(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 178**

(51) Int. Cl.:
C08J 9/00 (2006.01)
C08F 2/18 (2006.01)
C08F 8/12 (2006.01)
C08F 12/08 (2006.01)
C08F 12/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04020212 .9**
(86) Fecha de presentación : **26.08.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1510541**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

(54) Título: **Lecho de resina porosa y método para su producción.**

(30) Prioridad: **29.08.2003 JP 2003-307671**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

(73) Titular/es: **NITTO DENKO CORPORATION**
1-2, Shimohozumi 1-chome
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP

(72) Inventor/es: **Mori, Kenjiro;**
Konishi, Tatsuya y
Matsunawa, Ayako

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Lecho de resina porosa y método para su producción.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un granulado de resina porosa hecho de un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno y a uno de sus métodos de producción.

Antecedentes de la invención

Como granulados de resina porosa de poliestireno convencionales, se conocen aquellos hechos de un copolímero de hidroxiestireno-polieno (JP-A-52-23193, JP-A-58-210914), aquellos hechos de una resina de copolímero obtenida por copolimerización de alcoxiestireno, polivinilo aromático y un compuesto de vinilo aromático (JP-A-5-86132 y patente No. 2987949). Estos granulados de resina porosa se han usado principalmente como resina de intercambio iónico, y adsorbente y similares. Para tal uso, se desea la adsorción de tantas substancias como sea posible. Por lo tanto, la pauta del desarrollo de granulados de resina porosa convencionales incluye impartir tantos grupos funcionales como sea posible y aumentar la superficie específica tanto como sea posible, con la esperanza de mejorar la adsorbabilidad de la substancia por unidad de volumen de los granulados de resina porosa.

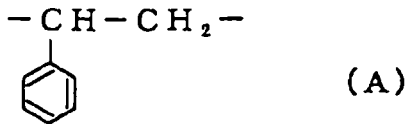
Sumario de la invención

La presente invención pretende proporcionar un nuevo granulado de resina porosa que tenga una nueva acción más allá de la acción de simplemente adsorber una mayor cantidad de substancias, que se pueda desarrollar para uso completamente diferente del uso de las resinas de poliestireno convencionales, diseñando el granulado de resina porosa basado en una nueva pauta completamente diferente de la pauta de desarrollo convencionalmente conocida anteriormente mencionada, y uno de sus métodos de producción.

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos con el propósito de resolver los objetivos anteriormente mencionados, y han encontrado que un granulado de resina porosa que tiene un particular intervalo de cantidad de grupo hidroxilo diferente del conocido hasta ahora y que tiene preferentemente una forma particular puede dar una acción superior como sitio de reacción para llevar a cabo eficientemente una reacción química sintética, y han completado la presente invención que tiene las siguientes características.

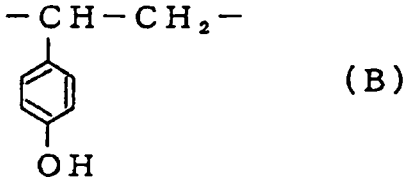
(1) Un granulado de resina porosa que comprende un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno, que comprende un grupo hidroxilo en una cantidad de 10-1.000 μmol/g.

(2) El granulado de resina porosa de (1), en el que el copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno tiene la siguiente unidad estructural (A):



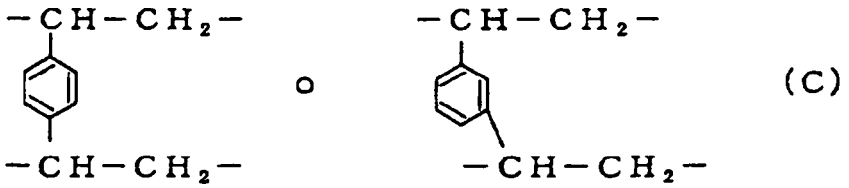
(A)

la siguiente unidad estructural (B):



(B)

y la siguiente unidad estructural (C):



(C)

en donde la cantidad de unidad estructural (A) con relación a la cantidad total de las unidades estructurales (A)-(C) es 60-95% en peso.

(3) El granulado de resina porosa de (1) o (2), que tiene una superficie específica de 0,1 -500 m^2/g tal como se mide por un método BET.

(4) El granulado de resina porosa de cualquiera de (1)-(3), que tiene un tamaño medio de poro de 0,1-200 nm tal como se mide por porosimetría de mercurio.

(5) El granulado de resina porosa de cualquiera de (1)-(4), que se usa como soporte sintético de un nucleótido o uno de sus derivados

(6) Un método para producir un granulado de resina sintética, que comprende copolimerizar en suspensión un monómero de estireno, un monómero de aciloxiestireno y un monómero de divinilbenceno usando un disolvente orgánico y agua para dar un copolímero de estireno-aciloxiestireno-divinilbenceno, e

hidrolizar el copolímero obtenido para convertir el copolímero de estireno-aciloxiestireno-divinilbenceno en un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno,

en el que, en la copolimerización en suspensión, la cantidad del monómero de aciloxiestireno a la cantidad total de monómero de estireno, monómero de aciloxiestireno y monómero de divinilbenceno es 1-8% en peso, y en la copolimerización en suspensión, el disolvente orgánico comprende hidrocarburo y alcohol.

