



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214764
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 08 L 5/16
C 08 F 216/06

(22) Přihlášeno 12 07 79
(21) (PV 4890-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 07 78
(CI-1845) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 10 09 81

(45) Vydáno 15 09 84

(72)
Autor vynálezu

SZEJTLI JÓZSEF dr., FENYVESI ÉVA, ZOLTÁN SÁNDOR, ZSADON BÉLA
dr., TÖDÖS FERENC dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) **Způsob výroby polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, schopných tvořit inkluzní komplexy a připravených v podobě perliček, fólií, vláken nebo bloků**

1

Vynález se týká způsobu výroby nových polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, schopných tvořit inkluzní komplexy a připravených v podobě perliček, fólií, vláken nebo bloků.

Cyklodextriny jsou neredukující cyklické dextriny, mající dobře definovaný vnitřní průměr, a jsou schopné tvořit inkluzní komplexy. Sestávají z D-glukózových jednotek, které jsou vzájemně spojeny α -1,4-vazbami. α -cyklodextrin zahrnuje 6, β -cyklodextrin 7- a γ -cyklodextrin 8- α -D-glukózové jednotky.

Reakcí s vhodnými polyfunkčními sloučeninami je možno cyklodextriny přeměnit v makromolekulární sloučeniny, v nichž se výhodně spojuje schopnost cyklodextrinů, tvořit komplexy, s vlastnostmi polymerních sloučenin.

Bruckler a spolupracovníci (patentová přihláška US 344 248) vyrobili blokové polymery ze směsi cyklodextrinů a jiných uhlohydrátů. Weidenhof a spolupracovníci (britský patentový spis 1 244 990) připravili perličkové polymery obsahující cyklodextrin. Jiná publikace (zveřejněný nizozemský patentový spis 6 505 361) se týká výroby pryskyřic, obsahujících směs cyklodextrinů a jiných uhlohydrátů.

V tomtéž patentovém spisu je rovněž popsána příprava inkluzních pryskyřic, zahr-

2

nujících cyklodextriny dispergované v syntetických polymerech nerozpustných ve vodě (jako je například polyamid, polyvinylacetát, polyakrylamid). V těchto inkluzních pryskyřicích nejsou cyklodextriny vázány chemicky.

Je známo, že polymery obsahující cyklodextriny (α -, β - a γ -cyklodextriny) tvoří inkluzní komplexy s molekulami majícími vhodnou velikost a tvar. Tyto inkluzní komplexy je možno zpravidla připravit z vodných roztoků. Vzhledem k jejich komplexotvorné schopnosti mohou být cyklodextrinové polymery, nerozpustné ve vodě, s výhodou a ekonomicky použity například pro izolování a obohacování různých látek z vodných roztoků, dále pro stabilizování látek náchylných k rozkladu v podobě jejich inkluzních komplexů, pro použití při inkluzní chromatografii, pro filtrování kouře a jako katalyzátory k urychlení různých reakcí. Komplexy, vytvořené s cyklodextrinovými polymery, je možno izolovat z jejich roztoků běžnými postupy, například filtrací nebo sedimentací, a polymery lze snadno regenerovat a recyklovat.

V praxi se s výhodou používá volných, snadno permeabilních, dobře botnatelných polymerních preparátů, poněvadž rychlost tvorby komplexu je primárně dána přípust-

ností kruhů cyklodextrinu včleněného do polymeru. Nabídnuté preparáty mají na druhé straně být pevné a pružné a mají mít dobrou retentivitu. Známé dobře botnatelné polymery cyklodextrinu, které byly připraveny známými metodami, jsou méně pevné a pružné a tato okolnost značně omezuje oblast jejich použití. Tyto známé polymery nejsou vhodné například pro výrobu fólií a vláken.

