DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 255 738 A1

4(51) C 08 B 11/04
B 01 J 39/22
B 01 J 41/16

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 B / 296 037 6 (22) 07.11.86 (44) 13.04.88

(71) VEB Leipziger Arzneimittelwerk, Elisabeth-Schumacher-Straße 54/56, Leipzig, 7050, DD
(72) Bertram, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Dautzenberg, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Krause, Eberhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Loth, Fritz, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Müller, Reinhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Pommerening, Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Sobek, Eva-Maria, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Celluloseionenaustauscher

(55) Verfahren, Herstellung, Celluloseionenaustauscher, Perlcellulose, Imprägnierung, Trocknung, Veretherung, Trennmaterial, Trägermaterial, Porosität, Austausch, Kapazität, Anwendung

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Celluloseionenaustauscher durch Umsetzung von Perlcellulose mit geeigneten Veretherungsmitteln. Die erfindungsgemäß hergestellten Produkte können als Trenn- und Trägermaterial für analytische und präparative Zwecke in der Chemie, Biochemie, Medizin und Pharmazie eingesetzt werden. Um Produkte mit hoher Porosität bzw. Austauschkapazität zu erhalten, wird initialfeuchte Ausgangsperlcellulose zunächst mit dem Veretherungsmittel imprägniert, teilweise oder vollständig getrocknet und anschließend durch Zugabe begrenzter Mengen NaOH und Wasser und Temperaturerhöhung verethert.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Celluloseionenaustauschern durch Umsetzung von Cellulose (I) mit einem Veretherungsmittel (II) in Gegenwart von Alkalihydroxid (III) und Wasser (IV), **gekennzeichnet dadurch,** daß man initialfeuchte perlförmige Regeneratcellulosepartikel mit einem Wassergehalt von 50 bis 95 Ma.-% zuerst mit dem Veretherungsmittel in fester oder gelöster Form vermischt, wobei das Molverhältnis von I zu II 1:0,2 bis 1:2 beträgt, dann das Wasser bis auf einen Anteil 0 bis 40 Ma.-%, bezogen auf die imprägnierte Perlcellulose, entfernt, soviel wäßriges Alkalihydroxid zusetzt, daß das Molverhältnis I zu III in der Rekationsmischung 1:0,2 bis 1:4 und das Molverhältnis I zu IV 1:5 bis 1:35 beträgt und schließlich die Mischung 10 bis 360 min bei 50°C bis 95°C umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Veretherungsmittel Halogenalkylcarbonsäuren, -phosphonsäuren, -sulfonsäuren oder deren Salze bzw. Halogenalkylamine verwendet werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß die initialfeuchten perlförmigen Regeneratcellulosepartikel vor oder während der Veretherung vernetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch,** daß das Reaktionsmedium zusätzlich ein inertes organisches Lösungsmittel enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Celluloseionenaustauschern, die in der Chemie, Biochemie, Medizin und Pharmazie für analytische und präparative Zwecke eingesetzt werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Herstellung von Celluloseionenaustauschern sind aus der Literatur eine Vielzahl von Verfahren bekannt (Rybak, M.; Brada, Z.; Hais, I.M.: Säulenchromatographie an Celluloseionenaustauschern, Gustav Fischer Verlag, Jena, 1966; Peterson, E.A.: Cellulosic Ion Exchangers, North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1970). Die meisten der beschriebenen Verfahren basieren auf der Umsetzung von pulver- oder faserförmiger Cellulose mit geeigneten Veretherungsmitteln in Gegenwart konzentrierter Alkalilauge. Die hierbei resultierenden Produkte besitzen alle den Nachteil, daß sie bei Verwendung in chromatographischen Säulen ein ungünstiges Fließverhalten aufweisen und auf Grund der geringen Porosität auch nur ungenügende Proteinbindungskapazitäten besitzen.