(7) El método de producción de (6), en el que el monómero de estireno comprende estireno, el monómero de aciloxiestireno comprende p-acetoxiestireno, el monómero de divinilbenceno comprende divinilbenceno, y

en la copolimerización en suspensión, la cantidad de estireno a la cantidad total de estireno, p-acetoxiestireno y divinilbenceno es 60-95% en peso.

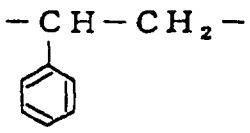
(8) El método de producción de (6) o (7), en el que, en la copolimerización en suspensión, el peso del disolvente orgánico es de 0,5 a 2,0 veces el peso total de los monómeros.

(9) El método de producción de cualquiera de (6)-(8), en el que el hidrocarburo anteriormente mencionado es un hidrocarburo alifático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, y el alcohol anteriormente mencionado es un alcohol alifático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono.

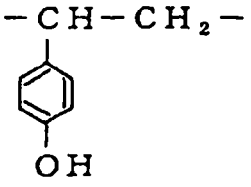
Según la presente invención, se puede proporcionar un nuevo granulado de resina porosa aplicando una pauta de diseño diferente de las pautas convencionales, que incluye controlar la cantidad de grupo hidroxilo de un copolímero de estireno hasta un intervalo particular. El granulado de resina porosa de la presente invención se puede aplicar para varios usos. El granulado de resina porosa de la presente invención es superior en resistencia al disolvente, resistencia a los ácidos y resistencia a los álcalis, tiene dureza suficiente a temperatura ambiente y tiene resistencia comparativamente alta, en el que la distancia entre grupos hidroxilo adyacentes se ajusta controlando la cantidad de grupo hidroxilo. Como resultado, se ha obtenido un nuevo hallazgo que, cuando se realiza una síntesis química en el granulado, las reacciones de síntesis adyacentes no se pueden inhibir fácilmente entre sí, y consecuentemente, se puede obtener un producto sintético altamente puro. De este modo, el granulado de resina porosa de la presente invención es superior como soporte sintético de un compuesto particular, específicamente un nucleótido o uno de sus derivados.

Descripción detallada de la invención

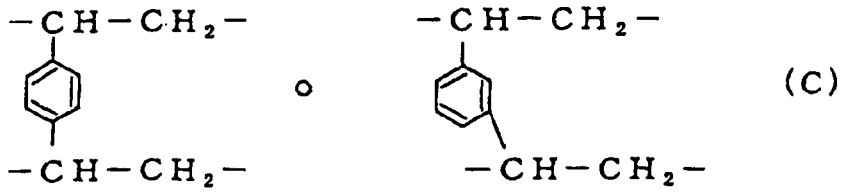
El granulado de resina porosa de la presente invención está hecho de un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno y tiene una cantidad particular de grupo hidroxilo. Un típico ejemplo del copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno es un copolímero que contiene las siguientes unidades estructurales (A)-(C).



(A)



(B)



(C)

Las unidades estructurales de los anteriormente mencionados (A)-(C) están contenidas en el copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno en una realización típica de la presente invención, y estas unidades estructurales pueden estar substituidas como se muestra a continuación.

El uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo el átomo de hidrógeno del anillo bencénico) de la anteriormente mencionada unidad (A) están opcionalmente substituidos por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un grupo nitro y similares.

El uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo el átomo de hidrógeno del anillo bencénico pero excluyendo el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo) de la anteriormente mencionada unidad (B) están opcionalmente substituidos por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un grupo nitro y similares. Cuando el granulado de resina porosa obtenido se usa como soporte sintético, en consideración de la facilidad de inhibición de la reacción de síntesis entre grupos hidroxilo adyacentes, la unión de un grupo hidroxilo a un anillo bencénico es particularmente preferible en la posición para de la cadena principal como en el anteriormente mencionado (B).

El uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo el átomo de hidrógeno del anillo bencénico) de la anteriormente mencionada unidad (C) están opcionalmente substituidos por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un grupo nitro y similares.

El copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno que constituye el granulado de resina porosa de la presente invención puede contener una unidad de constitución distinta de la unidades estructurales (A)-(C) y sus substituyentes.

La cantidad de grupo hidroxilo del granulado de resina porosa de la presente invención es 10-1.000 μmol/g, preferentemente 50-800 μmol/g, más preferentemente 100-500 μmol/g. Cuando un granulado de resina porosa que tiene una cantidad demasiado pequeña de grupo hidroxilo se usa como soporte de síntesis química de oligonucleótido y similares, la cantidad de la síntesis se vuelve pequeña. Cuando la cantidad de grupo hidroxilo es demasiado alta, ocurren muchas reacciones químicas pero la pureza del compuesto objetivo en el producto de reacción disminuye. Más específicamente, cuando la cantidad del grupo hidroxilo es demasiado alta, el número de secuencias de base en la síntesis de oligonucleótido tiende a ser más pequeño que el número deseado.

