidy byly poskytnuty nejlepšími světovými specialisty.

Zmíněné nedostatky jsou odstraněny postupem podle vynálezu. Dosud známé metody chromatografického dělení alkaloidů, jak je třeba zdůraznit, jsou silně závislé na strukturním typu alkaloidu a neumožňují univerzální dělení terciárních a kvartérních aminů, kdežto postup podle vynálezu je vhodný právě k univerzálnímu dělení terciárních a kvartérních aminů.

Podstatou vynálezu je způsob dělení směsi terciárních a kvartérních aminů chromatografií na silikagelu s pomocí vodného roztoku čpavku. Terciární aminy přitom zůstávají na startu s R_F 0,0 až 0,05 a kvartérní aminy mají R_F 0,3 až 0,9. Pokud kromě dělení směsi je požadována i identifikace terciárních a kvartérních aminů, detekuje se chromatogram čínidlem reagujícím s terciárními a kvartérními aminy, přičemž (jak již dříve zmíněno) hodnota R_F terciárních aminů je 0,0 až 0,05 a R_F kvartérních aminů je od 0,3 do 0,9.

Může být použit silikagel bez pojidla nebo s plnidlem, výhodně škrobem nebo sádrou. Chromatografovati je možno na tenké i ultratenké vrstvě nebo v koloně. V příkladech jsou uvedeny podmínky umožňující podstat-

né zúžení rozmezí R_F pro kvartérní aminy i podmínky umožňující přesun tohoto zúženého rozmezí do požadované polohy (srovnej příklad 1 a příklad 2). Příkladem činidla reagujícího s terciárními a kvartérními aminy je Dragendorffovo činidlo nebo roztok síranu ceřičitého. Vodný roztok čpavku je výhodné posléze odstranit odpařením.

Předností vynálezu je univerzálnost použití, neboť k úspěšnému dělení terciárních a kvartérních aminů způsobem podle vynálezu dochází nezávisle na strukturním typu alkaloidu. Výsledkem je rozdělení směsi na dvě skupiny, skupinu terciárních aminů a skupinu kvartérních aminů. V příkladě 2 je předvedeno využití vynálezu k vysokému stupni čištění od nežádoucích příměsí. Způsob podle vynálezu je přitom použit v jednom ze směrů dvourozměrné nebo třírozměrné chromatografie.

Způsob podle vynálezu může být součástí i složitějších postupů dělení nebo čištění terciárních nebo/a kvartérních aminů, například postupů používajících elektroforetického dělení, elektrofokusace, iontoměničů nebo molekulárních sít. Kromě toho způsob podle vynálezu umožňuje i ekonomicky výhodné dělení aminů v technologickém měřítku při použití kolon plněných silikagelem a při použití levného čpavku.

Způsob identifikace terciárních a kvartérních aminů postupem podle vynálezu využívá úzkého rozmezí hodnot R_F dosahovaného jak v případě terciárních, tak v případě kvartérních aminů. Skupinově charakteristické R_F je vždy v dostatečně úzkém rozmezí hodnot, může však být v případě kvartérních aminů celkově posunuto v závislosti na použité koncentraci čpavku, druhu silikagelu, použitého pojidla — jak je zřejmé z následujících příkladů. V případě aminů neznámé struktury lze způsobem podle vynálezu určit, zda jde o amin terciární či kvartérní.

Příklad 1

Práškový silikagel o velikosti částic 5 až 25 μm pojený sádrou se nanese v podobě kaše s vodou na skleněnou desku. Síla vrstvy silikagelu po vyschnutí a odpaření vody při 105 °C je 0,6 mm. Na start se pak nanese alkaloidy rozpuštěné ve směsi chloroform-metanol (1:1). Po odpaření rozpouštědla se deska se silikagelem umístí do chromatografické komory nasycené parami amoniaku. Vyvíjení vzestupné se provádí 20% vodným roztokem čpavku při teplotě 16,5 °C. Detekce provedena Dragendorffovým činidlem v Munierově modifikaci.