Eine wesentliche Verbesserung der Produkteigenschaften konnte durch die Entwicklung perlförmiger Celluloseionenaustauscher erzielt werden. Als Ausgangsmaterial zur Herstellung derartiger Austauscher wird vorwiegend aus Viskose regenerierte Perlcellulose verwendet, die sich in besonderem Maße durch eine makroporöse Struktur auszeichnet. Die chemische Modifizierung der Perlcellulose zum Ionenaustauscher erfolgt dann nach bekannten Verfahren, wobei es jedoch für die Produkteigenschaften bzw. die Reagensausbeute von erheblicher Bedeutung ist, ob die Perlcellulose im wasserfeuchten Zustand (CS-US 195205) oder getrocknet eingesetzt wird (CS-US 199420). Während im ersten Fall nur Produkte mit geringer Austauschkapazität erhalten werden oder ein sehr großer Überschuß an Modifizierungsreagens verwendet werden muß, kommt es bei den aus Wasser getrockneten Produkten zu einer Verringerung der Porosität, was sich insbesondere bei der Trennung hochmolekularer Biomakromoleküle als nachteilig erweist.
Bessere Ergebnisse bezüglich der Reagensausnutzung und der Erhaltung der Porosität werden erhalten, wenn das Wasser aus der initialfeuchten Perlcellulose zunächst ganz oder teilweise durch ein geeignetes organisches Lösungsmittel verdrängt und die Modifizierung anschließend auch in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchgeführt wird (DE-OS 2005408, CS-US 212131). Nachteile dieser Verfahren sind nicht nur die aufwendige Trocknung oder der partielle Lösungsmittelaustausch unter Verwendung großer Mengen brennbarer organischer Lösungsmittel, sondern auch strukturelle und chemische Veränderungen der Perlcellulose, die aus der der Umsetzung vorangehenden Alkalisierung mit konzentrierter Natronlauge resultieren.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein einfaches, kostengünstiges Verfahren zur Herstellung perlförmiger Celluloseionenaustauscher, welches unter Vermeidung der oben genannten Nachteile der bekannten Verfahren zu Produkten mit verbesserten Eigenschaften führt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch eine geeignete Vorbehandlung der Perlcellulose bzw. eine vorteilhafte Gestaltung der chemischen Umsetzung mit geeigneten Veretherungsmitteln zu perlförmigen Celluloseionenaustauschern zu kommen, die vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere eine hohe Porosität und Zugänglichkeit der Matrix bzw. eine hohe Austauschkapazität aufweisen.
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die als Ausgangsmaterial dienenden perlförmigen Regeneratcellulosepartikel im initialfeuchten oder partiell vorgetrockneten Zustand zuerst mit dem Veretherungsmittel imprägniert werden, dann das in den Perlen noch vorhandene bzw. mit dem Veretherungsmittel eingebrachte Wasser teilweise oder vollständig wieder entfernt wird und schließlich durch Zugabe von wäßrigem Alkalihydroxid die Veretherung erfolgt. Die Umsetzung wird in an und für sich bekannter Weise bei Temperaturen von 50°C bis 95°C und Reaktionszeiten zwischen 10 und 360 min durchgeführt. Die Aufarbeitung bzw. Reinigung des resultierenden Celluloseionenaustauschers erfolgt wie üblich durch Neutralisation von überschüssigem Alkalihydroxid mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure und gründliches Auswaschen der Nebenprodukte.
Wesentlich für die Erhaltung der makroporösen Struktur der Perlcellulose über den gesamten Prozeß der Modifizierung ist das Einbringen des zunächst noch inerten Veretherungsmittels in die Cellulosehohlräume. Das kann in einfacher Weise so erfolgen, daß die wasserfeuchten Perlen, deren Wassergehalt in der Regel 80 bis 95 Ma.-% beträgt, mit dem festen Veretherungsmittel oder dessen konzentrierter Lösung etwa 10 bis 120 min miteinander vermischt werden. Unter Umtänden erweist es sich als günstig, bereits vor der Zugabe des Veretherungsmittels einen Teil des Wassers aus den feuchten Perlen zu entfernen. Um die Porosität dabei nicht zu weit herabzusetzen und die Zugänglichkeit für das Veretherungsmittel aufrechtzuerhalten, sollte jedoch ein Wassergehalt von 50% nicht unterschritten werden. Durch die Imprägnierung mit der Veretherungsmittellösung ist es möglich, die Perlcellulose zu trocknen, ohne daß deren Porensystem irreversibel kollabiert. Die mindestens teilweise Entfernung des Wassers bis auf einen Anteil von 0 bis 40 Ma.-%, bezogen auf das imprägnierte Produkt, ergibt sich aus der ebenfalls erfindungsgemäßen Begrenzung des Molverhältnisses von Cellulose zu Wasser in der Reaktionsmischung auf 1:5 bis 1:35.