La cantidad de grupo hidroxilo anteriormente mencionada depende principalmente de la cantidad de la anteriormente mencionada unidad estructural (B) (o una de sus formas substituida) en un copolímero. La cantidad de grupo hidroxilo del granulado de resina porosa de la presente invención se mide por valoración basada en JIS K0070 como se menciona a continuación. Para dar los detalles, el grupo hidroxilo del granulado de resina porosa del objeto de medida se acetila con una cantidad conocida de un agente de acetilación (anhídrido acético), y la cantidad del agente de acetilación (anhídrido acético) que no se consumió por acetilación se determina por valoración con hidróxido de potasio, por lo que se calcula la cantidad de grupo hidroxilo del objeto de medida. Las etapas específicas de esta medida son como sigue.

Se añade piridina a anhídrido acético (25 g) hasta la cantidad total de 100 ml para dar un agente de acetilación. Se pesa una muestra de medida (0,5-2 g, granulado de resina porosa seca) en un matraz, y se añade con precisión el anteriormente mencionado agente de acetilación (0,5 ml) y piridina (4,5 ml). La mezcla en la matraz se mantiene a 95-100ºC durante 2 h, y después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añade agua destilada (1 ml). Calentando durante 10 min, se descompone el anhídrido acético que no se consumió por acetilación. El contenido total del matraz se transfiere a un vaso de precipitados, se diluye con agua destilada hasta la cantidad total de 150 ml y la mezcla se valora con 0,5 mol/l de una disolución acuosa de hidróxido de potasio.

Separadamente, se mide un blanco de la misma manera que anteriormente sin una muestra de medida.

La cantidad de grupo hidroxilo de la muestra de medida se calcula por la siguiente fórmula (1), en la que A (μmol/g) es la cantidad de grupo hidroxilo de la muestra de medida, B (ml) es el título de la disolución acuosa de hidróxido de potasio en la medida del blanco, C (ml) es el título de la disolución acuosa de hidróxido de potasio en la medida de la muestra de medida, f es el factor de la disolución acuosa de hidróxido de potasio y M (g) es el peso de la muestra de medida pesada.

$$A = (B - C) \times 0,5\ (mol/l) \times f \times 1000 \div M \quad (1)$$

La cantidad de unidad estructural (A) a la cantidad total de las unidades estructurales (A)-(C) contenida en el copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno que constituye el granulado de resina porosa de la presente invención es 60-95% en peso, preferentemente 70-90%.

Para prevenir la fácil producción de la inhibición de la reacción de síntesis entre grupos hidroxilo adyacentes fijando la cantidad de grupo hidroxilo del granulado de resina porosa de la presente invención dentro del anteriormente mencionado intervalo o controlando la cantidad de grupo hidroxilo, la cantidad de unidad estructural (B) a la cantidad total de las unidades estructurales (A)-(C) contenida en el copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno que constituye el granulado de resina porosa de la presente invención es preferentemente 0,15-15% en peso, más preferentemente 1-8% en peso.

Para (i) incrementar los sitios de reacción de síntesis haciendo un granulado que tiene una estructura porosa, (ii) impartir una resistencia apropiada al granulado, (iii) impartir a un granulado (usado en una reacción de síntesis) insolubilidad en un disolvente orgánico e hinchabilidad apropiada, la cantidad de unidad estructural (C) a la cantidad total de las unidades estructurales (A)-(C) contenida en el copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno que constituye el granulado de resina porosa de la presente invención es preferentemente 4-35%, más preferentemente 5-25%.

Una o más cantidades de las unidades estructurales (A)-(C) a la cantidad total de las unidades estructurales (A)-(C) pueden estar dentro del intervalo anteriormente mencionado, y particular y preferentemente, la cantidad de todas las unidades estructurales (A)-(C) está dentro del intervalo anteriormente mencionado.

El tamaño y la forma de la superficie del granulado de resina porosa de la presente invención no están particularmente limitadas, y su superficie específica es preferentemente 0,1-500 m^2/g, más preferentemente 10-300 m^2/g, más preferentemente 50-200 m^2/g. Cuando un granulado de resina porosa que tiene una superficie específica que es demasiado pequeña se usa como soporte sintético, el sitio de reacción de la reacción química sintética se vuelve pequeño y la cantidad de substancia sintetizada obtenida se vuelve pequeña. A la inversa, una mayor superficie específica del granulado de resina porosa puede significar un caso en el que han aparecido muchos microporos y un caso en el que la porosidad se ha vuelto alta. Cuando los microporos son demasiados, la reacción de síntesis puede no avanzar suavemente cuando el granulado se usa como soporte sintético, y cuando la microporosidad es demasiado alta, el granulado mismo puede tener resistencia más baja y su manejo se puede volver difícil.

Para incrementar o disminuir la superficie específica cuando se forma un granulado de resina porosa, por ejemplo, se puede incorporar apropiadamente un método que comprende el control de la superficie específica de un granulado de resina de poliestireno. Un método específico para obtener un granulado de resina porosa que tiene una superficie específica dentro del intervalo mencionado anteriormente se da ejemplarmente en el Ejemplo a continuación. Los métodos para obtener un granulado de resina porosa que tiene una gran superficie específica se citan a continuación.