Účelem vynálezu je výroba polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem v podobě perliček, fólií, vláken nebo bloků, které jsou dobře botnatelné ve vodných roztocích a jsou tuhé i v nabídnutém stavu, jsou pružné a mají dobrou retentivitu, jsou chemicky stálé, zachovávají si své původní vlastnosti při opakovaném použití, čištění a sušení, jsou odolné vůči mikroorganismům a vzhledem k výše uvedeným vlastnostem mohou být použity pro vytváření komplexů výhodněji než obdobné, dosud známé preparáty.

Vynález se týká polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, které mohou být v podobě perliček, vláken, bloků nebo fólií.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, schopných tvořit inkluzní komplexy a připravených v podobě perliček, fólií, vláken nebo bloků, který spočívá v tom, že se příčně zesítí cyklodextrin, směs cyklodextrinů nebo uhlohydrátové směsi obsahující cyklodextriny v přítomnosti polyvinylalkoholu, polyvinylacetátu nebo kopolymeru polyvinylalkoholu s polyvinylacetátem za použití polyfunkčního síťovacího činidla, schopného reagovat s přítomnými cyklodextriny a s polymerem, jako je například epichlorhydrin nebo ethylenglykopolyether.

Vhodnými představiteli polyfunkčních síťovacích činidel jsou epoxysloučeniny, jako je epichlorhydrin a ethylenglykopolyether, nebo diepoxysloučeniny, jako je ethylenglykoldiepoxyether.

Reakce se provádí při teplotě v rozmezí od 50° do 90 °C.

Pro polymeraci se používají buď epoxysloučeniny nebo diepoxysloučeniny, reakce se účelně provádí ve vodně alkalickém roztoku. Za těchto podmínek se epoxidová skupina může hydrolyzovat v hydroxylovou skupinu, která může reagovat s další molekulou epichlorhydrinu nebo diepoxidu za vzniku produktu u něhož mohou mít příčné vazby mezi cyklodextrinem a cyklodextrinem, mezi cyklodextrinem a polyvinylalkoholem a mezi polyvinylalkoholem a polyvinylalkoholem různou délkou.

Podle použitých reakčních podmínek a postupu se polymery cyklodextrinu s polyvinylalkoholem mohou získat v podobě perliček, fólií, vláken nebo bloků. V tomto ohledu je stupeň polymerace zcela nerozhodující, poněvadž se získají příčně zesítě-

né produkty, sestávající z jediné molekuly.

Perličkové polymery je možno získat v suspenzi. Má-li se vyrobit polymer cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, je možno použít jako disperzního prostředí rozpouštědla omezeně mísitelného s reakčním prostředím, výhodně uhlovodíku, jako je například toluen, a emulgačního činidla, s výhodou roztoku polyvinylacetátu. Reakčním prostředím je roztok připravený s polárním rozpouštědlem, s výhodou s vodou, který obsahuje cyklodextrin (α -, β - nebo γ -cyklodextrin) nebo směs homologů cyklodextrinu nebo uhlohydrátovou směs obsahující cyklodextriny, 0,1 až 10 % polyvinylalkoholu nebo kopolymeru polyvinylalkoholu s acetátem, a katalyzátor, s výhodou zásadu. Koncentrace zásady závisí na síťujícím činidle (polyfunkční sloučenině). Například, použije-li se epichlorhydrin, činí jeho koncentrace s výhodou 10 až 20 %, zatímco množství ethylenglykoldiepoxypropyletheru je s výhodou v rozmezí 2 až 4 %. Roztok se za míchání disperguje v dispersním prostředí za podmínek, skýtajících suspenzi mající požadovaný stupeň disperzity. Pak se k reakční soustavě v jedné dávce nebo postupně přidá polyfunkční zesítovací činidlo během stanoveného času a reakce se nechá probíhat za míchání za vhodných podmínek. Měněním poměru množství cyklodextrinu k množství síťovacího činidla v rozmezí od 1 : 3 do 1 : 10 se získá tuhý produkt v podobě pravidelných kuliček, který má dobrou retentivitu a po skončení reakce se dobře usazuje. Pak se výhodně promývá rozpouštědly, načež se suší. Obsahuje-li disperzní fáze polyvinylacetát, včlení se polyvinylalkohol do produktu i tehdy, když do reakčního prostředí nebyl přidán žádný polyvinylalkohol. Toto lze vysvětlit okolností, že za vhodných podmínek se polyvinylacetát zhydrolyzuje a produkt hydrolyzy se rozpouští v molární fázi. Koncentrace cyklodextrinu v perličkovém polymeru cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, připraveném jak výše popsáno, může činit až 50 až 70 %, jeho schopnost pohlcovat vodu se může měnit v rozmezí od 1 do 5 g vody/g pryskyřice, a získaného produktu lze použít pro přípravu inkluzních komplexů s vhodnými složkami roztoků, plynů nebo par. Je obzvláště vhodný pro čištění průmyslových odpadních vod a pro použití v inkluzní chromatografii. Z vodných roztoků je možno tímto způsobem odstranit například stopy benzenu a chloroformu. Z odpadních vod lze výše popsanými polymery snadno odstranit zejména p-kresol a O,O-dimethyl-1-hydroxy-2,2,2-trichlorethylfosfát.