Durch Zugabe konzentrierter wäßriger Alkalihydroxidlösung, insbesondere 10 bis 45%iger NaOH, wird das genannte Molverhältnis Cellulose zu Wasser sowie ein Molverhältnis von Cellulose zu NaOH von 1:0,2 bis 1:4 eingestellt. Das Aufbringen der Natronlauge auf die imprägnierte Perlcellulose erfolgt vorteilhafterweise durch Aufsprühen unter gleichzeitigem Vermischen des Reaktionsgutes.
Das zur Erzielung der gewünschten Austauschkapazität erforderliche Molverhältnis von Cellulose zu Veretherungsmittel beträgt 1:0,2 bis 1:2.
Als Veretherungsmittel kommen die zur Herstellung von Celluloseionenaustauschern bekannten Halogenalkylcarbonsäuren, wie z. B. Monochloressigsäure oder Chlorpropionsäure, Halogenalkylphosphonsäuren, wie z. B. Chlormethylphosphonsäure oder β-Chlorethylphosphonsäure, Halogenalkylsulfonsäuren, wie z. B. Chlormethylsulfonsäure oder β-Chlorethylsulfonsäure oder deren Salze in Frage. Zur Herstellung basischer Celluloseionenaustauscher werden vorzugsweise Halogenalkylamine, wie z. B. β-Chlorethyldiethylamin, β-Chlorethylpiperidin oder β-chlorethyldiethyl-(2-hydroxypropyl)-ammoniumchlorid verwendet.
Zur gezielten Einstellung einer begrenzten Quellung, die für die auf das Volumen der Austauscher bezogene Austauschkapazität von ausschlaggebender Bedeutung ist, erweist es sich teilweise als notwendig, von vernetzter Perlcellulose auszugehen bzw. vor oder während der Veretherung ein Vernetzungsmittel zuzusetzen. Als Vernetzungsmittel wird Epichlorhydrin in einem Molverhältnis zur Cellulose von 0,01 bis 1 bevorzugt, doch können auch andere geeignete bi- oder polyfunktionelle Substanzen eingesetzt werden.
Die Vorteile des Verfahrens bestehen vor allem darin, daß durch das vorherige Tränken der Ausgangsperlcellulose mit dem Veretherungsmittel das Kollabieren des Porensystems der Cellulose beim anschließenden Trocknungsprozeß weitgehend verhindert werden kann. Andererseits wird durch die Veretherung in Gegenwart nur relativ geringer Wassermengen die Reagensausnutzung verbessert.
Die intensive Durchmischung des Reaktionsgutes wird durch das Arbeiten mit geringen Wassermengen nicht beeinträchtigt, da es gut rieselfähig bzw. krümlig oder breiig ist und das Aufsprühen der Natronlauge eine gleichmäßige Verteilung derselben gewährleistet.
Sollte es aus apparativen oder anderen Gründen trotzdem notwendig sein, die Umsetzung in langer Flotte durchzuführen, kann durchaus auch noch ein inertes organisches Lösungsmittel, wie z. B. Aceton, Ethanol, iso-Propanol, Toluol oder Chlorbenzol zugesetzt werden. Der zuzusetzende Lösungsmittelanteil wird dabei in erster Linie durch den Aufwand zur möglichst quantitativen Lösungsmittelrückgewinnung und die Art des Reaktionsgefäßes bestimmt. Unter dem Gesichtspunkt der Rückgewinnung des Lösungsmittels ist es vorteilhaft, dieses bereits während oder nach der Umsetzung vollständig aus dem Reaktionsgut abzudestillieren und erst anschließend die Waschprozesse vorzunehmen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose mit einem Cellulosegehalt von 40,5 g (0,25 Mol) wurden mit einer Lösung von 10 g (0,058 Mol) β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid in 100 ml Wasser 30 min im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur gemischt und anschließend bei 60°C im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach dem Abkühlen der imprägnierten Perlcellulose auf Raumtemperatur wurden unter ständigem Durchmischen 12 g (0,30 Mol) NaOH gelöst in 100 ml (5,56 Mol) Wasser zugetropft, und die Mischung wurde dann 30 min auf 90°C erwärmt. Das Produkt wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 0,5 N wäßriger Salzsäure angesäuert und mit Wasser gewaschen.
Die erhaltene Diethylaminoethylperlcellulose (DEAE-Perlcellulose) besaß eine Ionenaustauschkapazität von 0,5 maeq/g, ein Sedimentationsvolumen von 8,0 ml/g und eine Proteinbindungskapazität von 114 mg Methämoglobin/ml.