• Incrementar el contenido de unidad estructural (C) o una de sus formas substituidas.

• Usar un alcohol superior como alcohol que se va a usar como disolvente orgánico para la copolimerización en suspensión.

• Ajustar la relación de la cantidad total de disolvente orgánico y la cantidad total de monómero durante la copolimerización en suspensión hasta el intervalo mencionado posteriormente.

Para producir un granulado de resina porosa que tiene una superficie específica pequeña, se pueden emplear métodos opuestos a los anteriormente mencionados.

La superficie específica del granulado de resina porosa de la presente invención se puede medir por un método BET.

Como gas de adsorción para el método BET, se usa nitrógeno gaseoso y como instrumento de medida, se usa un instrumento de medida de la superficie específica, NOVA 1200 (fabricado por QuantaChrome Co.). Se coloca una muestra de medida en este instrumento, se desairea a vacío a temperatura ambiente durante 120 min y se mide la superficie específica por un método BET multipunto.

El "granulado" en el granulado de resina porosa quiere decir que tiene cierta forma, en lugar de una forma estrictamente esférica. El granulado de resina porosa es preferentemente esférico porque se puede incrementar la relación de empaquetamiento de los granulados de resina porosa en un recipiente de reacción de síntesis y el granulado no se daña fácilmente cuando se usa el granulado como soporte sintético. Aunque el tamaño (volumen) de un granulado no está particularmente limitado, es preferentemente de 1-1.000 μm de tamaño medio de partícula.

El tamaño, número y similares de los poros del granulado de resina porosa de la presente invención no están particularmente limitados. El tamaño de poro se puede cuantificar basado en un tamaño medio de poro, y el tamaño medio

de poro del granulado de resina porosa de la presente invención es preferentemente 0,1-200 nm, más preferentemente 1-100 nm, lo más preferentemente 5-50 nm. Cuando el tamaño medio de poro del granulado de resina porosa es demasiado pequeño y cuando el granulado de resina porosa de la presente invención se usa como soporte de una reacción química, el sitio de reacción se puede volver pequeño y la deseada reacción puede no ocurrir fácilmente, y el número de secuencias de base en la síntesis de nucleótido tiende a ser más pequeño que el número deseado. A la inversa, cuando el tamaño medio de poro del granulado de resina porosa es demasiado grande, la frecuencia de contacto del grupo hidroxilo sobre la superficie del granulado, que es el anteriormente mencionado sitio de reacción, con una substancia implicada en la reacción se vuelve pequeña, lo que es una desventaja como soporte.

Para aumentar o disminuir el tamaño medio de poro cuando se obtiene un granulado de resina porosa, por ejemplo, se puede incorporar apreciablemente un método que comprende el control del tamaño medio de poro de un granulado de resina porosa de poliestireno. Un método específico para obtener un granulado de resina porosa en el anteriormente mencionado intervalo se da ejemplarmente en el Ejemplo a continuación. Los métodos para obtener un granulado de resina porosa que tiene un gran tamaño medio de poro se citan a continuación:

- Incrementar el contenido de unidad estructural (C) o una de sus formas substituidas.

- En la copolimerización en suspensión que se va a mencionar después, incrementar la cantidad de disolvente orgánico con relación al monómero total.

Para producir un granulado de resina porosa que tiene un tamaño medio de poro pequeño, se pueden emplear métodos opuestos a los métodos anteriormente mencionados.

El tamaño medio de poro del granulado de resina porosa de la presente invención se puede medir por porosimetría de mercurio. Para dar detalles, se colocan alrededor de 0,2 g de muestra de medida en un porosímetro de mercurio PoreMaster 60-GT (fabricado por QuantaChrome Co.), el tamaño medio de poro de la muestra de medida se determina a partir de la presión de inyección de mercurio en las condiciones de ángulo de contacto de mercurio de 140º y tensión superficial de mercurio de 480 dinas/cm.

Los métodos de producción del granulado de resina porosa de la presente invención no están particularmente limitados. Un método de producción que comprende la copolimerización en suspensión de cada monómero y someter el copolímero obtenido a hidrólisis se explica a continuación. Según este método de producción, un monómero de estireno, un monómero de aciloxiestireno y un monómero de divinilbenceno se someten primero a copolimerización en suspensión usando un disolvente orgánico y agua para dar un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno.

El monómero de estireno es estireno o una de sus formas substituidas, dando preferencia al estireno. Como forma de estireno substituida, se puede mencionar un compuesto en el que uno o más átomos de hidrógeno del estireno se substituyen por grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, átomo de halógeno, grupo amino, grupo carboxilo, grupo sulfo, grupo ciano, grupo metoxi, grupo nitro y similares.

El monómero de aciloxiestireno es aciloxiestireno o una de sus formas substituidas, dando preferencia a p-acetoxiestireno sin substituir. Como forma substituida de aciloxiestireno se puede mencionar un compuesto en el que uno o más átomos de hidrógeno distintos del grupo aciloxi se substituyen por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, átomo de halógeno, grupo amino, grupo carboxilo, grupo sulfo, grupo ciano, grupo metoxi, grupo nitro y similares. Como grupo aciloxi, es preferible uno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, más preferentemente un grupo acetoxi. El grupo aciloxi está preferentemente coordinado en la posición para con relación al grupo vinilo.