Má-li se vyrobit polymer v podobě fólie, rozpustí se vhodně 30 až 40 % cyklodextrinu (α -, β - nebo γ -cyklodextrinu) nebo směs homologů cyklodextrinu nebo uhlo-

hydrátová směs obsahující cyklohextrin v roztoku 5 až 15 % polyvinylalkoholu v polárním rozpouštědle, výhodně ve vodné alkalickém roztoku.

K získanému roztoku se přidá malý nadbytek polyfunkčního síťovacího činidla a směs se ponechá stát, aby se zahájily síťovací reakce. Nalije-li se roztok na plochý povrch, získá se následkem síťovacích reakcí fólie. Produkt se pak promyje a suší. Fólie z polymeru cyklohextrinu s polyvinylalkoholem, vyrobené tímto postupem, botnají obzvláště dobře ve vodě, jsou pružné v nabotnalém stavu, nejsou tuhé a jsou pružné. Fólie z polymeru cyklohextrinu s polyvinylalkoholem mohou obsahovat až 40 až 50 % cyklohextrinu a jsou schopné vytvářet inkluzní komplexy z roztoků.

Polymerní vlákna lze vyrobit dvěma metodami. Při první z nich se postupuje, jak bylo popsáno pro přípravu fólií, jenom se viskózní roztok nenalije na plochý povrch; místo toho se vnese do zvláknovací lázně, z níž se odtahují vlákna. Jako zvláknovací lázně se výhodně použije nasyceného roztoku síranu sodného. Podle druhé metody se roztok, obsahující polyvinylalkohol a síťovací činidlo, vnese do zvláknovací lázně, která rovněž obsahuje vodorozpustný polymer, připravený z cyklohextrinu (α -, β - nebo γ -cyklohextrinů) nebo ze směsi homologů cyklohextrinu nebo z uhlohydrátové směsi obsahující cyklohextrin (britský patentový spis 1 244 990). Nezávisle na použité metodě má koncentrace polyvinylalkoholu v roztoku být výhodně v rozmezí od 15 do 17 %. Získaný produkt se promyje, načež se podrobí tepelnému zpracování. Získají se pružná, dobře botnatelná vlákna, která obsahují 5 až 15 % cyklohextrinu a jsou schopna vytvářet inkluzní komplexy z roztoků.

Blokové polymery se připraví z různých roztoků, obsahujících polyvinylalkohol, cyklohextrin (α -, β - nebo γ -cyklohextrin), směs cyklohextrinů nebo směs cyklohextrinu a uhlohydrátů jakož i polyfunkční činidlo. Vzniklý produkt se promyje, vysuší a posléze rozmělní na prášek. Získaný prášek má velký specifický povrch, dobrou filtrovatelnost, snadno se s ním manipuluje a lze jej použít k vytvoření inkluzních komplexů z roztoků plynů nebo par. Botnatelnost získaného blokového polymeru je možno měnit v širokém rozmezí v závislosti na vzájemných poměrných množstvích jednotlivých složek.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení, na něž však není nikterak omezen.