Beispiel 2
Analog Beispiel 1 wurde eine DEAE-Perlcellulose hergestellt, wobei jedoch 20 g (0,116 Mol) β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid (0,464 Mol/Mol Cellulose) verwendet wurden. Das erhaltene Produkt besaß eine Ionenaustauschkapazität von 1,1 maeq/g, ein Sedimentationsvolumen von 8,7 ml/g und eine Proteinbindungskapazität von 124 mg Methämoglobin/ml.

Beispiel 3
205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose wurden zunächst mit einer Mischung aus 5 Teilen 30%igem Formaldehyd und 1 Teil 36%iger Salzsäure 2 h bei Raumtemperatur behandelt. Nach dem Auswaschen und Absaugen wurde die derart vernetzte Perlcellulose wie in Beispiel 1 umgesetzt. Die eingesetzten Mengen an Cellulose, β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid, NaOH und Wasser betrugen 0,25; 0,149; 0,5 bzw. 5,56 Mol.
Die erhaltene DEAE-Perlcellulose besaß eine Ionenaustauschkapazität von 1,22 maeq/g bei einem Sedimentationsvolumen von 10,4 ml/g.

Beispiel 4
Analog Beispiel 1 wurde eine DEAE-Perlcellulose hergestellt, wobei die eingesetzten molaren Mengen an Cellulose, β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid, NaOH und Wasser 0,25; 0,232; 0,5 und 5,56 Mol betrugen und zusammen mit der Natronlauge zusätzlich 0,05 Mol Epichlorhydrin zugesetzt wurden.
Das erhaltene Produkt besaß eine Ionenaustauschkapazität von 1,95 maeq/g, ein Sedimentationsvolumen von 4,9 ml/g und eine Insulinbindungskapazität von 450 mg/g.

Beispiel 5
205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose wurden wie in Beispiel 1 mit 40 g (0,232 Mol) β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid imprägniert und getrocknet. Anschließend wurde unter ständigem Mischen der imprägnierten Perlcellulose bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min eine Lösung von 20 g (0,5 Mol) NaOH und 2,3 g (0,025 Mol) Epichlorhydrin in 25 ml (1,388 Mol) Wasser aufgesprüht und die Mischung 30 min auf 90 °C erwärmt. Nach dem Ansäuern und Auswaschen wurde eine DEAE-Perlcellulose mit einer Ionenaustauschkapazität von 2,05 maeq/g und einem Sedimentationsvolumen von 9,7 ml/g erhalten.

Beispiel 6
Analog Beispiel 5 wurde eine DEAE-Perlcellulose hergestellt, wobei das Reaktionsgut nach Aufsprühen der Natronlauge/Epichlorhydrin-Mischung in 500 ml iso-Propanol suspendiert und anschließend 30 min auf 90 °C erwärmt wurde. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt abgesaugt, mit Wasser, 0,5 N wäßriger HCl und erneut mit Wasser gewaschen. Es wurde eine DEAE-Perlcellulose mit einer Ionenaustauschkapazität von 1,5 maeq/g und einer Proteinbindungskapazität (Methämoglobin) von 160 mg/ml bei einem Sedimentationsvolumen von 5,43 ml/g erhalten.

Beispiel 7
Analog Beispiel 6 wurde eine DEAE-Perlcellulose hergestellt, wobei das Reaktionsgut nach Aufsprühen der Natronlauge/Epichlorhydrin-Mischung in 500 ml Aceton suspendiert und 6 h bei Siedetemperatur umgesetzt wurde. Anschließend wurde das Aceton abdestilliert. Das nach Ansäuern und Auswaschen erhaltene Produkt besaß eine Ionenaustauschkapazität von 1,44 maeq/g und ein Sedimentationsvolumen von 8,5 ml/g.