El monómero de divinilbenceno es divinilbenceno o una de sus formas substituidas, preferentemente divinilbenceno. Como forma substituida de divinilbenceno, se puede mencionar un compuesto en el que uno o más átomos de hidrógeno de divinilbenceno están substituidos por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, átomo de halógeno, grupo amino, grupo carboxilo, grupo sulfo, grupo ciano, grupo metoxi, grupo nitro y similares.

La cantidad de monómero de aciloxiestireno a la cantidad total de monómero de estireno, monómero de aciloxiestireno y monómero de divinilbenceno durante la copolimerización en suspensión es 1-8% en peso. Según el método de producción de la presente invención, dado que un monómero de aciloxiestireno es finalmente convertido en una unidad estructural (B), la relación de mezcla del monómero de aciloxiestireno influye en la cantidad de grupo hidroxilo del granulado de resina porosa finalmente obtenido. Sin embargo, dado que el grado de hidrólisis que se va a mencionar después no es siempre 100%, la cantidad de monómero de aciloxiestireno no determina únicamente la cantidad de grupo hidroxilo del granulado de resina porosa finalmente obtenido.

La cantidad de monómero de divinilbenceno en la cantidad total de monómero de estireno, monómero de aciloxiestireno y monómero de divinilbenceno durante la copolimerización en suspensión no está particularmente limitada y es preferentemente 4-35% en peso, más preferentemente 5-25% en peso. Cuando esta cantidad es grande, se obtiene un copolímero que tiene una estructura de red rígida, y por lo tanto, el granulado de resina porosa no se hincha fácilmente con un disolvente y similares, y cuando la cantidad es demasiado grande, se producen fácilmente agregados durante la copolimerización en suspensión.

En una realización preferida, la anteriormente mencionada copolimerización en suspensión se realiza en un sistema que contiene estireno, p-acetoxiestireno y divinilbenceno como monómeros. Aquí, dos grupos vinilo del divinilbenceno están respectivamente presentes en la posición para o la posición meta. Para conseguir las anteriormente mencionadas cantidades de las unidades estructurales (A)-(C), el estireno es el 60-95% en peso, preferentemente 70-90% en peso, el p-acetoxiestireno preferentemente es el 1-8% en peso, y el divinilbenceno preferentemente es el 54-35% en peso, más preferentemente el 5-25% en peso, de la cantidad total de estireno, p-acetoxiestireno y divinilbenceno en la copolimerización en suspensión. La(s) cantidad(es) de uno o dos de estireno, p-acetoxiestireno y divinilbenceno puede(n) estar dentro del(de los) anteriormente mencionado(s) intervalo(s), particular y preferentemente, todas las cantidades de estos tres monómeros están dentro de los anteriormente mencionados intervalos.

La copolimerización en suspensión se realiza agitando los anteriormente mencionados monómeros y un disolvente orgánico en agua. En la presente memoria descriptiva, el "disolvente orgánico" quiere decir un disolvente distinto de agua en el sistema de copolimerización en suspensión. En la presente invención, el anteriormente mencionado disolvente orgánico incluye hidrocarburo y alcohol. Como hidrocarburo, se puede usar hidrocarburo alifático saturado o insaturado, o hidrocarburo aromático, que es preferentemente un hidrocarburo alifático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, más preferentemente n-hexano, n-heptano, n-octano, isooctano, undecano, dodecano y similares. Por la co-presencia de alcohol durante la copolimerización en suspensión, el granulado obtenido se vuelve poroso. Como alcohol, por ejemplo, se puede mencionar alcohol alifático, en el que el grupo alquilo preferentemente tiene de 5 a 12 átomos de carbono. Como alcohol más preferible, se puede mencionar alcohol 2-etilhexílico, alcohol t-amílico, alcohol nonílico, 2-octanol, decanol, alcohol laurílico, ciclohexanol y similares.

Para facilitar la producción de un granulado de resina porosa que tiene la anteriormente mencionada superficie específica, la relación en peso de la cantidad de disolvente orgánico a la cantidad total de monómeros (disolvente orgánico/monómero) durante la copolimerización en suspensión es preferentemente 0,5-2,0, más preferentemente 0,8-1,5. La relación en peso de hidrocarburo y alcohol durante la copolimerización en suspensión se cambia apropiadamente según la combinación específica de hidrocarburo y alcohol. Por ejemplo, cuando se usan isooctano y 2-etilhexahol, la relación en peso de los dos (isooctano/2-etilhexanol) es preferentemente 1/9-6/4 para incrementar la superficie específica del granulado de resina porosa obtenido.

Como método mismo de copolimerización en suspensión, se pueden emplear métodos convencionalmente conocidos. Por ejemplo, se pueden usar durante la copolimerización en suspensión estabilizantes de dispersión conocidos tales como poli(alcohol vinílico) y similares, peróxidos (iniciador de la polimerización) tales como peróxido de benzoilo y similares. Las condiciones de reacción para la copolimerización en suspensión se pueden determinar apropiadamente y, por ejemplo, se puede mencionar, agitación a 60-90ºC durante 30 min - 24 h. Se puede obtener un copolímero de estireno-aciloxiestireno-divinilbenceno por tal copolimerización en suspensión. El copolímero obtenido es apropiadamente lavado, clasificado y similares, y a continuación sometido a un tratamiento de hidrólisis descrito a continuación.