Příklad 1

Do reaktoru se při teplotě 80 °C vnese 25 ml 6% roztoku polyvinylacetátu v toluenu. V 6 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného se rozpustí 4 g (0,0035 molu) β -cyklohextrinu, a vzniklý roztok se za intenzivního míchání přidá k toluenovému roztoku v reaktoru. V míchání se pokračuje asi 30 minut, načež se přidají 4 ml (4,5 g, 0,026 molu) ethylenglykoldiepoxypropyletheru.

Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C po dalších 3,5 hodiny, načež se ochladí na teplotu místnosti, zředí 50 ml toluenu a ponechá stát. Toluénová fáze se odlije a sediment se suspenduje v dalším množství toluenu, načež se nechá usadit a toluen se odlije. Pak se produkt promyje třikrát po sobě acetonem a potom vodou až do neutrální reakce. Vzniklý perličkový polymer se pak zbaví vody koncentrovanější směsí acetonu a vody a ponechá stát v acetonu alespoň dvě hodiny.

Pak se polymer suší v exsikátoru 3 hodiny při teplotě 105 °C. Získá se tím 6 g polymerního produktu, obsahujícího 45 % cyklohextrinu a 0,8 % polyvinylalkoholu. Schopnost pohlcovat vodu (botnavost) produktu činí 2 g vody/g suchého gelu; specifický objem nabotnalého gelu je 6 ml/g.

Charakterizace produktu se provede analytickými metodami, vyvinutými pro charakterizaci polymerů cyklohextrinu s polyvinylalkoholem, zejména mikroskopickou metodou nebo kvantitativní analýzou na obsah cyklohextrinu a polyvinylalkoholu nebo měřením schopnosti pohlcovat vodu a měřením specifického objemu nabotnalého gelu.

Příklad 2

Postupem popsáním v příkladu 1, avšak použitím 3 ml (3,5 g); 0,038 molu epichlorhydrinu rozpuštěných v 25% roztoku hydroxidu sodného se získá perličkový polymer, obsahující 50 % cyklohextrinu, 2 % polyvinylalkoholu a majícím schopnost pohlcovat vodu ve výši 3 g vody/g gelu. Specifický objem nabotnalého gelu činí 8 ml/gram.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 1, avšak rozpuštěním 1 g (0,0009 molu) β -cyklohextrinu v 5% alkalickém roztoku polyvinylalkoholu a přidáním 1,5 ml (1,1 g; 0,010 molu) ethylenglykoldiepoxypropyletheru ke směsi se získá perličkový polymer, obsahující 40 % cyklohextrinu a 15 % polyvinylalkoholu. Schopnost produktu, pohlcovat vodu, činí 5 g vody/g gelu a objem nabotnalého gelu je 20 ml/g.

Příklad 4

Postupem popsáním v příkladu 1, avšak rozpuštěním 4 g (0,0031 molu) γ -cyklohextrinu v 6 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a přidáním 4 ml (0,026 molu) ethylenglykoldiepoxypropyletheru se získá perličkový polymer, obsahující 50 % γ -cyklohextrinu.

Příklad 5

Postupem popsáním v příkladu 1, avšak rozpuštěním 4 g (0,0031 molu) γ -cyklohextrinu v 6 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a přidáním 4 ml (0,026 molu) ethylenglykoldiepoxypropyletheru se získá perličkový polymer, obsahující 50 % γ -cyklohextrinu.

dextrinu a 0,5 % polyvinylalkoholu. Schopnost produktu pohlcovat vodu činí 2,5 g vody/g gelu a specifický objem nabotnalého gelu je 7 ml/g.