Beispiel 8
Analog Beispiel 1 wurde eine DEAE-Perlcellulose hergestellt, wobei die 205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose zunächst bis auf 81 g entsprechend einem Wassergehalt von 50 % vorgetrocknet und anschließend wie beschrieben mit β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid imprägniert und umgesetzt wurden. Das erhaltene Produkt besaß eine Ionenaustauschkapazität von 0,45 maeq/g und ein Sedimentationsvolumen von 4,3 ml/g.

Beispiel 9
Analog Beispiel 1 wurde eine DEAE-Perlcellulose hergestellt, wobei die mit der β-Chlorethyldiethylaminhydrochlorid-Lösung imprägnierte Perlcellulose soweit getrocknet wurde, daß sie nur noch 20 g Wasser (28 Ma.-%) enthielt. Anschließend wurden 10 g NaOH gelöst in 80 g Wasser zugesetzt. Die Umsetzung und Aufarbeitung des Reaktionsgutes erfolgte wie beschrieben. Das erhaltene Produkt besaß eine Ionenaustauschkapazität von 0,55 maeq/g und ein Sedimentationsvolumen von 7,2 ml/g.

Beispiel 10
205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose mit einem Cellulosegehalt von 40,5 g (0,25 Mol) wurden im Rotationsverdampfer mit einer Lösung von 20 g (0,125 Mol) Piperidinoethylchlorid-Hydrochlorid in 50 ml Wasser 30 min bei Raumtemperatur vermischt und anschließend bei 60 °C im Vakuum getrocknet. Dann wurde eine Lösung von 20 g (0,5 Mol) NaOH in 50 ml (2,78 Mol) Wasser zugetropft und 30 min auf 90 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgut mit 0,5 N NaOH, Wasser, 0,5 N HCl und erneut mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt besaß eine Proteinbindungskapazität von 72 mg Methämoglobin/ml.

Beispiel 11
205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose (0,25 Mol Cellulose) wurden mit einer Lösung von 20,25 g (0,175 Mol) Natriummonochloracetat in 100 ml Wasser 30 min im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur gemischt und anschließend bei 60 °C im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 8 g (0,2 Mol) NaOH gelöst in 73 g Wasser (4,05 Mol) zugetropft. Die Mischung wurde 120 min auf 70 °C erwärmt und nach dem Abkühlen mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen.
Die erhaltene Carboxymethyl-Perlcellulose besaß eine Austauschkapazität von 1,0 maeq/g und ein Sedimentationsvolumen von 8,6 ml/g.

Beispiel 12

205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose (0,25 Mol Cellulose) wurden im Rotationsverdampfer bei 60 °C bis auf ein Gewicht von 100 g vorgetrocknet und nach dem Abkühlen mit 36 g (0,25 Mol) β-Chlorethylphosphonsäure 30 min bei Raumtemperatur vermischt. Anschließend wurde eine Lösung von 32 g (0,8 Mol) NaOH in 40 ml H_2O aufgesprüht und die Mischung noch 6 h auf 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt mit Wasser, 0,1 N NaOH und erneut mit Wasser gewaschen.
Die erhaltene Perlcellulose besaß eine Kationenaustauschkapazität von 0,7 maeq/g.

Beispiel 13

205 g abgesaugte wasserfeuchte Perlcellulose (0,25 Mol Cellulose) wurden mit einer Lösung von 10,4 g (0,0626 Mol) Natrium-β-chlorethylsulfonat in 50 ml Wasser vermischt und bei 60 °C getrocknet. Anschließend wurde auf das imprägnierte Produkt eine Lösung von 4 g (0,1 Mol) NaOH in 25 ml (1,388 Mol) Wasser aufgesprüht und das Reaktionsgut 3 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt mit 0,5 N H_2SO_4, Wasser, 0,5 N NaOH und erneut mit Wasser gewaschen.
Der erhaltene Perlcelluloseaustauscher besaß eine Ionenaustauschkapazität von 0,4 maeq/g.