La hidrólisis para convertir un grupo aciloxi de un copolímero de estireno-aciloxiestireno-divinilbenceno en un grupo hidroxilo se puede realizar por medios y condiciones conocidas, y se puede usar un catalizador ácido o se puede usar un catalizador básico. Se describe un ejemplo específico de hidrólisis en el Ejemplo a continuación. En el método de la presente invención, no es necesario convertir todos los grupos aciloxi en grupos hidroxilo (grado de hidrólisis 100%). El granulado de resina porosa de la presente invención se puede obtener por los siguientes tratamientos. Durante la producción, se pueden aplicar también tratamientos tales como secado, clasificación y similares.

El granulado de resina porosa de la presente invención se puede utilizar para el uso convencional tal como resina de intercambio iónico, adsorbente y similares, y se puede usar como soporte para síntesis química. El granulado de resina porosa de la presente invención se usa preferentemente para, desde el punto de vista de la síntesis química, la síntesis de un nucleótido tal como un oligonucleótido y similares, o uno de sus derivados. En este caso, el granulado de resina porosa de la presente invención se puede usar como soporte en fase sólida en la síntesis por los métodos de la fosforamidita en fase sólida y similares usando granulado de vidrio convencional y similares como soporte en fase sólida. Un instrumento para realizar automáticamente tal síntesis está comercialmente disponible, y el granulado de resina porosa de la presente invención se puede aplicar directamente a tales instrumentos automáticos. Se supone que el uso del granulado de resina porosa de la presente invención como soporte en fase sólida para la síntesis de un nucleótido o uno de sus derivados hace difícil que la reacción de síntesis adyacente se inhiba entre sí debido a la suficiente distancia entre los grupos hidroxilo adyacentes. Por esta acción, se espera conseguir un efecto de alta pureza del producto sintético obtenido, y el anteriormente mencionado efecto se puede mejorar adicionalmente ajustando simultáneamente la superficie específica y el tamaño de poro del granulado de resina porosa.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle por referencia al Ejemplo, que no se debe considerar limitante.

Polimerización en suspensión

Un matraz separable de 2 l equipado con un dispositivo de agitación que tiene dos impulsores de paletas cruzadas inoxidables (longitud de la paleta: 10 cm) se puso en un baño de agua a temperatura constante. En este matraz separable se colocaron 48,00 g de poli(alcohol vinílico) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., grado medio de

polimerización: alrededor de 500) y 1.600,00 g de agua destilada y la mezcla se agitó a 200 rpm. El poli(alcohol vinílico) se convierte en un estabilizante de la dispersión durante la polimerización. Se insertaron adicionalmente en este matraz separable un tubo de refrigeración y un tubo de introducción de nitrógeno, y se continuó la agitación mientras fluía agua de refrigeración y nitrógeno gaseoso a una temperatura del baño de agua a temperatura constante de 55ºC para disolver el poli(alcohol vinílico).

Separadamente, se colocó divinilbenceno (37,50 g, 55% de pureza, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (peso del divinilbenceno, 20,63 g) en un vaso de precipitados, que contenía estireno (52,8 g, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), p-acetoxiestireno (3,52 g, Aldrich). A continuación, se añadió peróxido de benzoilo (1,76 g, NYPER BW fabricado por NOF Corporation, que contiene 25% de agua) a este vaso de precipitados y se dejó disolver. Se añadieron adicionalmente a este vaso de precipitados alcohol 2-etilhexilico (73,90 g, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e isooctano (31,70 g, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y los contenidos de este vaso de precipitados se colocaron en el anteriormente mencionado matraz separable, después de lo cual se elevó a 80ºC la temperatura del agua en el baño de agua a temperatura constante durante alrededor de 30 min mientras se mantenía la velocidad de rotación de las paletas del matraz separable a 360 rpm. La mezcla se agitó como estaba durante 5 h y se drenó agua en el baño de agua a temperatura constante para detener la polimerización.

Lavado

Los contenidos del anteriormente mencionado matraz separable se sacaron sobre un papel de filtro (TOYO No. 2) en un embudo Buchner (diámetro: 15 cm) y se filtraron por succión para dar un producto del tipo de granulado sobre el papel de filtro. A continuación, se detuvo la succión, se vertió agua caliente sobre el producto, y la mezcla se agitó suavemente con una espátula para lavar el producto, que se succionó de nuevo para retirar el agua. Este tratamiento pretende retirar poli(alcohol vinílico), y se usaron 2 l de agua caliente. A continuación, se detuvo la succión y el producto se lavó con 1 l de agua destilada a temperatura ambiente para rebajar su temperatura. El agua destilada se retiró por succión. A continuación, se detuvo la succión y el producto se lavó con 2 l de acetona, y la acetona se retiró por succión. El lavado con acetona pretende retirar el alcohol 2-etilhexílico y similares y la substitución por disolvente de acetona. El copolímero después del lavado se transfirió a un vaso de precipitados de 3 l y se añadió acetona adicionalmente para permitir la dispersión hasta un total de alrededor de 2,2 l.