Příklad 5

K roztoku, obsahujícímu cyklodextrin a polyvinylalkohol, se při teplotě 80 °C za míchání přidají 2 ml roztoku 1 g (0,0009 molu) β -cyklodextrinu v 1 N roztoku hydroxidu sodného. Ke vzniklému roztoku se přidá 1 ml (0,0064 molu) ethylenglykoldiepoxypropyletheru a směs se před ztuhnutím vlije na plochý povrch. Ponechá se stát při teplotě místnosti až do vysušení, načež se získaná fólie několikrát po sobě opláche vodou a nechá na vzduchu uschnout. Získaný produkt obsahuje 40 % β -cyklodextrinu a jeho schopnost pohlcovat vodu činí 4 g vody/g suchého polymeru.

Příklad 6

Vláknko z polymeru cyklodextrinu s polyvinylalkoholem se získá zahříváním směsi 10 ml polyvinylalkoholu a 1 N alkalického roztoku, obsahujícího 15 % polyvinylalkoholu a 3 % β -cyklodextrinu a 3 % ethylenglykoldiepoxypropyletheru při teplotě 80 stupňů Celsia; dříve než směs vytvoří gel, vnese se do 20% zvláknovací lázně obsahující síran sodný, z níž se vytahují vlákna. Vzniklý produkt obsahuje 6 % cyklodextrinu.

Příklad 7

Vláknko z polymeru cyklodextrinu s polyvinylalkoholem se získá přidáním 5 % ethylenglykoldiepoxypropyletheru do roztoku, obsahujícího 15 % polyvinylalkoholu, při teplotě 70 °C, načež se získaná směs vnese do zvláknovací lázně o teplotě 30 °C. Zvláknovací lázeň obsahuje 20 % síranu sodného, 10 % vodorozpustného polymeru β -cyklodextrinu a 2 % hydroxidu sodného. Vzniklé vláknko se ponechá v lázni 5 minut, načež se zahřeje na teplotu 105 °C, promyje a vysuší. Vzniklý vláknitý produkt obsahuje 13 % cyklodextrinu.

Příklad 8

V suchém stavu se stanoví distribuce částic perličkového polymeru získaného v příkladu 1. Střední velikost na bázi počtu částic činí 53 μm , zatímco střední velikost, stanovená na bázi objemu částic, činí 67 μm . Produkt se ponechá botnat 1 den. V nabotnalém stavu je střední velikost částic, stanovená na bázi počtu částic, 85 μm zatímco na bázi objemu částic činí 107 μm . Polymer se pak vysuší a nechá několikrát po sobě botnat, načež se po každém botnutí stanoví střední velikost částic. V rozložení částic nejsou podstatnější rozdíly i po de-

sátém botnutí, kdy střední velikost částic, stanovená na bázi počtu částic, je u suchého produktu 53 μm , u nabotnalého produktu 84 μm , zatímco střední velikost částic, stanovená na bázi objemu částic, činí 56 μm u suchého polymeru a 107 μm u nabotnalého polymeru. Z výsledků výše popsaných zkoušek vyplývá, že polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem je možno opakovaně používat, zrnko polymeru se nelámou ani nejsou nijak rozrušena ani po déle trvajícím namáhání.

Příklad 9

V cigaretových špičkách opatřených filtrem naplněným perličkovým polymerem, připraveným podle příkladů 1 nebo 4, se prakticky zachytí škodlivé složky kouře. V chloroformovém extraktu filtru je možno zjistit značné množství nikotinu a jiných škodlivých složek cigaretového kouře.

Příklad 10

Do kolony o rozměrech 1,6 cm $\times$ 40 cm se nasype perličkový polymer, připravený podle příkladu 1, načež se na ni vnese směs 3 mg alaninu, 0,2 mg hydrochloridu tyrosinu a 0,3 mg tryptofanu. Eluce se provede zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, použitým v množství 40 ml/h. $[V_e/V_t]$ tryptofanu = 2,00; hydrochloridu tyrosinu: 1,20, alaninu: 0,73.