Strukturní typ alkaloidu		Terciární amin		Kvartérní amin	
		Název alkaloidu R_F		Sůl alkaloidu nanášená na startu	
				R_F uvolněného alkaloidu	
protoberberinové				berberin (chlorid)	0,62
protoberberinové				palmatin (chlorid)	0,64
bisbenzylisochinolinové	magnolamin	0,0			
bisbenzylisochinolinové	oxyacanthin	0,0			
bisbenzylisochinolinové	magnolin	0,0			
benzylisochinolinové				magnocurarin (pikrát)	0,56
aporfinové				magnoflorin (jodid)	0,61
fenylalkylamin				salicifolin (chlorid)	0,62
nezávisle na strukturním typu		0,0		0,56 až 0,64	

Terciární aminy zůstávají na startu, zatímco kvartérní aminy nezávisle na strukturním typu alkaloidu, jak aromatické tak aromaticko-alifické, postupují v úzkém rozmezí R_F od 0,56 do 0,64; tím je současně umožněno i čištění kvartérní aminů od jiných příměsí přírodního původu, například od fenolických sloučenin. V případě aminů neznámé struktury, poskytujících pozitivní reakci s Dragendorffovým činidlem, je možno způsobem podle vynálezu bezpečně stanovit, zda jde o amin terciární či kvartérní: v případě R_F 0,0 jde o amin terciární, a v případě kvartérních aminů v případě tohoto příkladu provedení je R_F v úzkém rozmezí od 0,56 do 0,64 (toto úzké rozmezí, v případě změny koncentrace vodného roztoku čpavku a typu silikagelu, může být posouváno obecně od R_F 0,3 do 0,9 — v každém konkrétním provedení rozdíl mezi horní a dolní hranicí je dostatečně úzký, zpravidla méně než 0,1).

Příklad 2

Z „chemicky čistého“ jodidu magnoflorinu (použitého v Atlasu spekter alkaloidů vydávaném nakladatelstvím ČSAV k pořízení vzorových spekter) byly odstraněny příměsy (a tím prokázána i nedostatečná čistota alkaloidu) následujícím způsobem:

Na silikagel pojený škrobem, nesený na hliníkové fólii, byl nanesen roztok údajně chemicky čistého jodidu magnoflorinu v chloroform-metanolu či dioxanu. Po odpaření rozpouštědla chromatografovalo dvouroz-

měrně, v prvním směru 25% roztokem čpavku, v druhém směru směsí octa etylnatý: chloroform: metanol: dietylamín (3:3:4:0,3). Po postřiku Dragendorffovým činidlem v Munierově modifikaci, v souvislosti s kovovým charakterem podpůrné fólie, byly získány žlutavé skvrny terciárních a kvartérních aminů na modrém pozadí a bylo zjištěno, že vzorek je tvořen směsí 4 až 5 různých alkaloidů (A, B, C₁-C₂, D). Uvedeme jejich R_F v obou směrech:

A — 0,01; 0,00

B — 0,87; 0,0 (B je Magnoflorin)

C₁-C₂ — 0,84; 0,19

D — 0,78; 0,79.

Alkaloid A je zřejmě terciární amin, a alkaloidy B, C, D — aminy kvartérní. Je charakteristické, že v 1. směru vyvíjení (vodný čpavek) jsou alkaloidy obsahující kvartérní dusík v úzkém rozmezí R_F (od 0,78 do 0,87, zatímco ve druhém směru je rozpouštědlový systém použitelný k rozlišení kvartérních aminů v závislosti od celkové struktury molekuly a dalších, leč neznámých substituentů, hydroxylů, metoxylů, éterových skupin a podobně. Vodný amoniak umožňuje tedy na silikagelu skupinové dělení terciárních od kvartérních aminů a rovněž stanovení, zda je amin terciární či kvartérní, nezávisle na celkové struktuře molekuly a dalších substituentech.

Příklad prokazuje použitelnost způsobu podle vynálezu k čištění alkaloidů od příměsí, s cílem získání vysoce čistých alkaloidů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob dělení směsi nebo/a identifikace terciárních a kvartérních aminů vyznačený tím, že tyto aminy, například jejich roztok po odpaření rozpouštědla, se chromatografují na silikagelu vodným roztokem čpavku, přičemž terciární aminy zůstávají na startu s R_F 0,0 až 0,5 a kvartérní aminy mají R_F 0,3 až 0,9.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že detekce se provádí činidlem reagujícím s terciárními a kvartérními aminy, například Dragendorffovým činidlem nebo roztokem síranu ceřičitého.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se použije silikagelu pojeného škrobem nebo sádrou.