Dispersión ultrasónica

Este vaso de precipitados se colocó en un homogeneizador ultrasónico (US-600T, fabricado por Nihon Seiki Mfg., Ltd.) y se sometió a dispersión ultrasónica a 400 μA durante 10 min. A continuación, se repitió el lavado anteriormente mencionado usando un embudo Buchner con un papel de filtro (TOYO No. 2). Se realizó el lavado usando agua destilada (1 l), agua caliente (2 l), agua destilada (1 l) y acetona (1 l) en este orden.

Clasificación

El producto después de lavar se transfirió a un vaso de precipitados de 5 l, se añadió adicionalmente acetona para permitir la dispersión hasta una cantidad total de alrededor de 1 l. Este vaso de precipitados se mantuvo inmóvil para permitir la precipitación del producto, y después de dejarlo hasta que el precipitado no se alteraba inclinando el vaso de precipitados, se desechó la acetona sobrenadante. Se añadió acetona a este vaso de precipitados hasta la cantidad total de 1 l, y se repitió la operación de mantenerlo inmóvil y desechar acetona. El reposo inicial requirió alrededor de 1 h pero el tiempo se volvió gradualmente más corto y el tiempo de reposo para la última repetición (12ª repetición) fue 30 min.

Secado

Los contenidos del anteriormente mencionado vaso de precipitados se retiraron sobre un papel de filtro (TOYO No. 2) en un embudo Buchner (diámetro: 15 cm) y se filtraron por succión para dar un producto del tipo de granulado sobre el papel de filtro. Este producto se sometió a un secado preliminar (60ºC, 15 h), y a continuación a un secado a vacío (1 kPa, 80ºC, 3 h) para dar un granulado hecho de un copolímero de estireno-acetoxiestireno-divinilbenceno transparente y seco.

Hidrólisis

Se colocaron gránulos (140 g) del anteriormente mencionado copolímero de estireno-acetoestireno-divinilbenceno y tetrahidrofurano (933 g, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en un matraz separable de 2 l para permitir la dispersión. Se insertó un impulsor de paletas del tipo T hecho de Teflón (nombre comercial) en este matraz separable, y se colocó el matraz separable en un baño de agua de temperatura constante, y la mezcla se agitó a 200 rpm. Se insertó adicionalmente un tubo de refrigeración en este matraz separable, y se continuó la agitación mientras fluía agua de refrigeración y se mantenía la temperatura del baño de agua de temperatura constante de 50ºC. A continuación se añadió hidrazina monohidrato (209,9 g, fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 h para permitir la reacción.

Lavado

Los contenidos del anteriormente mencionado matraz separable se sacaron sobre un papel de filtro (TOYO No. 2) en un embudo Buchner (diámetro: 15 cm) y se filtraron por succión para dar un producto del tipo de granulado sobre el papel de filtro. Separadamente, se colocaron y se mezclaron en un vaso de precipitados agua destilada (400 ml), ácido clorhídrico (80 ml, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y tetrahidrofurano (1.440 ml). Se detuvo la anteriormente mencionada succión del embudo Buchner, se vertieron los contenidos del vaso de precipitados sobre el producto del tipo de granulado, y la mezcla se agitó suavemente con una espátula para lavar el producto, que fue de nuevo seguida de succión para retirar el líquido. Este tratamiento pretende retirar la hidrazina y la etapa se repitió hasta que el pH del líquido que se va a retirar llegó a 1 (lavado con alrededor de 1,7 l). La succión se detuvo y se repitió el lavado con agua destilada y la retirada de la disolución de lavado por succión hasta que la disolución de lavado se volvió neutra (lavado con alrededor de 5 l). Adicionalmente, se realizaron tratamientos similares usando acetona (2 l) en lugar de agua destilada.

Clasificación

El producto después de lavar se transfirió a un vaso de precipitados de 5 l, se añadió adicionalmente acetona para permitir la dispersión hasta una cantidad total de alrededor de 2 l. Este vaso de precipitados se mantuvo inmóvil para permitir la precipitación del producto del tipo de granulado, y después de dejarlo hasta que el precipitado no se alteraba inclinando del vaso de precipitados, se desechó la acetona sobrenadante. Se añadió acetona a este vaso de precipitados de nuevo hasta la cantidad total de 2 l, y se repitió la operación de mantenerlo inmóvil y desechar acetona (3 veces). En el tratamiento final, la acetona que contiene el producto del tipo de granulado suspendido en ella se pasó a través de una malla de nailon (malla 90) y se recuperó la suspensión que pasó a través de la malla.

Secado

La suspensión anteriormente mencionada se vertió sobre un papel de filtro (TOYO No. 2) en un embudo Buchner (diámetro: 15 cm) y se filtró por succión para dar un producto del tipo de granulado sobre el papel de filtro. Este producto se sometió a un secado preliminar (60ºC, 15 h), y a continuación a un secado a vacío (1 kPa, 80ºC, 60 h) para dar un granulado de resina porosa hecho de un copolímero de estireno-acetoxiestireno-divinilbenceno transparente y seco.