Příklad 11

Postupem, popsaným v příkladu 10, se směs 3 mg směsi alifatických aminokyselin (glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, serin, threonin, cystein, methionin, kyselina asparagová, kyselina glutamová, lysin, arginin, histidin, prolin, hydroxyprolin), 0,1 mg fenylaminu a 0,3 mg tryptofanu podrobí chromatografii v koloně. Eluce se provede destilovanou vodou v množství 40 ml/h. $[V_e/V_t]$ tryptofanu: 2,40, fenylalaninu: 1,10, směsi alifatických aminokyselin. 0,73.

Příklad 12

Do 50 ml nasyceného vodného roztoku chloroformu, popřípadě benzenu se vždy přidá 1 g perličkového polymeru β -cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, který byl připraven podle příkladu 1. Z uvedených zředěných vodných roztoků polymer obsahuje 50 % přítomného benzenu a 60 % přítomného chloroformu během 1 hodiny při teplotě místnosti. Jak je patrné, je tento polymer vhodný pro odstraňování chloroformu a benzenu z vodných roztoků.

Příklad 13

 Kolona o rozměrech 1,2 cm $\times$ 20 cm se naplní perličkovým polymerem, připrave-

ným podle příkladu 1, načež se kolonou nechá procházet 50 ml 0,07% vodného roztoku benzenu rychlostí 40 ml/h. Voda, vytékající z kolony, je prostá benzenem. Komplexně vázaný benzen se odstraní varem. Polymer je možno opakovaně regenerovat a znovu používat.

Příklad 14

Kolonou, popsanou v příkladu 13, se nechá procházet 50 ml 0,3% vodného roztoku p-kresolu. Voda vytékající z kolony neobsahuje p-kresol.

Příklad 15

Postupem, popsaným v příkladu 13, přičemž se však kolonou nechá procházet 25 ml 0,05% vodného roztoku O,O-dimethyl-1-hydroxy-2,2,2-trichlorethylfosfonátu, je možno zbavit vodu jediným průchodem kolonou výše uvedené znečišťující sloučeniny.

Příklad 16

Blokový polymer cyklodextrinu s polyvinylalkoholem se připraví takto:

Ke 4 g roztoku, obsahujícího 13,2 % polyvinylalkoholu, se nejprve přidá 15 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného (0,015 molu), načež následuje přidavek 11,5 g (0,010 molu) β -cyklodextrinu. Vzniklá směs se pak zahřeje na 80 °C a za míchání se přidá 10 ml (11,2 g, 0,064 molu) ethylenglykoldiepoxypropyletheru. Po 15 až 20 minutách stání se začne tvořit gel. Reakční směs se ponechá při teplotě 80 °C po dalších 20 minut, načež se ochladí na teplotu místnosti a ponechá stát 3 hodiny.

Pak se vzniklý produkt suspenduje ve 100 ml vody, suspenze se rozetře a voda se odlije. Polymer se promyje dvakrát vždy 100 ml vody. Zbavení vody polymeru se provádí postupem popsaným v příkladu 1 za použití směsi acetonu s vodou o vzrůstající koncentraci. Poté se produkt suší při teplotě 105 °C, čímž se získá 21 g polymeru, obsahujícího 47 % cyklodextrinu a 4,5 % polyvinylalkoholu. Schopnost produktu pohlcovat vodu činí 2,2 g vody/g suchého polymeru a specifický objem nabitného polymeru je 5,2 ml/g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby polymerů cyklodextrinu s polyvinylalkoholem, schopných tvořit inkluzní komplexy a připravených v podobě perliček, fólií, vláken nebo bloků, vyznačující se tím, že se příčně zesítí cyklodextrin, směs cyklodextrinů nebo uhlohydrátové směsi obsahující cyklodextriny v přítomnosti polyvinylalkoholu, polyvinylacetátu nebo kopolymeru polyvinylalkoholu s polyvinyl-

acetátem za použití polyfunkčního síťovacího činidla, schopného reagovat s přítomnými cyklodextriny a s polymerem, jako je například epichlorhydrin nebo ethylenglykolpolyether.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 50° do 90 °C.