Análisis

El granulado de resina porosa obtenido se midió con un Analizador de Tamaño de Partícula de Difracción de Laser (LA-920 fabricado por HORIBA, Ltd.) y, como resultado, se obtuvo un tamaño medio de partícula de 68 μm (CV25%).

El granulado antes y después del tratamiento de hidrólisis se observó con un microscopio FT-IR (Magna760/Nic-Plan, fabricado por Therma Nicolet). Por comparación de la intensidad de pico a 1.767 cm^{-1} basado en el grupo acetoxi (C=O) y la intensidad de pico a 1.602 cm^{-1} basado en el anillo de benceno (C=C), se obtuvo un grado de hidrólisis del 95%.

El granulado de resina porosa obtenido se sometió a valoración de neutralización por medio de las etapas anteriormente mencionadas, se obtuvo una cantidad de grupo hidroxilo de 160 μm/mol.

El granulado de resina porosa obtenido se observó con un SEM (aumento de 5.000-50.000) y se encontró que era un granulado poroso que tiene un tamaño de poro y distribución casi uniforme.

Se usó el granulado de resina porosa obtenido para su medida con un método BET por medio de las etapas anteriormente mencionadas, y se encontró que la superficie especifica era 134 m^2/g.

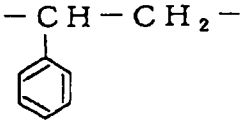
Se usó el granulado de resina porosa obtenido para su medida por porosimetría de mercurio por medio de las etapas anteriormente mencionadas, y se encontró que el tamaño medio de poro era 34 nm.

El granulado de resina porosa de la presente invención se puede aplicar para una resina de intercambio iónico, un adsorbente y similares y se puede usar también como soporte en síntesis químicas.

REIVINDICACIONES

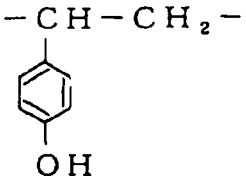
1. Un granulado de resina porosa que comprende un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno, que comprende un grupo hidroxilo en una cantidad de 10-1.000 μmol/g,

- en el que el copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno tiene la siguiente unidad estructural (A):



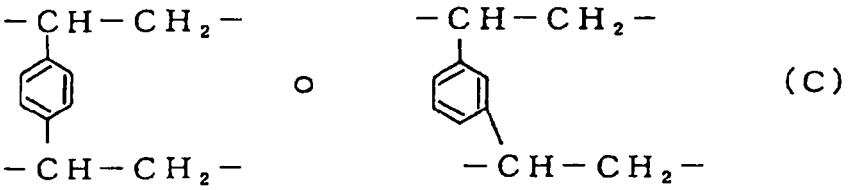
(A)

la siguiente unidad estructural (B):



(B)

y la siguiente unidad estructural (C):



(C)

- en donde la cantidad de unidad estructural (A) con relación a la cantidad total de las unidades estructurales (A)-(C) es 60-95% en peso; y

- en donde la cantidad de la unidad estructural (B) con relación a la cantidad total de unidades estructurales (A)-(C) es 1-8% en peso.

2. El granulado de resina porosa de la reivindicación 1, que tiene una superficie específica de 0,1-500 m^2/g tal como se mide por un método BET.

3. El granulado de resina porosa de la reivindicación 1, que tiene un tamaño medio de poro de 0,1-200 nm medido por porosimetría de mercurio.

4. El granulado de resina porosa de la reivindicación 1, que se usa como soporte sintético de un nucleótido o uno de sus derivados.

5. Un método para producir un granulado de resina porosa, que comprende copolimerizar en suspensión un monómero de estireno, un monómero de aciloxiestireno y un monómero de divinilbenceno usando un disolvente orgánico y agua para dar un copolímero de estireno-aciloxiestireno-divinilbenceno, e

hidrolizar el copolímero obtenido para convertir el copolímero de estireno-aciloxiestireno-divinilbenceno en un copolímero de estireno-hidroxiestireno-divinilbenceno,

en el que, en la copolimerización en suspensión, la cantidad del monómero de aciloxiestireno a la cantidad total del monómero de estireno, monómero de aciloxiestireno y monómero de divinilbenceno es 1-8% en peso, y en la copolimerización en suspensión, el disolvente orgánico comprende hidrocarburo y alcohol.

6. El método de producción de la reivindicación 5, en el que el monómero de estireno comprende estireno, el monómero de aciloxiestireno comprende p-acetoxiestireno, el monómero de divinilbenceno comprende divinilbenceno y

en la copolimerización en suspensión, la cantidad de estireno a la cantidad total de estireno, p-acetoxiestireno y divinilbenceno es 60-95% en peso.

7. El método de producción de la reivindicación 5, en el que, en la copolimerización en suspensión, el peso del disolvente orgánico es de 0,5 a 2,0 veces el peso total de los monómeros.

8. El método de producción de la reivindicación 5, en el que dicho hidrocarburo es un hidrocarburo alifático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, y dicho alcohol es un alcohol alifático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono.