



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0011217
(43) 공개일자 2019년02월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08G 65/34 (2006.01) B01D 15/36 (2006.01)
C08G 65/40 (2006.01) C08G 65/46 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08G 65/34 (2013.01)
B01D 15/36 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-0085472
- (22) 출원일자 2018년07월23일
심사청구일자 없음
- (30) 우선권주장
JP-P-2017-142468 2017년07월24일 일본(JP)

- (71) 출원인
신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤
일본 도쿄도 지요다꾸 오페마치 2쥬메 6방 1고
- (72) 발명자
노나카 시오리
일본 니이가타켄 조에쓰시 구비키쿠 니시후쿠시마 28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 신기능 재료기술연구소 내
스카 유키
일본 니이가타켄 조에쓰시 구비키쿠 니시후쿠시마 28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 신기능 재료기술연구소 내
하라다 유지
일본 니이가타켄 조에쓰시 구비키쿠 니시후쿠시마 28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 신기능 재료기술연구소 내
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

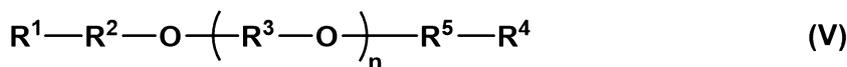
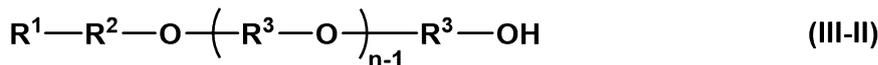
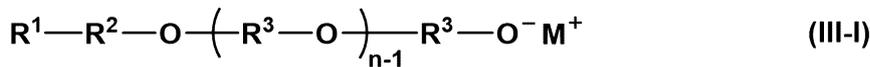
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법 및 정제 방법**

(57) 요약

[과제] 간편하게, 불순물 함량이 적은 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[해결 수단] 하기 식(III-I) 또는 (III-II)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 화합물을 포함하는 반응액을 얻는 공정, 및 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



(52) CPC특허분류

C08G 65/4031 (2013.01)

C08G 65/46 (2013.01)

명세서

청구범위

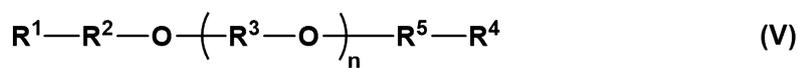
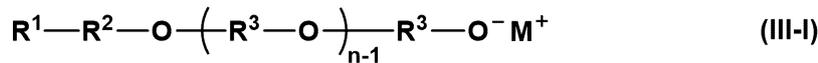
청구항 1

하기 공정(3) 및 (4)

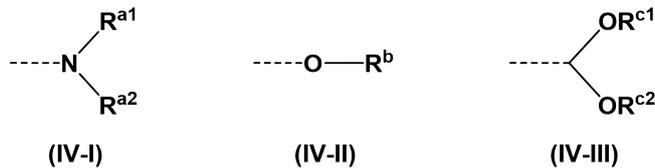
(3) 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 및

(4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[식 중, R¹ 및 R⁴는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기, 아자이도기, 사이아노기, 하기 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 하기 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기, 또는 하기 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이다. R²는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기, 옥시알킬렌기 또는 폴리옥시알킬렌기이다. R³은 탄소수 2~8의 2가 탄화수소기이다. n은 1~450의 정수이다. R⁵는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기이다. M은 알칼리 금속이다. X는 탈리기이다.



(식 중, R^{a1} 및 R^{a2}는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이지만, 적어도 한쪽은 아미노기의 보호기이다. 또한, R^{a1} 및 R^{a2}가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. R^b는 하이드록시기의 보호기이다. R^{c1} 및 R^{c2}는, 각각 독립적으로, 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이며, 해당 탄화수소기는 산소 원자를 포함하고 있어도 된다. 또한, R^{c1} 및 R^{c2}가, 서로 결합하여 환상 아세탈기를 형성하고 있어도 된다. 파선은 결합선이다.)]

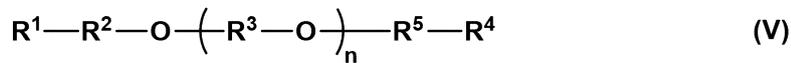
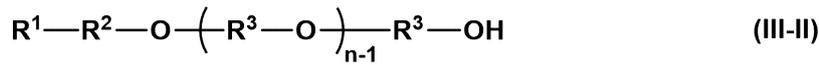
청구항 2

하기 공정(3') 및 (4)

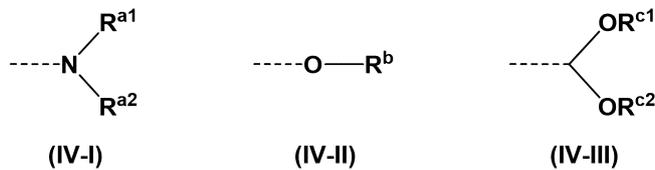
(3') 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을, 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 및

(4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[식 중, R^1 및 R^4 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기, 아자이도기, 사이아노기, 하기 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 하기 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기, 또는 하기 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이다. R^2 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기, 옥시알킬렌기 또는 폴리옥시알킬렌기이다. R^3 은 탄소수 2~8의 2가 탄화수소기이다. n 은 1~450의 정수이다. R^5 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기이다. X 는 탈리기이다.



(식 중, R^{a1} 및 R^{a2} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이지만, 적어도 한쪽은 아미노기의 보호기이다. 또한, R^{a1} 및 R^{a2} 가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. R^b 는 하이드록시기의 보호기이다. R^{c1} 및 R^{c2} 는, 각각 독립적으로, 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이며, 해당 탄화수소기는 산소 원자를 포함하고 있어도 된다. 또한, R^{c1} 및 R^{c2} 가, 서로 결합하여 환상 아세탈기를 형성하고 있어도 된다. 파선은 결합선이다.)]

청구항 3

하기 공정(1), (2-1), (3) 및 (4)

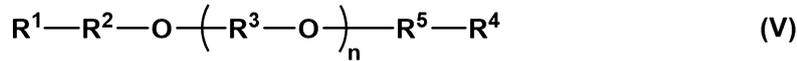
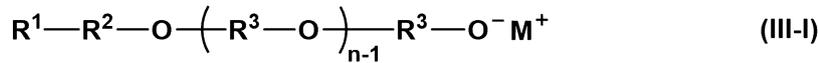
(1) 하기 식(I)로 표시되는 화합물을, M , M^+H^- , $R_x^-M^+$, $[R_y]^-M^+$ 및 $R_zO^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물(식 중, M 은 알칼리 금속이고, R_x 는 탄소수 1~20의 알킬기 또는 탄소수 7~20의 아르알킬기이며, R_y 는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 화합물이고, R_z 는 탄소수 1~6의 알킬기이다.)과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

(2-1) 식(II)로 표시되는 화합물을, 중합 용매 중에서, 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

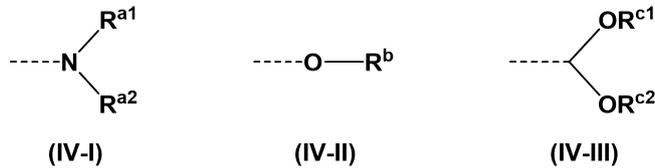
(3) 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자체와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정; 및

(4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[식 중, R^1 및 R^4 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기, 아자이도기, 사이아노기, 하기 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 하기 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기, 또는 하기 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이다. R^2 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기, 옥시알킬렌기 또는 폴리옥시알킬렌기이다. R^3 은 탄소수 2~8의 2가 탄화수소기이다. n 은 1~450의 정수이다. R^5 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기이다. M 은 알칼리 금속이다. X 는 탈리기이다.



(식 중, R^{a1} 및 R^{a2} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이지만, 적어도 한쪽은 아미노기의 보호기이다. 또한, R^{a1} 및 R^{a2} 가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. R^b 는 하이드록시기의 보호기이다. R^{c1} 및 R^{c2} 는, 각각 독립적으로, 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이며, 해당 탄화수소기는 산소 원자를 포함하고 있어도 된다. 또한, R^{c1} 및 R^{c2} 가, 서로 결합하여 환상 아세탈기를 형성하고 있어도 된다. 파선은 결합선이다.)]

청구항 4

하기 공정(1), (2-1), (2-2), (3') 및 (4)

(1) 하기 식(I)로 표시되는 화합물을, M , M^+H^- , $R_x^-M^+$, $[R_y]^-M^+$ 및 $R_zO^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물(식 중, M 은 알칼리 금속이고, R_x 는 탄소수 1~20의 알킬기 또는 탄소수 7~20의 아르알킬기이며, R_y 는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 화합물이고, R_z 는 탄소수 1~6의 알킬기이다.)과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

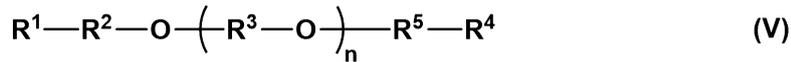
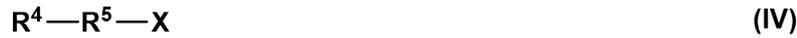
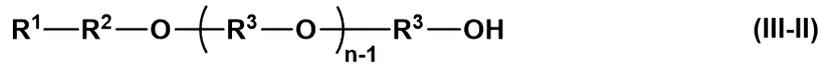
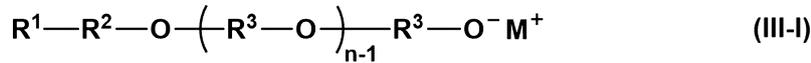
(2-1) 식(II)로 표시되는 화합물을, 중합 용매 중에서, 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

(2-2) 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 산성 화합물과 반응시켜, 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을 얻는 공정,

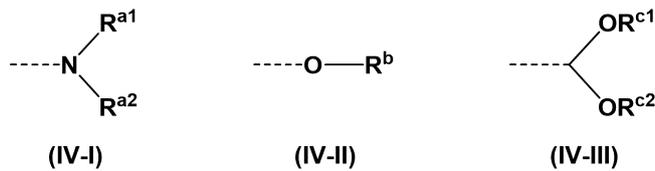
(3') 식(III-II)로 표시되는 화합물을, 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 및

(4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[식 중, R^1 및 R^4 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기, 아자이도기, 사이아노기, 하기 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 하기 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기, 또는 하기 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이다. R^2 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기, 옥시알킬렌기 또는 폴리옥시알킬렌기이다. R^3 은 탄소수 2~8의 2가 탄화수소기이다. n 은 1~450의 정수이다. R^5 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기이다. M 은 알칼리 금속이다. X 는 탈리기이다.



(식 중, R^{a1} 및 R^{a2} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이지만, 적어도 한쪽은 아미노기의 보호기이다. 또한, R^{a1} 및 R^{a2} 가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. R^b 는 하이드록시기의 보호기이다. R^{c1} 및 R^{c2} 는, 각각 독립적으로, 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이며, 해당 탄화수소기는 산소 원자를 포함하고 있어도 된다. 또한, R^{c1} 및 R^{c2} 가, 서로 결합하여 환상 아세탈기를 형성하고 있어도 된다. 파선은 결합선이다.)

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^4 중 어느 한쪽 또는 양쪽이, 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기 또는 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이며, 상기 보호기가 산성 조건하에서 탈보호하는 것인, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

청구항 6

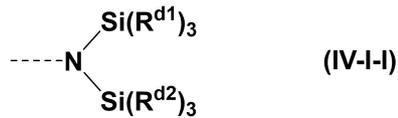
제 5 항에 있어서,

R^1 및 R^4 중 어느 한쪽 또는 양쪽이, 식(IV-I)로 표시되는 기인 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 식(IV-I)로 표시되는 기가, 하기 식(IV-I-I)로 표시되는 기인 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



(식 중, R^{d1} 및 R^{d2}는, 각각 독립적으로, 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이다. 또한, R^{d1} 및 R^{d2}가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 규소 원자와 해당 규소 원자 사이의 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. 파선은 결합선이다.)

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

공정(3) 또는 (3')와 (4) 사이에, 보호기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를, 물 또는 알코올 용매 중, 산과 반응시켜 탈보호하는 공정을 포함하는, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

공정(4)에 있어서, 양이온 교환 수지 및 음이온 교환 수지를 이용하여, 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 탈보호와 동시에, 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 양이온 교환 수지가, 스타이렌계 H형 강산성 양이온 교환 수지이며, 상기 음이온 교환 수지가, 스타이렌계 0A형 강염기성 음이온 교환 수지인 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 양이온 교환 수지가, 겔형 또는 가교도가 10 이상인 포러스형의 스타이렌계 H형 강산성 양이온 교환 수지인 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

청구항 12

폴리알킬렌 글라이콜 유도체 및 수용성 불순물을 포함하는 혼합물로부터, 양이온 교환 수지 및 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 흡착시켜 제거하는, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 정제 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 폴리알킬렌 글라이콜 유도체가, 말단에 아미노기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체인 정제 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법 및 정제 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 근년, 약물 전달 시스템(Drug Delivery System; DDS)의 분야에 있어서, 친수성 세그먼트와 소수성 세그먼트로부

터 형성되는 블록 공중합체를 이용하여, 고분자 마이셀에 약물을 봉입하는 방법이 제안되어 있다(특허문헌 1~3). 이 방법을 이용함으로써, 고분자 마이셀이 약제의 캐리어로서 기능하여, 생체 내에서의 약제의 제방화(除放化)나 병변 부위로의 집중적 투여를 포함하는 다양한 효과가 얻어진다.

[0003] 친수성 세그먼트로서는, 폴리알킬렌 글라이콜 골격을 이용한 예가 제안되어 있다(특허문헌 1~3). 폴리알킬렌 글라이콜 골격을 갖는 화합물은, 생체 내에서의 독성이 낮은 데다가, 신장에서의 배설을 지연시키는 것이 가능하다. 그 결과, 폴리알킬렌 글라이콜 골격을 갖지 않는 화합물과 비교하여, 혈중에서의 체류 시간을 연장시킬 수 있다. 그 때문에, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체로 약제를 마이셀화하여 사용하는 경우, 그 투여량이나 투여 횟수를 저감할 수 있다.

[0004] 폴리알킬렌 글라이콜 유도체 중, 말단에 아미노기를 갖는 화합물은, α -아미노산-N-카복시 무수물과의 개환 중합 반응에 의해 폴리알킬렌 글라이콜 골격과 아미노산 골격으로 구성되는 블록 공중합체로 유도하는 것이 가능하다. 그리고, 얻어진 블록 공중합체를 이용하여 고분자 마이셀 내에 약제를 봉입하는 예가 제안되어 있다(특허문헌 1~3).

[0005] 이와 같은 말단에 아미노기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 합성 방법으로서는 다수의 보고예가 있지만, 예를 들어, 특허문헌 4 및 5에서는, 1가 알코올의 금속염을 중합 개시제로 이용하여 알킬렌 옥사이드의 중합을 행한 후, 중합 말단을 하이드록시기, 그 다음에 2-시아노에톡시기로 변환하고, 시아노기의 수소 환원을 거쳐 최종적으로 아미노기 함유 치환기(3-아미노-1-프로폭시기)로 유도하는 방법이 보고되어 있다.

[0006] 또한, 1가 알코올의 금속염을 중합 개시제로 이용하여 알킬렌 옥사이드의 중합을 행한 후, 산 불안정기로 보호한 아미노기를 도입하고, 계속되는 산성 조건에서의 탈보호에 의해 말단에 프리한 아미노기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 방법도 보고되어 있다(특허문헌 6).

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 일본 특허 제2690276호 공보
- (특허문헌 0002) 일본 특허 제2777530호 공보
- (특허문헌 0003) 일본 특허공개 평11-335267호 공보
- (특허문헌 0004) 일본 특허 제3050228호 공보
- (특허문헌 0005) 일본 특허 제3562000호 공보
- (특허문헌 0006) 일본 특허공개 2016-108529호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 폴리알킬렌 글라이콜 유도체는 친수성이 높기 때문에, 분액 정제 등, 수세가 곤란하다. 그 때문에, 제조 과정에서 반응 시약으로서 이용한 염기성 화합물이나 반응에 의해 부생한 염 등의 수용성 불순물이 존재하는 경우는, 그 제거가 문제가 된다.

[0009] 특허문헌 4 및 5에서는, 무기 염기 존재하에서 2-시아노에톡시기로의 변환 반응을 행하고 있고, 알칼리 흡착제를 이용하여 염기를 제거하고 있다. 알칼리 흡착체에 의한 염기 제거는 용이하기는 하지만, 말단 작용기의 구조에 따라서는 폴리머 자신도 흡착체에 흡착되어 수율이 저하하는 경우가 있다. 또한, 특허문헌 4 및 5에서는, 최종 생성물인 아미노기 함유 폴리머의 양이온 교환 수치 정제도 행하고 있고, 그 결과, 공정수의 증가를 피할 수 없다.

[0010] 특허문헌 6에서는, 폴리알킬렌 옥사이드를 구전자제(求電子劑)와 반응시킨 후, 미정제인 채로 염산으로 산 불안정기를 탈보호하고 나서, 양이온 교환 수지를 이용하여 정제하고 있다. 그러나, 정제 시, 한번 폴리머를 양이온 교환 수지에 흡착시키고, 불순물을 씻어 흘리고 나서 폴리머를 용리시킬 필요가 있기 때문에, 이 방법에서도 공정수 증가를 피할 수 없다. 또한, 폴리머 용리 조건에 따라서는, 한 번 흡착시킨 금속 등의 불순물이 재용리

될 우려가 있다.

[0011] 본 발명은, 상기 종래 기술에 있어서의 제 문제를 해결하기 위해서 이루어진것으로, 간편하게, 불순물 함량이 적은 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은, 상기 목적을 달성하기 위해서 예의 검토를 거듭한 결과, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체와 수용성 불순물을 포함하는 혼합물 중의 수용성 불순물만을 이온 교환 수지에 흡착시키는 것에 의해, 용이하게 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 단리할 수 있음을 발견했다. 더욱이, 보호기로서 산 불안정기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 이용했을 경우, 정제와 동시에 탈보호도 행할 수 있음을 발견하여, 본 발명을 완성시켰다.

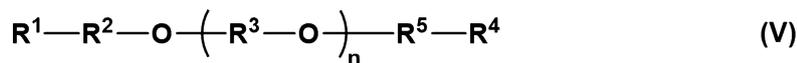
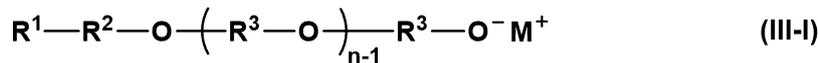
[0013] 즉, 본 발명은, 하기 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법 및 정제 방법을 제공한다.

[0014] 1. 하기 공정(3) 및 (4)

[0015] (3) 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 및

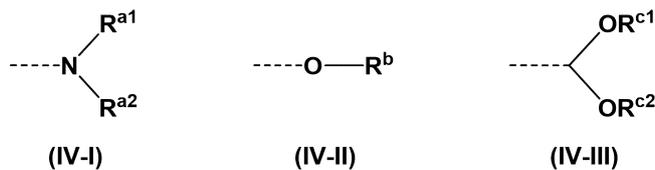
[0016] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

[0017] 을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[0018]

[0019] [식 중, R¹ 및 R⁴는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기, 아자이도기, 사이아노기, 하기 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 하기 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기, 또는 하기 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이다. R²는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기, 옥시알킬렌기 또는 폴리옥시알킬렌기이다. R³은 탄소수 2~8의 2가 탄화수소기이다. n은 1~450의 정수이다. R⁵는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기이다. M은 알칼리 금속이다. X는 탈리기이다.



[0020]

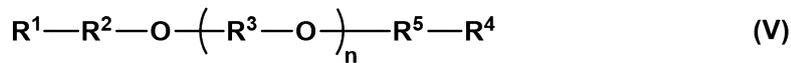
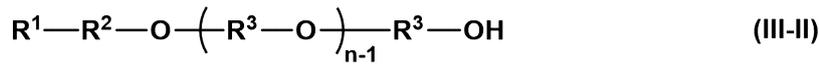
[0021] (식 중, R^{a1} 및 R^{a2}는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이지만, 적어도 한쪽은 아미노기의 보호기이다. 또한, R^{a1} 및 R^{a2}가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. R^b는 하이드록시기의 보호기이다. R^{c1} 및 R^{c2}는, 각각 독립적으로, 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이며, 해당 탄화수소기는 산소 원자를 포함하고 있어도 된다. 또한, R^{c1} 및 R^{c2}가, 서로 결합하여 환상 아세탈기를 형성하고 있어도 된다. 파선은 결합선이다.)]

[0022] 2. 하기 공정(3') 및 (4)

[0023] (3') 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을, 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 및

[0024] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

[0025] 을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[0026]

[0027] (식 중, $R^1 \sim R^5$, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0028] 3. 하기 공정(1), (2-1), (3) 및 (4)

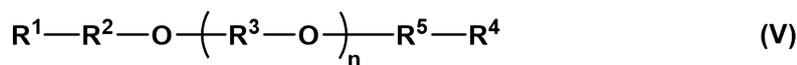
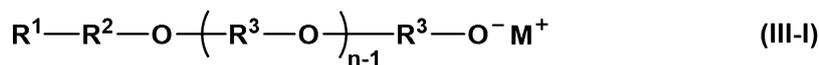
[0029] (1) 하기 식(I)로 표시되는 화합물을, M , M^+H^- , $R_x^-M^+$, $[R_y]^-M^+$ 및 $R_2O^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물(식 중, M은 알칼리 금속이고, R_x 는 탄소수 1~20의 알킬기 또는 탄소수 7~20의 아르알킬기이며, R_y 는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 화합물이고, R_2 는 탄소수 1~6의 알킬기이다.)과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

[0030] (2-1) 식(II)로 표시되는 화합물을, 중합 용매 중에서, 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

[0031] (3) 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정; 및

[0032] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

[0033] 을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[0034]

[0035] (식 중, $R^1 \sim R^5$, M, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0036] 4. 하기 공정(1), (2-1), (2-2), (3') 및 (4)

[0037] (1) 하기 식(I)로 표시되는 화합물을, M , M^+H^- , $R_x^-M^+$, $[R_y]^-M^+$ 및 $R_2O^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물(식 중, M은 알칼리 금속이고, R_x 는 탄소수 1~20의 알킬기 또는 탄소수 7~20의 아르알킬기이며, R_y 는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 화합물이고, R_2 는 탄소수 1~6의 알킬기이다.)과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

[0038] (2-1) 식(II)로 표시되는 화합물을, 중합 용매 중에서, 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

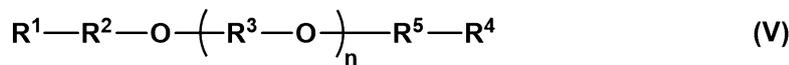
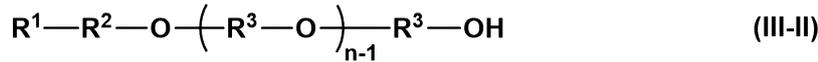
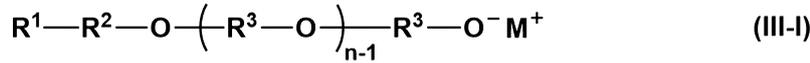
[0039] (2-2) 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 산성 화합물과 반응시켜, 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을 얻는 공정,

[0040] (3') 식(III-II)로 표시되는 화합물을, 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜,

하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 및

[0041] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정

[0042] 을 포함하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



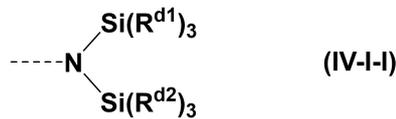
[0043]

[0044] (식 중, $R^1 \sim R^5$, M, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0045] 5. R^1 및 R^4 중 어느 한쪽 또는 양쪽이, 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기, 식(IV-II)로 표시되는 보호기를 갖는 하이드록시기 또는 식(IV-III)으로 표시되는 아세탈기이며, 상기 보호기가 산성 조건하에서 탈보호하는 것인, 1~4 중 어느 하나의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

[0046] 6. R^1 및 R^4 중 어느 한쪽 또는 양쪽이, 식(IV-I)로 표시되는 기인 5의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

[0047] 7. 상기 식(IV-I)로 표시되는 기가, 하기 식(IV-I-I)로 표시되는 기인 6의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.



[0048]

[0049] (식 중, R^{d1} 및 R^{d2} 는, 각각 독립적으로, 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이다. 또한, R^{d1} 및 R^{d2} 가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 규소 원자와 해당 규소 원자 사이의 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. 파선은 결합선이다.)

[0050] 8. 공정(3) 또는 (3')와 (4) 사이에, 보호기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를, 물 또는 알코올 용매 중, 산과 반응시켜 탈보호하는 공정을 포함하는, 1~7 중 어느 하나의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

[0051] 9. 공정(4)에 있어서, 양이온 교환 수지 및 음이온 교환 수지를 이용하여, 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 탈보호와 동시에, 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는, 1~7 중 어느 하나의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

[0052] 10. 상기 양이온 교환 수지가, 스타이렌계 H형 강산성 양이온 교환 수지이며, 상기 음이온 교환 수지가, 스타이렌계 OH형 강염기성 음이온 교환 수지인 1~9 중 어느 하나의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

[0053] 11. 상기 양이온 교환 수지가, 겔형 또는 가교도가 10 이상인 포러스형의 스타이렌계 H형 강산성 양이온 교환 수지인 1~10 중 어느 하나의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법.

[0054] 12. 폴리알킬렌 글라이콜 유도체 및 수용성 불순물을 포함하는 혼합물로부터, 양이온 교환 수지 및 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 흡착시켜 제거하는, 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 정제 방법.

[0055] 13. 상기 폴리알킬렌 글라이콜 유도체가, 말단에 아미노기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체인 12의 정제 방

법.

발명의 효과

[0056] 본 발명의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법에 의하면, 폴리알킬렌 글라이콜이나 폴리알킬렌 글라이코사이드의 0-알킬화 반응 후의 정제가 용이해지기 때문에, 여러 가지 말단 수식기를 갖는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조에 유용하다. 또한, 말단 수식기가 보호기로서 산 불안정기를 포함하는 경우, 그 탈보호도 이온 교환 수지로 행할 수 있기 때문에, 지금까지의 말단 정지 반응, 정제, 탈보호, 정제라고 하는 공정에 비해 간결하게 된다.

[0057] 본 발명의 방법에 의해 얻어진 폴리알킬렌 글라이콜 유도체는, DDS의 분야에 있어서 유용한 폴리알킬렌 글라이콜 수식화제나 블록 코폴리머 합성에 있어서의 개시제로서 유용하다.

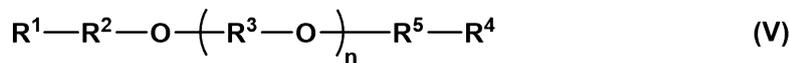
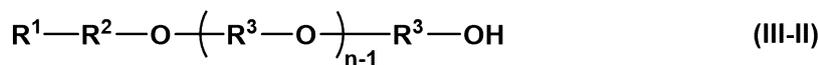
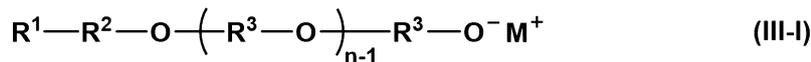
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 본 발명의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 제조 방법은, 하기 공정(3) 또는 (3'), 및 (4)를 포함하는 것이다. 한편, 각 공정의 상세에 대해서는 후술한다.

[0059] (3) 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자체와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정, 또는

[0060] (3') 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을, 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자체와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정; 및

[0061] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정.

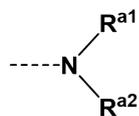


[0062]

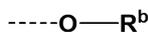
[0063] 식 중, R¹ 및 R⁴는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기, 아자이도기, 사이아노기, 보호기를 갖는 아미노기, 보호기를 갖는 하이드록시기, 또는 아세탈기이다.

[0064] 상기 1가 탄화수소기로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, n-부틸기, n-펜틸기, n-헥실기, n-헵틸기, n-옥틸기, n-노닐기, n-데실기, n-운데실기, n-도데실기, n-트라이데실기, n-테트라데실기, n-펜타데실기, n-헥사데실기, n-헵타데실기, n-옥타데실기, n-노나데실기, n-에이코실기, 아이소프로필기, 아이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 아이소펜틸기, 네오펜틸기, 1-에틸프로필기, 아이소헥실기, 1,1-다이메틸부틸기, 2,2-다이메틸부틸기, 3,3-다이메틸부틸기, 2-에틸부틸기, 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 사이클로옥틸기, 사이클로노닐기, 사이클로데실기, 사이클로운데실기, 사이클로도데실기, 사이클로트라이데실기 및 사이클로에이코실기 등의 직쇄상, 분기상 또는 환상의 알킬기, 페닐기, o-톨릴기, m-톨릴기, p-톨릴기, 2,3-자일릴기, 2,4-자일릴기, 2,5-자일릴기, 2,6-자일릴기, 3,4-자일릴기, 3,5-자일릴기, 메시틸기 등의 아릴기, 바이닐기, 알릴기 등의 직쇄상, 분기상 또는 환상의 알켄일기 등을 들 수 있다.

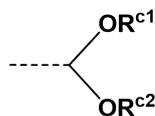
[0065] 상기 보호기를 갖는 아미노기, 보호기를 갖는 하이드록시기 및 아세탈기는, 각각, 하기 식(IV-I), (IV-II) 및 (IV-III)으로 표시되는 것이다.



(IV-I)



(IV-II)



(IV-III)

[0066]

[0067] 식(IV-I) 중, R^{a1} 및 R^{a2} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이지만, 적어도 한쪽은 아미노기의 보호기이다. 또한, R^{a1} 및 R^{a2} 가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 질소 원자와 함께 환을 형성해도 된다. 파선은 결합손이다.

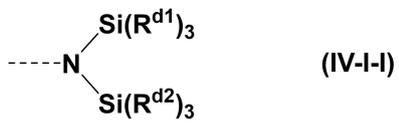
[0068] 상기 아미노기의 보호기로서는, $-Si(R^d)_3$ 으로 표시되는 실릴계 보호기, $-OCOR^e$ 로 표시되는 카보네이트계 보호기, 환상 보호기, 벤질기, p-메톡시벤질기, p-톨루엔설폰일기, 2-나이트로벤젠설폰일기, (2-트라이메틸실릴)에테인설폰일기, 알릴기, 피발로일기, 메톡시메틸기, 다이(4-메톡시페닐)메틸기, 5-다이벤조수베릴기, 트라이닐메틸기, (4-메톡시페닐)다이페닐메틸기, 9-페닐플루오렌일기, [2-(트라이 메틸실릴)에톡시]메틸기, N-3-아세톡시프로필기 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0069] 식 $-Si(R^d)_3$ 에 있어서, R^d 는, 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이다. R^d 로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 아이소프로필기, n-뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 사이클로프로필기, 사이클로뷰틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0070] 식 $-OCOR^e$ 에 있어서, R^e 는, 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기이며, 할로젠 원자, 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, 규소 원자, 인 원자 또는 붕소 원자를 포함하고 있어도 된다. $-OCOR^e$ 로 표시되는 카보네이트계 보호기로서는, 메틸옥시카보닐기, 에틸옥시카보닐기, 아이소뷰틸옥시카보닐기, tert-뷰틸옥시카보닐기, tert-아밀옥시카보닐기, 2,2,2-트라이클로로에틸옥시카보닐기, 2-트라이메틸실릴에틸옥시카보닐기, 페닐에틸옥시카보닐기, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸옥시카보닐기, 1,1-다이메틸-2-할로에틸옥시카보닐기, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에틸옥시카보닐기, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸옥시카보닐기, 1-메틸-1-(4-바이페닐)에틸옥시카보닐기, 1-(3,5-다이-tert-뷰틸페닐)-1-메틸에틸옥시카보닐기, 2-(2'-피리딜)에틸옥시카보닐기, 2-(4'-피리딜)에틸옥시카보닐기, 2-(N, N-다이사이클로헥실카복시아마이드)에틸옥시카보닐기, 1-아다만틸옥시카보닐기, 바이닐옥시카보닐기, 알릴옥시카보닐기, 1-아이소프로필알릴옥시카보닐기, 신남일옥시카보닐기, 4-나이트로신남일옥시카보닐기, 8-퀴놀릴옥시카보닐기, N-하이드록시피페리딘일옥시카보닐기, 알킬다이싸이오카보닐기, 벤질옥시카보닐기, p-메톡시벤질옥시카보닐기, p-나이트로벤질옥시카보닐기, p-브로모벤질옥시카보닐기, p-클로로벤질옥시카보닐기, 2,4-다이클로로벤질옥시카보닐기, 4-메틸설피닐벤질옥시카보닐기, 9-안트릴메틸옥시카보닐기, 다이페닐메틸옥시카보닐기, 9-플루오렌일메틸옥시카보닐기, 9-(2,7-다이브로모)플루오렌일메틸옥시카보닐기, 2,7-다이-tert-뷰틸-[9-(10,10-다이옥소싸이옥틸)]메틸옥시카보닐기, 4-메톡시페나실옥시카보닐기, 2-메틸싸이오에틸옥시카보닐기, 2-메틸설폰일에틸옥시카보닐기, 2-(p-톨루엔설폰일)에틸옥시카보닐기, [2-(1,3-다이싸이아닐)]메틸옥시카보닐기, 4-메틸싸이오페닐옥시카보닐기, 2,4-다이메틸싸이오페닐옥시카보닐기, 2-포스포니오에틸옥시카보닐기, 2-트라이페닐포스포니오아이소프로필옥시카보닐기, 1,1-다이메틸-2-사이아노에틸옥시카보닐기, m-클로로-p-아실옥시벤질옥시카보닐기, p-(다이하이드록시보릴)벤질옥시카보닐기, 5-벤조아이속사졸릴메틸옥시카보닐기, 2-(트라이플루오로메틸)-6-크로모닐메틸옥시카보닐기, 페닐옥시카보닐기, m-나이트로페닐옥시카보닐기, 3,5-다이메톡시벤질옥시카보닐기, o-나이트로벤질옥시카보닐기, 3,4-다이메톡시-6-나이트로벤질옥시카보닐기나 페닐(o-나이트로페닐)메틸옥시카보닐기 등을 들 수 있다. 그 중에서도, tert-뷰틸옥시카보닐기, 2,2,2-트라이클로로에틸옥시카보닐기, 알릴옥시카보닐기, 벤질옥시카보닐기, 9-플루오렌일메틸옥시카보닐기가 바람직하다.

[0071] 상기 환상 보호기는, 식(IV-I) 중의 R^{a1} 및 R^{a2} 가, 서로 결합하여 아미노기의 질소 원자와 함께 환을 형성한 것이다. 이와 같은 환상 보호기로서는, N-프탈로일기, N-테트라클로로프탈로일기, N-4-나이트로프탈로일기, N-다이싸이아석신오일기, N-2,3-다이페닐말레오일기, N-2,5-다이메틸피롤릴기, N-2,5-비스(트라이아이소프로필실록시)피롤릴기, N-1,1,3,3-테트라메틸-1,3-다이실라아이스인도일기, 3,5-다이나이트로-4-피리돈일기, 1,3,5-다이옥사진일기, 2,2,5,5-테트라메틸-2,5-다이실라-1-아자사이클로펜테인 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 그 중에서도, N-프탈로일기가 바람직하다.

[0072] 식(IV-I)로 표시되는 보호기를 갖는 아미노기로서는, 하기 식(IV-I-I)로 표시되는 기가 바람직하다.



[0073]

- [0074] 식(IV-I-I) 중, R^{d1} 및 R^{d2} 는, 각각 독립적으로, 직쇄상, 분기상 또는 환상의 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이다. 또한, R^{d1} 및 R^{d2} 가, 서로 결합하여 이들이 결합하는 구조 원자와 해당 구조 원자 사이의 질소 원자와 함께 환을 형성하고 있어도 된다. R^{d1} 및 R^{d2} 로서는, R^d 로서 전술한 것과 마찬가지로의 것을 들 수 있다.
- [0075] 식(IV-II) 중, R^b 는, 하이드록시기의 보호기이다. 상기 하이드록시기의 보호기로서는, 탄소수 1~10의 1가 탄화수소기, 탄소수 2~10의 알콕시 알킬기, 테트라하이드로피란일기, 탄소수 2~10의 아실기, $-Si(R^d)_3$ 으로 표시되는 실릴계 보호기, $-OCOR^e$ 로 표시되는 카보네이트계 보호기를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 파선은 결합손이다.
- [0076] 상기 탄소수 1~10의 1가 탄화수소기로서는, 전술한 1가 탄화수소기 중 탄소수 1~10의 것을 들 수 있다.
- [0077] 상기 알콕시알킬기로서는, 메톡시메틸기, 에톡시메틸기, 프로톡시메틸기, 뷰톡시메틸기, 벤질옥시메틸기, 메톡시메톡시메틸기, 2-메톡시메톡시메틸기, 에톡시메톡시메틸기, 에톡시메톡시메틸기 등을 들 수 있다.
- [0078] 상기 아실기는, 포화 지방족 아실기, 불포화 지방족 아실기 및 방향족 아실기의 어느 것이어도 되고, 구체예로서는, 폼일기, 아세틸기, 프로피온일기, 뷰틸일기, 피발로일기, 아크릴로일기, 메타크릴로일기, 크로토노일기, 벤조일기, 신남오일기 등을 들 수 있다.
- [0079] 상기 식 $-Si(R^d)_3$ 으로 표시되는 실릴계 보호기 및 식 $-OCOR^e$ 로 표시되는 카보네이트계 보호기로서는, 전술한 것과 마찬가지로의 것을 들 수 있다.
- [0080] 식(IV-III) 중, R^{c1} 및 R^{c2} 는, 각각 독립적으로, 탄소수 1~6의 1가 탄화수소기이며, 해당 탄화수소기는 산소 원자를 포함하고 있어도 된다. 또한, R^{c1} 및 R^{c2} 가, 서로 결합하여 환상 아세탈기를 형성하고 있어도 된다. 파선은 결합손이다.
- [0081] R^{c1} 및 R^{c2} 로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 아이소프로필기, n-뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 사이클로프로필기, 사이클로뷰틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 메톡시메틸기가 바람직하다.
- [0082] 식(III-I), (III-II) 및 (V) 중, R^2 는, 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기, 옥시알킬렌기 또는 폴리옥시알킬렌기이다.
- [0083] 상기 2가 탄화수소기로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 아이소프로필기, n-뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 사이클로프로필기, 사이클로뷰틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등의 직쇄상, 분기상 또는 환상의 알킬기 등의 1가 탄화수소기로부터, 수소 원자가 1개 탈리된 기를 들 수 있다.
- [0084] 상기 옥시알킬렌기로서는, 옥시에틸렌기, 옥시프로필렌기, 옥시뷰틸렌기 등을 들 수 있고, 상기 폴리옥시알킬렌기로서는 폴리옥시에틸렌기, 폴리옥시프로필렌기, 폴리옥시뷰틸렌기 등을 들 수 있다.
- [0085] 식(III-I), (III-II) 및 (V) 중, R^3 은 탄소수 2~8의 2가 탄화수소기이다. 그 중에서도, 탄소수 2 또는 3의 알킬렌기, 특히, 에틸렌기 또는 프로필렌기가 바람직하다. 반복 단위 부분($-R^3-O-$)은, 1종의 옥시알킬렌기만으로 구성되어 있어도 되고, 2종 이상의 옥시알킬렌기가 혼재하고 있어도 된다. 상기 옥시알킬렌기로서는, 옥시에틸렌기, 옥시프로필렌기 등을 들 수 있다. 2종 이상의 옥시알킬렌기가 혼재하고 있는 경우, 반복 단위 부분은, 2종 이상의 상이한 알킬렌 옥사이드가 랜덤 중합된 것이어도 되고, 블록 중합된 것이어도 된다.
- [0086] 식(IV) 및 (V) 중, R^5 는 탄소수 1~6의 2가 탄화수소기이다. 상기 2가 탄화수소기의 구체예로서는, R^2 로서 전술한 것과 마찬가지로의 것을 들 수 있다.
- [0087] 식(III-I) 중, M은 알칼리 금속이다. 상기 알칼리 금속의 구체예로서는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘 등을 들 수 있다.
- [0088] 식(IV) 중, X는 탈리기이다. 상기 탈리기로서는, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 트라이플루오로메틸설폰일옥시기(TfO), p-톨루엔설폰일옥시기(TsO), 메테인설폰일옥시기(MsO)를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0089] 식(III-I), (III-II) 및 (V) 중, n은 1~450의 정수이고, 바람직하게는 10~400의 정수이며, 더욱 바람직하게는 20~350의 정수이다. 한편, 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어지는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체의 중량 평균 분자량(Mw)은, 500~18,000이 바람직하고, 1,000~16,000이 보다 바람직하다. 또한, 상기 폴리알킬렌 글라이콜 유도체는 좁은 분산인 것이 바람직하고, 그 분산도(Mw/Mn)는 1.10 이하가 바람직하고, 1.05 이하가 보다 바람직하다. 본 발명에 있어서, Mw 및 Mn은, 겔 퍼미에이션 크로마토그래피(GPC)에 의한 폴리에틸렌 글라이콜 환산 측정치이다.

[0090] 식(III-I) 또는 (III-II)로 표시되는 화합물은, 공지된 방법으로 합성할 수 있다.

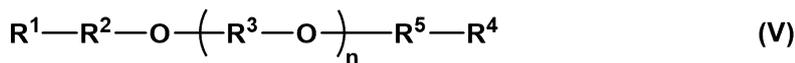
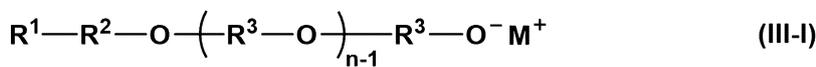
[0091] 본 발명의 다른 태양에 의하면, 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체는, 출발 원료로서 하기 식(I)로 표시되는 화합물을 이용하여, 하기 공정(1), (2-1), (3) 및 (4)를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0092] (1) 하기 식(I)로 표시되는 화합물을, $M, MH^-, R_xM^+, [R_y]^-M^+$ 및 $R_zO^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물(식 중, M은 알칼리 금속이고, R_x 는 탄소수 1~20의 알킬기 또는 탄소수 7~20의 아르알킬기이며, R_y 는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 화합물이고, R_z 는 탄소수 1~6의 알킬기이다.)과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

[0093] (2-1) 식(II)로 표시되는 화합물을, 중합 용매 중에서, 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

[0094] (3) 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자체와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정; 및

[0095] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정.



[0096]

(식 중, $R^1 \sim R^5$, M, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0097]

[0098] 또한, 본 발명의 또 다른 태양에 의하면, 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체는, 출발 원료로서 하기 식(I)로 표시되는 화합물을 이용하고, 하기 공정(1), (2-1), (2-2), (3') 및 (4)를 포함하는 방법에 의해서도 제조할 수 있다.

[0099] (1) 하기 식(I)로 표시되는 화합물을, $M, MH^-, R_xM^+, [R_y]^-M^+$ 및 $R_zO^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물(식 중, M, R_x , R_y 및 R_z 는, 상기와 동일하다.)과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

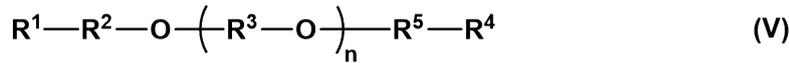
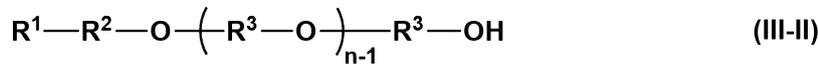
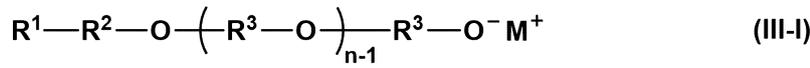
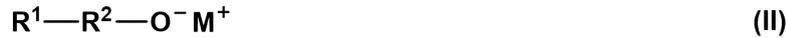
[0100] (2-1) 식(II)로 표시되는 화합물을, 중합 용매 중에서, 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정;

[0101] (2-2) 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 산성 화합물과 반응시켜, 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을 얻는 공정;

[0102] (3') 식(III-II)로 표시되는 화합물을, 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자체와 반응시켜, 하기 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정; 및

[0103] (4) 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글

라이콜 유도체를 정제하는 공정.



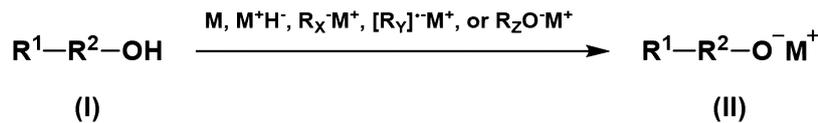
[0104]

[0105] (식 중, $R^1 \sim R^5$, M, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0106] 이하, 각 공정에 대해, 시계열에 따라 순서대로 설명한다.

[0107] [공정(1)]

[0108] 공정(1)은, 식(I)로 표시되는 화합물을, M , M^+H^- , $R_X^-M^+$, $[R_Y]^-M^+$ 및 $R_ZO^-M^+$ 로부터 선택되는 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물과 반응시켜, 하기 식(II)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정이다.



[0109]

[0110] 식 중, R^1 및 R^2 는, 상기와 동일하다. M은 알칼리 금속이다. R_X 는 직쇄상, 분기상 혹은 환상의 탄소수 1~20의 알킬기 또는 탄소수 7~20의 아르알킬기이다. R_Y 는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 화합물이다. R_Z 는 직쇄상, 분기상 혹은 환상의 탄소수 1~6의 알킬기이다.

[0111] M으로 표시되는 알칼리 금속으로서는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 나트륨-칼륨 합금 등을 들 수 있다.

[0112] M^+H^- 로 표시되는 알칼리 금속 화합물로서는, 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등을 들 수 있다.

[0113] $R_X^-M^+$ 로서는, 상기 탄소수 1~20의 1가 탄화수소기로서 예시한 알킬기와 마찬가지로의 것을 들 수 있다. $R_X^-M^+$ 로 표시되는 알칼리 금속 화합물로서는, 에틸 리튬, 에틸 나트륨, n-부틸 리튬, sec-부틸 리튬, tert-부틸 리튬, 1,1-다이페닐헥실 리튬, 1,1-다이페닐-3-메틸펜틸 리튬, 1,1-다이페닐 메틸 칼륨, 큐밀 나트륨, 큐밀 칼륨, 큐밀 세슘 등을 들 수 있다.

[0114] $[R_Y]^-M^+$ 로 표시되는 알칼리 금속 화합물로서는, 리튬 나프탈레나이드, 나트륨 나프탈레나이드, 칼륨 나프탈레나이드, 안트라센 리튬, 안트라센 나트륨, 안트라센 칼륨, 바이페닐 나트륨, 나트륨 2-페닐나프탈레나이드, 페난트렌 나트륨, 나트륨 아세나프틸레나이드, 나트륨 벤조페논케틸, 나트륨 1-메틸나프탈레나이드, 칼륨 1-메틸나프탈레나이드, 나트륨 1-메톡시나프탈레나이드, 칼륨 1-메톡시나프탈레나이드 등을 들 수 있다.

[0115] $R_ZO^-M^+$ 로서는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 아이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 아이소펜틸기, n-헥실기 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. $R_ZO^-M^+$ 로 표시되는 알칼리 금속 화합물로서는, 나트륨 메톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드 등을 들 수 있다.

[0116] 그 중에서도, 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물로서는, 부반응을 억제하는 관점에서, 나트륨, 칼륨, 수소화 나트륨, 수소화 칼륨이 바람직하고, 또한 반응성의 높이의 관점에서, 나트륨 나프탈레나이드, 칼륨 나프탈레나

이드, 안트라센 나트륨, 안트라센 칼륨, 나트륨 메톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 에톡사이드가 바람직하다. 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물은, 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 이용할 수 있다.

[0117] 공정(1)에 있어서, 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물의 사용량은, 식(I)로 표시되는 화합물 1당량에 대해, 0.5~3.0당량이 바람직하고, 0.8~2.0당량이 보다 바람직하고, 0.9~1.0당량이 더욱 바람직하다. 단, 사용하는 알칼리 금속 화합물이 후의 공정(2-1)에서 중합 개시제로서도 작용할 수 있는 경우에는, 알칼리 금속 화합물의 사용량을 1.0당량 이하로 할 필요가 있다. 또한, 예를 들어 칼륨 메톡사이드와 같이 식(I)로 표시되는 화합물과 반응한 후에 알코올을 생성하는 알칼리 금속 화합물을 사용하는 경우에는, 공정(1)에서 생성되는 알코올을 식(II)로 표시되는 화합물의 합성 후에 감압 증류제거할 필요도 있어, 칼륨 메톡사이드가 잔존하여 공정(2-1)에 있어서 중합 개시제로서 작용하지 않도록 할 필요가 있다.

[0118] 공정(1)에 있어서, 식(II)로 표시되는 화합물을 합성할 때에는, 예를 들어, 적절한 용매에, 식(I)로 표시되는 화합물과 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물을 첨가하고, 혼합하는 것에 의해 반응시켜도 된다. 또한, 식(I)로 표시되는 화합물 중에, 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물을 적절한 용매 중에 혼합한 것을 적하해도 된다. 더욱이, 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물을 적절한 용매 중에 혼합한 것에, 식(I)로 표시되는 화합물을 적하해도 된다.

[0119] 공정(1)에 있어서 사용하는 용매로서는, 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-다이옥세인 등의 에테류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류를 들 수 있다. 특히, 후술하는 공정(2-1)에서 중합 용매로서 이용하는 용매와 동일한 것을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 용매는, 금속 나트륨 등의 탈수제를 이용하여 증류한 것이 바람직하다. 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 상기 식(I)로 표시되는 화합물의 질량에 대해, 바람직하게는 1~50배량, 보다 바람직하게는 2~10배량, 더욱 바람직하게는 2~5배량이다.

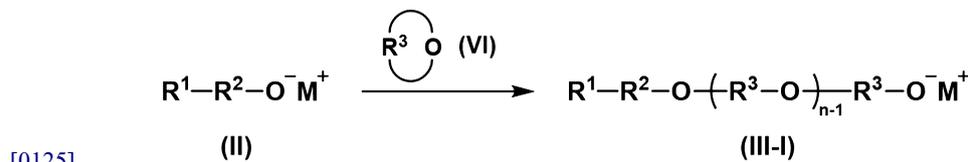
[0120] 또한, 공정(1)의 반응은, 바람직하게는 -78~150℃, 보다 바람직하게는 0℃~이용한 용매의 환류 온도(예를 들어, 0℃~THF의 환류 온도인 66℃)에서 행한다. 필요에 따라서, 반응계의 냉각이나 가열을 행해도 된다.

[0121] 한편, 공정(1)에서 사용한 식(I)로 표시되는 원료 알코올의 물질량과 공정(1) 종료 후의 반응 용액의 전체의 무게로부터, 공정(1) 종료 후의 반응 용액(중합 개시제 합성 후의 반응 용액) 중의, 중합 개시제로서 작용할 수 있는 물질의 농도(mmol/g)를 구할 수 있다. 즉, 공정(1) 종료 후의 반응 용액 중의, 중합 개시제로서 작용할 수 있는 물질의 농도는, 「사용한 원료 알코올(I)의 물질량(mmol)/공정(1) 종료 후의 반응 용액 전체의 무게(g)」로 구할 수 있다. 공정(1) 종료 후의 반응 용액 중에 식(I)로 표시되는 원료 알코올이 남아 있는 경우에는, 그 원료 알코올도 중합 개시제로서 작용하기 때문이다(다음 공정(2-1)에 있어서의 반응은 평형 반응이기 때문에, 식(II)로 표시되는 화합물이 중합 개시제로서 작용하고, 생성된 폴리머 말단 알콕사이드가 원료 알코올(I)의 양성자를 인발하여, 알콕사이드(중합 개시제)로서 작용하게 한다.).

[0122] 그 때문에, 공정(1)의 종료 후의 반응 용액 중의 원료 알코올 잔량은 가능한 한 적은 것이 바람직하다. 공정(1)의 종료 후의 반응 용액은, 그대로 다음의 공정(2-1)에 있어서의 중합 개시제 용액으로서 이용할 수 있다.

[0123] [공정(2-1)]

[0124] 공정(2-1)은, 식(II)로 표시되는 화합물(중합 개시제)을, 중합 용매 중에서, 하기 식(VI)으로 표시되는 알킬렌 옥사이드와 반응시켜, 하기 식(III-I)로 표시되는 화합물을 합성하는 공정이다.



[0125] (식 중, R¹, R², R³, M 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0127] 상기 알킬렌 옥사이드로서는, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 뷰틸렌 옥사이드 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 중합하기 쉬운 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드가 바람직하다.

[0128] 공정(2-1)에서 사용하는 중합 용매로서는, 중합 개시제와의 상용성이 높다고 하는 관점에서, 탄소수 4~10의 환상 에터 화합물이나, 탄소수 4~10의 직쇄상 또는 분기상의 에터 화합물이 바람직하다.

[0129] 환상 에터 화합물의 구체예로서는, 퓨란, 2,3-다이하이드로퓨란, 2,5-다이하이드로퓨란, 2,3-다이메틸퓨란, 2,5-다이메틸퓨란, THF, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 2,5-다이메틸테트라하이드로퓨란, 1,2-메틸렌다이옥시벤젠, 1,3-다이옥솔레인, 2-메틸-1,3-다이옥솔레인, 4-메틸-1,3-다이옥솔레인, 2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔레인, 3,4-다이하이드로-2H-피란, 테트라하이드로피란, 1,3-다이옥세인, 1,4-다이옥세인, 2,4-다이메틸-1,3-다이옥세인, 1,4-벤조다이옥세인, 1,3,5-트라이옥세인, 옥세페인을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0130] 직쇄상 또는 분기상의 에터 화합물로서는, 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터, 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터, 다이에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터, 트라이에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0131] 또한, 상기 에터 화합물 이외의 유기 용매를 사용하는 것도 가능하고, 그 구체예로서는, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0132] 상기 중합 용매는, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상을 혼합하여 이용해도 된다. 2종 이상을 혼합하는 경우, 용매의 조합이나 그 혼합비는, 특별히 한정되지 않는다.

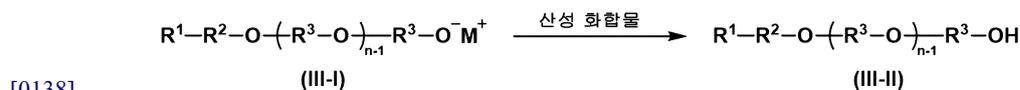
[0133] 상기 중합 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 상기 알킬렌 옥사이드의 질량에 대해, 바람직하게는 1~50배량, 보다 바람직하게는 2~30배량, 더욱 바람직하게는 3~20배량이다. 중합 용매는, 필요에 따라서 금속 나트륨 등의 탈수제를 이용하여 중류한 것을 사용하는 것이 바람직하다. 중합 용매의 함유율은, 50ppm 이하가 바람직하고, 10ppm 이하가 보다 바람직하고, 5ppm 이하가 더욱 바람직하다.

[0134] 공정(2-1)에 있어서는, 식(II)로 표시되는 화합물을 중합 용매에 용해시킨 반응계에, 알킬렌 옥사이드를 일괄 첨가해도 되고, 알킬렌 옥사이드를 중합 용매에 용해시킨 용액을 상기 반응계에 적하해도 된다. 중합 반응은, 바람직하게는 30~60℃, 보다 바람직하게는 40~60℃, 더욱 바람직하게는 45~60℃의 온도에서 행한다. 중합 반응의 진행도는 겔 퍼미에이션 크로마토그래피(GPC)로 추적하여, 알킬렌 옥사이드의 전화율에 변화가 없어진 시점을 종점으로 할 수 있다. 본 발명에서 중합 개시제로서 이용하는 식(II)로 표시되는 화합물을 이용하면, 중합에 즈음해서는 고온이나 고압 등의 엄격한 반응 조건을 필요로 하지 않고, 온화한 조건하에서의 중합이 가능하다.

[0135] 공정(2-1)의 종료 후의 반응 용액은, 그대로 다음 공정(3)에 있어서의 구전자제와의 반응에 이용할 수 있다.

[0136] [공정(2-2)]

[0137] 혹은, 공정(2-1)에서 얻어지는 식(III-I)로 표시되는 화합물을 산성 화합물에 의해 반응 정지시키고, 이것에 의해 얻어진 하기 식(III-II)로 표시되는 화합물을 조제하고 나서 다음 공정으로 진행해도 된다. 이 때, 식(III-II)로 표시되는 화합물을 조제하고 나서 정제하여 다음 공정으로 진행하면 된다.



[0139] (식 중, R¹, R², R³, M 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0140] 이 정제를 거치는 태양에서는, 반응 정지 후, 얻어지는 식(III-II)로 표시되는 화합물에 대해, 예를 들어 ¹H-NMR에 의한 분석을 행하여, 공정(2-1)의 중합에 의해 원하는 대로 생성물을 합성할 수 있었는지 여부를 확인할 수 있다. 또한, 중합에서 생성된 저분자 화합물을 빈용매로의 적하에 의한 정석에 의해 반응계로부터 제거한 후에 구전자제와의 반응을 행하기 때문에, 저분자 화합물이 구전자제와 반응하는 것을 막을 수 있다.

[0141] 반응 정지에 사용되는 산성 화합물로서는, 폼산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 시트르산, 타타르산, 푸마르산, 말산, 트라이플루오로아세트산 등의 카복실산류, 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산 등의 무기산류, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등의 설폰산류, 다우 케미컬사제 앰버리스트(등록상표) 시리즈 등의 고체산을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 이들 산성 화합물의 사용량은, 식(III-I)로 표시되는 화합물 1당량에 대해, 바람직하게는 1~10당량, 보다 바람직하게는 1~5당량, 더욱 바람직하게는 1~2당량이다. 이들 산성 화합물은, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상을 조합하여 이용해도 된다. 2종 이상의 산성 화합물을 조합하여 이용하는 경우, 혼합비에 관해서는 특별히 한정되지 않는다.

[0142] 반응 정지 후, 그대로 빈용매로 정석을 행해도 되고, 양용매로 치환하고 나서 정석을 행해도 된다. 그 경우의

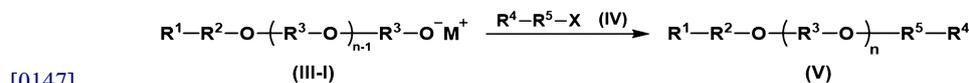
양용매의 구체예로서는, THF, 1,4-다이옥세인 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 아세트산 에틸, 아세트산 n-부틸, γ-부티로락톤 등의 에스테르류, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤 등의 케톤류, 다이메틸설폭사이드(DMSO), N,N-다이메틸폼아마이드(DMF), 아세트나이트릴 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 이들 용매는, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상을 혼합하여 이용해도 된다. 2종 이상의 양용매를 혼합하여 이용하는 경우, 혼합비에 관해서는 특별히 한정되지 않는다. 용매 치환 후의 식(III-II)로 표시되는 화합물의 농도는, 바람직하게는 10~50질량%, 보다 바람직하게는 15~45질량%, 더욱 바람직하게는 20~40질량%이다.

[0143] 빈용매로서는, 식(III-II)로 표시되는 화합물의 용해성이 낮은 것이 이용된다. 빈용매로서는, 헥세인, 헵테인, 옥테인, 노네인, 데케인, 사이클로펜테인, 사이클로헥세인, 사이클로헵테인, 사이클로옥테인 등의 탄화수소류, 다이에틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 다이-n-부틸 에터 등의 에테르류가 바람직하다. 빈용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식(III-II)로 표시되는 화합물의 질량에 대해, 바람직하게는 5~10배량, 보다 바람직하게는 5~50배량, 더욱 바람직하게는 5~20배량이다. 빈용매는, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상을 혼합하여 이용해도 된다. 또한, 다른 용매와 혼합하여 사용하는 것도 가능하다. 혼합할 수 있는 용매로서는, 아세트산 에틸, 아세트산 n-부틸, γ-부티로락톤 등의 에스테르류, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤 등의 케톤류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 큐멘 등의 탄화수소류, THF, 다이에틸 에터, 1,4-다이옥세인 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터 등의 알코올류, DMSO, DMF, 아세트나이트릴 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 빈용매로서 2종 이상의 용매를 혼합하여 이용하는 경우, 혼합비에 관해서는 특별히 한정되지 않는다.

[0144] 정석에 의해, 식(III-II)로 표시되는 화합물의 고체를 석출시킨 후, 필요에 따라서 고체의 세정을 행하고, 정제를 행해도 된다. 세정에 이용하는 용매는, 전술과 동일한 빈용매인 것이 바람직하지만, 세정 용매의 사용량도 포함하여 특별히 한정되지 않는다. 얻어진 고체를 감압하에서 건조시키는 것에 의해, 식(III-II)로 표시되는 화합물을 고체로서 취출할 수 있다.

[0145] [공정(3)]

[0146] 공정(3)은, 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 필요에 따라서 염기성 화합물 존재하, 하기 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성하는 공정이다.



[0148] (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, M, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0149] 공정(3)에서는, 공정(2-1)에서 얻어진 식(III-I)로 표시되는 화합물을, 정제하지 않고, 그대로 식(IV)로 표시되는 구전자제와의 반응에 사용하는 것이 바람직하다. 이것에 의해, 분리 정제 공정의 간략화에 수반하는 비용 억제 효과가 실현될 뿐만 아니라, 정제 작업에 수반하는 수율의 저하(폴리머의 제조 설비의 부착이나 빈용매로의 용해 등에 의한 수율의 저하)를 억제할 수 있다고 하는 이점을 가져온다.

[0150] 공정(3)에서는, 공정(2-1) 종료 후의 반응액을 그대로 사용해도 되고, 또한, 농축하여 사용하는 것도 가능하다. 반응액을 농축하는 경우, 식(III-I)로 표시되는 화합물의 농도가, 바람직하게는 10~50질량%, 보다 바람직하게는 15~45질량%, 더욱 바람직하게는 20~40질량%가 될 때까지 농축한다. 공정(3)의 반응에서는, 공정(2-1) 종료 후의 반응액 또는 그 농축액 중에, 식(IV)로 표시되는 구전자제를 첨가하여 반응시키는 것이 바람직하다. 식(IV)로 표시되는 구전자제의 반응계로의 첨가 방법으로서, 반응계에 일괄 첨가해도 되고, 적절한 용매에 식(IV)로 표시되는 구전자제를 용해시킨 용액을 반응계에 적하해도 된다. 이 때에 사용하는 용매로서는, 예를 들어, 공정(2-1)에서 중합 용매로서 예시한 것과 동일한 것을 들 수 있다. 식(IV)로 표시되는 구전자제의 사용량은, 식(III-I)로 표시되는 화합물 1당량에 대해, 바람직하게는 1~20당량, 보다 바람직하게는 1~5당량, 더욱 바람직하게는 1~3당량이다.

[0151] 공정(3)의 반응은, 촉매 없이 진행하지만, 더욱 반응을 가속하기 위해서 염기성 화합물을 반응계에 첨가해도 된다. 그 경우, 이용되는 염기성 화합물로서는, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 염기성 화합물의 첨가량은, 식(III-I)로 표시되는 화합물 1당량에 대해, 바람직하게는 1~10당량, 보다 바람직하게는 1~5당량, 더욱 바람직하게는 1~2당량이다.

[0152] 공정(3)의 반응은, 바람직하게는 30~60℃, 보다 바람직하게는 30~50℃, 더욱 바람직하게는 30~45℃의 온도에

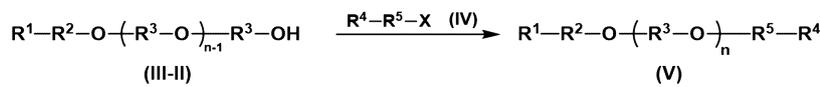
서 행할 수 있다. 반응은, ¹H-NMR에 의해 추적하여, 전화율에 변화가 없어진 시점을 종점으로 할 수 있다.

[0153] 공정(3)의 반응 종료 후는, 석출된 염을 여과하는 것만으로 다음의 공정으로 진행할 수 있다.

[0154] 또한, 공정(3)의 반응 생성물인 식(V)로 표시되는 화합물을, 다음 공정으로 옮기기 전에 고체로서 반응계로부터 취출해도 된다. 그 경우, 공정(3) 종료 후의 반응액을, 그대로 또는 농축 후, 빈용매에 적하하여 식(V)로 표시되는 화합물의 정석을 행하면 된다. 농축할 때는, 식(V)로 표시되는 화합물의 농도가, 바람직하게는 10~50질량%, 보다 바람직하게는 15~45질량%, 더욱 바람직하게는 20~40질량%가 되도록 조제한다. 또한, 정석을 행하기 전에, 에터화 반응으로 생긴 염을 여과에 의해 반응액으로부터 제거하는 것에 의해, 불순물 함량이 적은 식(V)로 표시되는 화합물을 취출할 수 있다.

[0155] [공정(3')]]

[0156] 공정(2-1) 후, 공정(2-2)를 거쳐 식(III-II)로 표시되는 화합물을 조제했을 경우는, 식(III-II)로 표시되는 화합물을 적절한 용매에 용해한 후, 염기성 화합물 존재하, 식(IV)로 표시되는 구전자제와 반응시켜, 식(V)로 표시되는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 합성한다.



[0157]

[0158] (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X 및 n은, 상기와 동일하다.)

[0159] 이 경우, 상기 용매로서는, 공정(2-1)에서 기술한 중합 용매와 마찬가지로의 것을 들 수 있다.

[0160] 식(III-II)로 표시되는 화합물과 구전자제(IV)의 반응 시에 사용되는 염기성 화합물의 구체예로서는, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 염기성 화합물의 첨가량은, 식(III-II)로 표시되는 화합물 1당량에 대해, 바람직하게는 1~10당량, 보다 바람직하게는 1~5당량, 더욱 바람직하게는 1~2당량이다.

[0161] 식(III-II)로 표시되는 화합물과 구전자제(IV)의 반응 시의 반응 온도 등의 조건은, 공정(3)에 있어서의, 식(III-I)로 표시되는 화합물과 구전자제(IV)의 반응 조건과 마찬가지로이다. 또한, 식(III-II)로 표시되는 화합물과 구전자제(IV)의 반응에 의해 얻어지는 식(V)로 표시되는 화합물은, 다음 공정으로 옮기기 전에 고체로서 반응계로부터 취출하여 사용할 수 있지만, 그 방법도, 공정(3)에 있어서의, 식(V)로 표시되는 화합물을 취출하는 방법과 마찬가지로이다.

[0162] [탈보호 공정]

[0163] 식(V)로 표시되는 화합물에 있어서 R¹ 및 R⁴의 적어도 1개가 산성 조건에서 탈보호 가능한 보호기를 포함하는 아미노기 혹은 하이드록시기, 또는 아세탈기인 경우, 공정(3) 또는 (3')에서 얻어진 식(V)로 표시되는 화합물의 탈보호를 행하고 나서 공정(4)로 진행할 수도 있다.

[0164] 탈보호 가능한 보호기로서는, 트라이알킬실릴기, tert-부틸기, 메톡시메틸기, tert-부틸옥시카보닐기 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0165] 이 탈보호를 거치는 양태에서는, 공정(3) 또는 (3')에서 얻어진 식(V)로 표시되는 화합물을 용매 중에 용해시키고, 산과 반응시킨 후, 후처리를 하지 않고, 공정(4)의 이온 교환 수지 정제를 행하는 것이 바람직하다.

[0166] 사용하는 용매로서는, 식(V)로 표시되는 화합물의 용해성이 높고, 공정(4)의 이온 교환 수지 정제에도 적용 가능하다고 하는 관점에서 탄소수 1~6의 알코올, 혹은 물이 이용된다. 구체예로서는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, tert-부틸알코올 등을 들 수 있다. 이들 중, 식(V)로 표시되는 화합물의 용해성이 높고, 후속 공정에서의 용매 제거가 용이한, 메탄올, 에탄올이 바람직하다.

[0167] 산의 구체예로서는, 폼산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 시트르산, 타타르산, 푸마르산, 말산, 트라이플루오로아세트산 등의 카복실산류, 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산 등의 무기산류, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등의 설폰산류, 양이온 교환 수지 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 이들 산의 사용량은, 식(V)로 표시되는 화합물 1당량에 대해, 바람직하게는 0.01~1,000당량, 보다 바람직하게는 0.1~100당량, 더욱 바람직하게는 1~10당량이다. 이들 산은, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상을 조합하여 이용해도 된다. 2종 이

상을 조합하는 경우, 혼합비는 특별히 한정되지 않는다.

- [0168] 산 촉매로서 양이온 교환 수지를 이용하는 경우는, 양이온 교환 수지를 충전한 컬럼에 공정(3) 또는 (3')에서 얻어진 식(V)로 표시되는 화합물의 용액을 통액한다. 통액의 방법에 대해서는, 컬럼 내에 용액을 걸어 흐르게 하는 것만으로도 되고, 컬럼 내를 순환시켜도 된다. 용액을 컬럼에 순환 통액시키는 경우, 적은 수지량으로 효율적으로 탈보호를 진행시킬 수 있다. 순환으로 탈보호를 행할 때는 2회 이상 순환하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 6회 이상이다.
- [0169] 탈보호에 이용하는 양이온 교환 수지의 구체예로서는, 다우 케미컬사제 앰버라이트(등록상표) 시리즈(IR120B, IR124B, 200CT, 252), 다우 케미컬사제 앰버제트(등록상표) 시리즈(1020, 1024, 1060, 1220), 미쓰비시화학(주)제 다이아이온(등록상표) 시리즈(예를 들어, SK104, SK1B, SK110, SK112, PK208, PK212, PK216, PK218, PK220, PK228, UBK08, UBK10, UBK12, UBK510L, UBK530, UBK550), 다우 케미컬(주)제 DOWEX(등록상표) 시리즈(50W×2 50-100, 50W×2 100-200, 50W×4 100-200, 50W×8 50-100, 50W×8 100-200, 50W×8 200-400, HCR-S, HCR-W2(H)) 등의 스타이렌계의 강산성 양이온 교환 수지를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 그 중에서도, 식(V)로 표시되는 화합물 및 그 탈보호체를 흡착하기 어렵다고 하는 관점에서, 겔형 또는 가교도가 10 이상인 포러스형의 강산성 양이온 교환 수지가 바람직하다. 이들 중, 겔형의 강산성 양이온 교환 수지의 구체예로서는, 다우 케미컬사제 앰버라이트(등록상표) 시리즈(IR120B, IR124B), 다우 케미컬사제 앰버제트(등록상표) 시리즈(1020, 1024, 1060, 1220), 미쓰비시화학(주)제 다이아이온(등록상표) 시리즈(SK104, SK1B, SK110, SK112, UBK08, UBK10, UBK12, UBK510L, UBK530, UBK550)를 들 수 있다. 가교도가 10 이상인 포러스형의 강산성 양이온 교환 수지의 구체예로서는, 다우 케미컬사제 앰버라이트(등록상표) 시리즈(200CT), 미쓰비시화학(주)제 다이아이온(등록상표) 시리즈(PK220, PK228)를 들 수 있다.
- [0170] Na형의 양이온 교환 수지를 이용하는 경우, 사전에 양이온 교환 수지를 산성 화합물로 처리하고 나서 사용할 필요가 있다. 이 경우, 이용되는 산성 화합물로서는, 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산 등의 무기산류를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 이들 산성 화합물의 사용량은, 양이온 교환 수지의 질량에 대해, 바람직하게는 1~15배량, 보다 바람직하게는 1~10배량, 더욱 바람직하게는 1~8배량이다. 양이온 교환 수지를 산성 화합물로 처리한 후, 수세에 의해 수지 중으로부터 산성 화합물을 분리하고, 필요에 따라서 메탄올이나 에탄올 등의 수용성 유기용매로 물을 분리하고 나서 사용한다. 그 때문에, 공정 간략화를 위해서는, 미리 재생된 H형의 양이온 교환 수지를 이용하는 것이 바람직하다.
- [0171] 탈보호 반응은, 0℃로부터 이용한 용매의 환류 온도까지의 범위에서 행하고, 바람직하게는 20℃~40℃에서 행한다.
- [0172] [공정(4)]
- [0173] 공정(4)는, 공정(3) 또는 (3')에서 얻어진 반응액으로부터, 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 이용하여 수용성 불순물을 제거하여, 목적으로 하는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체를 정제하는 공정이다. 구체적으로는, 공정(3) 또는 (3')에서 생긴 수용성 불순물, 즉, 부생성물과 염기성 화합물과 필요에 따라서 탈보호에 이용한 산을 이온 교환 수지에 흡착시켜, 제거하는 공정이다. 한편, 부생성물은, 식(IV)로 표시되는 구전자체의 탈리기에서 유래하는 음이온과, 식(III-I)로 표시되는 화합물이나 염기성 화합물에서 유래하는 양이온으로부터 형성되는 염이다.
- [0174] 공정(4)에서 사용하는 양이온 교환 수지의 구체예로서는, 다우 케미컬사제 앰버라이트 시리즈(IR120B, IR124B, 200CT, 252), 다우 케미컬사제 앰버제트 시리즈(1020, 1024, 1060, 1220), 미쓰비시화학(주)제 다이아이온 시리즈(예를 들어, SK104, SK1B, SK110, SK112, PK208, PK212, PK216, PK218, PK220, PK228, UBK08, UBK10, UBK12, UBK510L, UBK530, UBK550), 다우 케미컬(주)제 DOWEX 시리즈(50W×2 50-100, 50W×2 100-200, 50W×4 100-200, 50W×8 50-100, 50W×8 100-200, 50W×8 200-400, HCR-S, HCR-W2(H)) 등의 스타이렌계의 강산성 양이온 교환 수지를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 그 중에서도, 식(V)로 표시되는 화합물 및 그 탈보호체를 흡착하기 어렵다고 하는 관점에서, 겔형 또는 가교도가 10 이상인 포러스형의 강산성 양이온 교환 수지가 바람직하다.
- [0175] 상기 양이온 교환 수지의 사용량은, 식(V)로 표시되는 화합물의 질량에 대해, 바람직하게는 0.1~50배량, 보다 바람직하게는 0.2~5배량, 더욱 바람직하게는 0.2~1배량이다.
- [0176] Na형의 양이온 교환 수지를 이용하는 경우, 사전에 양이온 교환 수지를 산성 화합물로 처리하고 나서 사용할 필요가 있다. 이 경우, 이용되는 산성 화합물로서는, 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산 등의 무기산류를 들 수

있지만, 이들로 한정되지 않는다. 상기 산성 화합물의 사용량은, 양이온 교환 수지의 질량에 대해, 바람직하게는 1~15배량, 보다 바람직하게는 1~10배량, 더욱 바람직하게는 1~8배량이다. 양이온 교환 수지를 산성 화합물로 처리한 후, 수세에 의해 수지 중으로부터 산성 화합물을 분리하고, 필요에 따라서 메탄올이나 에탄올 등의 수용성 유기용매로 물을 분리하고 나서 사용한다. 그 때문에, 공정 간략화를 위해서는, 미리 재생된 H형의 양이온 교환 수지를 이용하는 것이 바람직하다.

[0177] 공정(4)에서 사용하는 음이온 교환 수지의 구체예로서는, 다우 케미컬사제 엠버라이트 시리즈(IRA400J, IRA402BL, IRA404J, IRA900J, IRA904, IRA458RF, IRA958, IRA410J, IRA411, IRA910CT), 다우 케미컬사제 엠버체트 시리즈(4400, 4002, 4010), 미쓰비시화학(주)제 다이아이온 시리즈(SA10A, SA12A, SA11A, NSA100, UBA120, PA306S, PA308, PA316, PA316, PA318L, HPA25, SA20A, SA21A, PA408, PA412, PA418), 다우 케미컬(주)제 DOWEX 시리즈(1×2 50-100, 1×2 100-200, 1×4 20-50, 1×4 50-100, 1×4 100-200, 1×8 50-100, 1×8 100-200, 1×8 200-400, SBR-P C, MARATHON A, MARATHON MSA, MONOSPHERE 550A, 22, MSA-2, MARATHON A2) 등의 스타이렌계의 강염기성 음이온 교환 수지를 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 음이온 교환 수지의 사용량은, 식(V)로 표시되는 화합물의 질량의, 바람직하게는 0.1~50배량, 보다 바람직하게는 0.2~5배량, 더욱 바람직하게는 0.5~2배량이다.

[0178] CI형의 음이온 교환 수지를 이용하는 경우, 사전에 음이온 교환 수지를 염기성 화합물로 처리하고 나서 사용할 필요가 있다. 이 경우, 이용되는 염기성 화합물로서는, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등의 무기 염기류 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 상기 염기성 화합물의 사용량은, 음이온 교환 수지의 질량에 대해, 바람직하게는 1~15배량, 보다 바람직하게는 1~10배량, 더욱 바람직하게는 1~8배량이다. 음이온 교환 수지를 염기성 화합물로 처리한 후, 수세에 의해 수지 중으로부터 염기성 화합물을 분리하고, 필요에 따라서 메탄올이나 에탄올 등의 수용성 유기 용매로 물을 분리하고 나서 사용한다. 그 때문에, 공정 간략화를 위해서는, 미리 재생된 OH형의 음이온 교환 수지를 이용하는 것이 바람직하다.

[0179] 공정(3) 또는 (3')에서 얻어진 반응 생성물을 이온 교환 수지와 반응시키는 방법으로서, 이온 교환 수지를 충전한 컬럼에 생성물 용액을 흐르게 하는 방법, 및 생성물 용액에 이온 교환 수지를 첨가하여 교반 혼합하는 방법을 들 수 있다. 바람직하게는 이온 교환 수지를 충전한 컬럼에 생성물 용액을 통액하는 방법으로, 통액의 방법에 대해서는, 컬럼 내에 용액을 걸어 흐르게 하는 것만으로도 되고, 컬럼 내를 순환시켜도 된다. 효율적으로 수용성 불순물을 제거한다고 하는 관점에서, 순환 통액시키는 방법이 보다 바람직하다. 순환으로 이온 교환 수지 정제를 행할 때는, 2회 이상 순환하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 6회 이상이다. 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지는, 각각 별도의 컬럼에 충전해도 되고, 혼합하여 동일한 컬럼에 충전해도 된다.

[0180] 또한, 식(V)로 표시되는 화합물의 R¹ 및 R⁴ 중 적어도 하나가 산성 조건에서 탈보호 가능한 보호기를 포함하는 아미노기 혹은 하이드록시기, 또는 아세탈기인 경우, 양이온 교환 수지를 충전한 컬럼의 하류에 음이온 교환 수지를 충전한 컬럼을 세팅하고, 공정(3) 또는 (3')에서 얻어진 식(V)로 표시되는 화합물의 용액을 통액함으로써 탈보호와 공정(4)의 정제 공정을 동시에 행할 수 있다.

[0181] 사용하는 용매로서는, 식(V)로 표시되는 화합물의 용해성이 높고, 이온 교환 수지 정제에 적절하다고 하는 관점에서 탄소수 1~6의 알코올, 또는 물이 이용된다. 상기 알코올로서는, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, tert-부틸알코올 등을 들 수 있다. 이들 중, 특히 식(V)로 표시되는 화합물과의 용해성이 높고, 후속 공정에서의 용매 제거가 용이한, 메탄올, 에탄올이 바람직하다.

[0182] 이온 교환 수지 처리 후의 용액은, 그대로 빈용매로 정석을 행해도 되고, 다른 양용매로 치환하고 나서 정석을 행해도 된다. 상기 양용매의 구체예로서는, THF, 1,4-다이옥세인 등의 에터류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 아세트산 에틸, 아세트산 n-부틸, γ-부티로락톤 등의 에스터류, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤 등의 케톤류, DMSO, NDMF, 아세토나이트릴 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 상기 용매는, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상을 혼합하여 이용해도 된다. 2종 이상을 혼합하여 이용하는 경우, 혼합비에 관해서는 특별히 한정되지 않는다. 용매 치환 후의 식(V)로 표시되는 화합물의 농도는, 바람직하게는 5~50질량%, 보다 바람직하게는 10~40질량%이다.

[0183] 빈용매로서는, 식(V)로 표시되는 화합물의 용해성이 낮은 것이 이용된다. 빈용매의 구체예로서는, 헥세인, 헵테인, 옥테인, 노네인, 데케인, 사이클로펜테인, 사이클로헥세인, 사이클로헵테인, 사이클로옥테인 등의 탄화수소류, 다이에틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 다이-n-부틸 에터 등의 에터류가 적합하게 이용된다. 빈용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식(V)로 표시되는 화합물의 질량에 대해, 바람직하게는 5~100배량, 보다 바람직하게는 5~50배량, 더욱 바람직하게는 5~20배량이다. 빈용매는, 1종 단독으로 이용해도 되고, 2종 이상

을 혼합하여 이용해도 된다. 또한, 다른 용매와 혼합하여 사용하는 것도 가능하다. 혼합할 수 있는 다른 용매로서는, 아세트산 에틸, 아세트산 n-부틸, γ -부티로락톤 등의 에스터류, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤 등의 케톤류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 큐멘 등의 탄화수소류, THF, 다이에틸 에터, 1,4-다이옥세인 등의 에터류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터 등의 알코올류, DMSO, DMF, 아세트나이트릴 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 빈용매로서 2종 이상을 혼합하여 이용하는 경우, 혼합비에 관해서는 특별히 한정되지 않는다.

[0184] 정석에 의해, 식(V)로 표시되는 화합물의 고체를 석출시킨 후, 필요에 따라서 고체의 세정을 행하고, 정제를 행해도 된다. 세정에 이용하는 용매는, 전술한 것과 동일한 빈용매인 것이 바람직하지만, 세정 용매의 사용량도 포함하여 특별히 한정되지 않는다. 얻어진 고체를 감압하에서 건조시키는 것에 의해, 식(V)로 표시되는 화합물을 고체로서 취출할 수 있다.

[0185] 한편, 공정(4)의 조작에 있어서 물을 용매로서 이용했을 경우, 그 수용액을 동결건조시키는 것에 의해 식(V)로 표시되는 화합물을 취출해도 된다. 단, 동결건조를 행하기 위해서는 특수한 설비가 필요하고, 완전히 물을 제거하려면 장시간을 필요로 하기 때문에, 공업적인 규모로 제조를 행하는 것이 어려운 경우가 있다. 본 발명에서는, 바람직하게는 전술한 바와 같이 정석을 행하는 것에 의해, 설비나 공정의 간략화를 실현할 수 있다.

[0186] 본 발명의 방법으로 얻어지는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체 중의 중금속 불순물 함유량은, 100ppb 이하가 바람직하고, 10ppb 이하가 보다 바람직하다. 중금속 불순물 함유량 측정은, 고주파 유도 결합 플라즈마 질량 분석계(ICP-MS)를 이용하여 행하는 것이 일반적이지만, 이 측정 방법으로 한정되지 않는다. ICP-MS에 의해 분석을 행할 때에는, 폴리머 샘플을 용매로 희석하여 측정을 행한다. 이용하는 용매는, 폴리머가 용해되고, 또한 금속을 포함하지 않는 것이 필수이다. 초순수나 전자 공업용 N-메틸-2-피롤리돈 등이 특히 바람직하지만, 이들로 한정되지 않는다. 희석률은, 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 10~100,000배, 더욱 바람직하게는 50~1,000배이다.

[0187] 본 발명의 방법으로 얻어지는 폴리알킬렌 글라이콜 유도체 중의, 공정(1) 또는 공정(3) 혹은 (3')에서 사용한 알칼리 금속 또는 알칼리 금속 화합물 유래의 알칼리 금속 이온의 함량은, 50ppm 이하가 바람직하고, 10ppm 이하가 보다 바람직하다. 여기서, 알칼리 금속 이온 함량은, 콤팩트 나트륨 이온 미터, 콤팩트 칼륨 이온 미터((주)호리바제작소제) 등의 시판되는 알칼리 금속 이온 미터를 이용하여 측정된다. 공정(3) 또는 (3')에서 얻어지는 반응액 중의 알칼리 금속 이온 함량은 2,000ppm 이상으로, 본 발명의 정제 방법(공정(4))에 의해, 적은 이온 교환 수지로 효율적으로 알칼리 금속 이온을 제거할 수 있다.

[0188] **실시예**

[0189] 이하, 합성예, 실시예 및 비교예를 나타내어 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 하기 실시예로 한정되지 않는다. 한편, 중량 평균 분자량(Mw) 및 수 평균 분자량(Mn)은, GPC에 의해 폴리에틸렌 글라이콜 환산치로서 측정된 것이다. GPC의 측정 조건은 이하와 같다.

[0190] 컬럼: PL-gel MIXED-D 2분

[0191] 이동상: DMF(브로민화 리튬 0.01mol/L 용액)

[0192] 컬럼 오븐 온도: 65℃

[0193] 샘플 농도: 0.20질량%

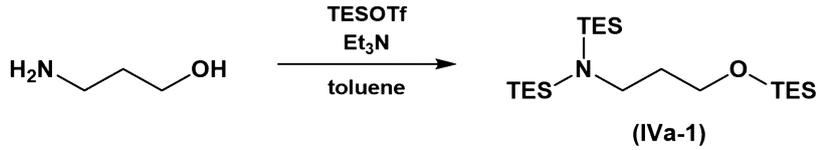
[0194] 샘플 주입량: 100 μ L

[0195] 유량: 0.7mL/min

[0196] [1] 구전자제의 합성

[0197] [합성예 1] 구전자제(IVa)의 합성

[0198] (1) 중간체(IVa-1)의 합성



[0199]

[0200] 10L 4구 플라스크에, 3-아미노-1-프로판올 237.6g, 트라이에틸아민 1183.0g 및 톨루엔 711.8g을 투입하고, 질소 분위기하에서 트라이에틸실릴트라이플루오로메테인 설포네이트(TESOTf) 3,008.9g을 적하했다. 80℃에서 16시간 교반한 후, 반응액을 분액 깔때기로 옮기고, 하층을 분리했다. 그 후, 상층을 냉수와 포화 식염수로 세정하고, NaSO₄, 활성탄 및 산화알루미늄을 가하고 1시간 교반했다. 셀라이트 여과를 행한 후, 감압 증류에 의해 중간체 (IVa-1)을 1,225.8g(수율 92%) 얻었다.

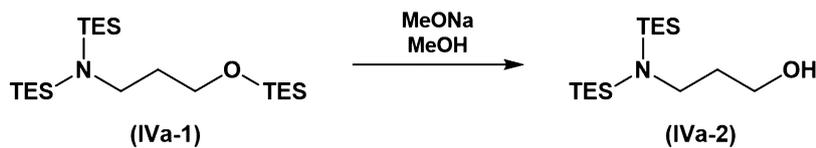
[0201] 중간체(IVa-1)

[0202] 무색 액체

[0203] 비점: 152℃ / 30Pa

[0204] ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.60(18H, q), 0.94(27H, t), 1.62(2H, m), 2.83(2H, m), 3.54(2H, t)

[0205] (2) 중간체(IVa-2)의 합성



[0206]

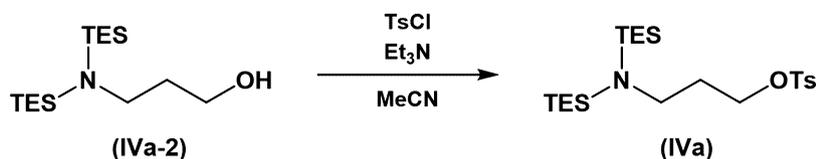
[0207] 5L 플라스크에, 실릴 보호체(IVa-1) 1,254.7g, 메탄올 1,000.0g 및 28질량% 나트륨 메톡사이드의 메탄올 용액 28.9g을 투입하고, 60℃에서 5시간 교반했다. 그 후, 트라이에틸메톡시실레인을 감압 증류제거하고, 메탄올 850.0g을 넣고 다시 60℃에서 교반했다. 마찬가지로의 조작을 반복하고, 반응이 완결된 후 탄산 수소 나트륨으로 켄칭하고, 톨루엔으로 용매 치환한 후, 염을 여과로 제거했다. 그 후, 활성탄 및 산화 알루미늄을 가하고 1시간 교반하고, 셀라이트 여과를 행한 후, 톨루엔을 감압 증류제거하여 중간체(IVa-2)를 893.3g(조(粗)수율 99%) 얻었다. 이 조생성물은 중간체로서 충분한 순도를 갖고 있어, 이대로 다음의 공정에 이용했다.

[0208] 중간체(IVa-2)

[0209] 무색 액체

[0210] ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.60(12H, q), 0.93(18H, t), 1.67(2H, m), 2.85(2H, m), 3.59(2H, m)

[0211] (3) 구전자체(IVa)의 합성



[0212]

[0213] 10L 4구 플라스크에, 중간체(IVa-2) 760.7g, 트라이에틸아민 761g 및 아세트나이트릴 880.0g을 투입하고, 질소 분위기하에서, 파라톨루엔설포닐 클로라이드(TsCl) 717.2g을 아세트나이트릴 1,440.0g에 용해시킨 용액을 빙냉 하면서 적하했다. 빙냉하에서 3.5시간 교반한 후, 물로 켄칭하고, 반응액을 분액 깔때기로 옮겨, 톨루엔으로 추출했다. 그 후 유기층을 물과 포화 식염수로 세정하고, NaSO₄로 건조한 후, 용매를 감압 증류제거했다. 그 후, 얻어진 조생성물을 헥세인에 용해하고, 활성탄, 산화 알루미늄을 가하고 1시간 교반한 후, 셀라이트 여과하고, 헥세인을 감압 증류제거하여 구전자체(IVa)를 1,067.1g(조수율 93%) 얻었다. 이 조생성물은 충분한 순도를 갖고 있어, 이대로 다음의 공정에 이용했다.

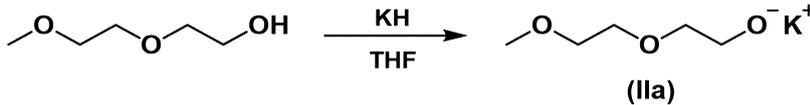
[0214] 구전자제(IVa)

[0215] 박황색 액체

[0216] $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 0.54(12\text{H}, \text{q}), 0.89(18\text{H}, \text{t}), 1.68(2\text{H}, \text{m}), 2.45(3\text{H}, \text{s}), 2.71(2\text{H}, \text{m}), 3.98(2\text{H}, \text{t})$

[0217] [2] 중합 개시제의 합성

[0218] [실시예 1] 중합 개시제(IIa)의 합성



[0219]

[0220] (1) 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터의 증류

[0221] 500mL 2구 가지형 플라스크에, 교반자를 투입하고, 정류관, 온도계, 리비히 냉각기, 분류관, 50mL 가지형 플라스크(2개) 및 300mL 2구 플라스크(1개)를 접속하여, 증류 장치를 조립했다. 장치 내의 진공도를 10Pa 이하로 유지한 후, 오일배스 및 히트건을 사용하여 장치 내를 가온하여, 계 내의 수분을 제거했다. 그 후, 질소 기류하에서 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터(도교화성공업(주)제)을 500mL 2구 가지형 플라스크 내에 투입하고, 감압 증류를 행했다. 칼 피셔 수분계에 의해 증류 후의 함수율을 측정된 결과, 수분은 1ppm 이하였다.

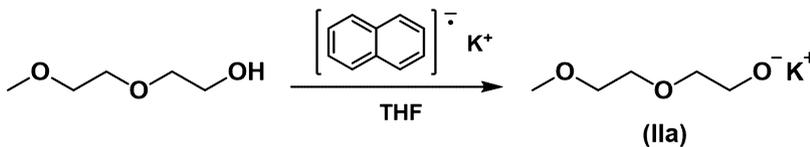
[0222] (2) 테트라하이드로퓨란(THF)의 증류

[0223] 3L 2구 가지형 플라스크 중에, 교반자를 투입하고, 정류관, 온도계, 덤로스 냉각기, 분류관, 200mL 가지형 플라스크 및 2L 2구 플라스크를 접속하여, 증류 장치를 조립했다. 장치 내의 진공도를 10Pa 이하로 유지한 후, 오일배스 및 히트건을 사용하여 장치 내를 가온하여, 계 내의 수분을 제거했다. 그 후, 질소 기류하에서 무수 THF(간토화학(주)제), 금속 나트륨 조각(간토화학(주)제), 벤조페논(도교화성공업(주)제)을 3L 2구 가지형 플라스크 내에 투입하고, 상압하에서 5시간 환류를 행했다. 3L 2구 가지형 플라스크 내가 청자색이 된 것을 확인 후, 2L 2구 플라스크 중에 증류 THF를 취출했다. 칼 피셔 수분계에 의해 증류 후의 함수율을 측정된 결과, 수분은 1ppm 이하였다.

[0224] (3) 중합 개시제(IIa)의 합성

[0225] 질소 분위기하의 글로브 박스 내에서, 수소화 칼륨 15.98g(간토화학(주)제, 미네랄 오일상)을 칭량하고, 온도계, 적하 깔때기 및 덤로스 냉각기를 접속한 500mL 4구 플라스크에, 질소 기류하에서 투입했다. 헥세인 세정에 의해 미네랄 오일을 분리 후, 약 2시간 진공 건조하여, 6.193g(154mmol)의 수소화 칼륨을 얻었다. 플라스크 내에 시린지로 증류 THF 127.65g을 첨가했다. 적하 깔때기에 증류 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터 18.737g(156mmol)를 넣어 소량씩 적하했다. 숙성을 2시간 행하여, 중합 개시제(IIa)의 THF 용액 148.62g(1.05mmol/g)을 얻었다. 이 때, 염의 석출 및 백탁은 관측되지 않았다. 상기 반응에 의해 합성된 중합 개시제(IIa)와 개시제 원료 알코올의 물질량 비율은, 99:1이었다.

[0226] (4) 중합 개시제(IIa)의 다른 방법에 의한 합성

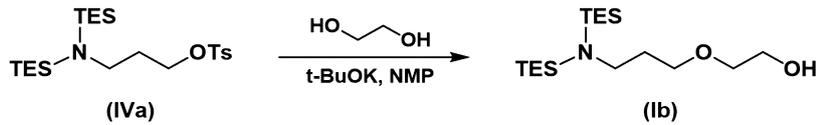


[0227]

[0228] 글로브 박스 내에서, 나프탈렌 128.8g을 칭량하고, 200mL 2구 플라스크에 넣어 2시간 진공 건조했다. 그 후, 진공 건조한 나프탈렌 128.3g을 1L 4구 플라스크로 옮기고, 증류 THF 643.5g에 용해시킨 후, 칼륨 37.3g을 첨가하고, 글로브 박스 내에서 7시간 교반하여, 칼륨 나프탈레나이드의 THF 용액을 조제했다(1.18mmol/g). 그 후, 1L 4구 플라스크에 상기 칼륨 나프탈레나이드의 THF 용액 802.5g을 옮기고, 글로브 박스 내에서, 적하 깔때기에 넣은 증류 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터 119.0g을 빙냉하면서 적하했다. 그 후, THF 및 나프탈렌을 감압 증류제거하고, 얻어진 잔사 196.8g을 증류 THF에 용해하여, 중합 개시제(IIa)의 THF 용액 965.1g(0.98mmol/g)을 얻었다. 이 때, 염의 석출 및 백탁은 관측되지 않았다.

[0229] [실시예 2] 중합 개시제(IIb)의 합성

[0230] (1) 중간체(Ib)의 합성



[0231]

[0232] 100mL 3구 플라스크에, 에틸렌 글라이콜 6.78g, N-메틸피롤리돈(NMP) 10g 및 칼륨 tert-부톡사이드(t-BuOK) 1.35g을 투입하고, 30분 교반 후, 구전자제(IVa) 5.0g을 NMP 15g에 녹인 용액을 상온에서 적하했다. 60℃까지 승온하고, 5시간 교반한 후, 탄산수소나트륨 0.18g을 이용하여 반응 정지했다. 계속하여 다이페닐 에터에 용매 치환한 후, 석출된 염을 여과로 제거했다. 그 후 감압 증류하여, 중간체(Ib)를 3.16g(수율 65.7%) 얻었다. 증류 후의 함수율을 측정된 결과, 수분은 1ppm 이하였다.

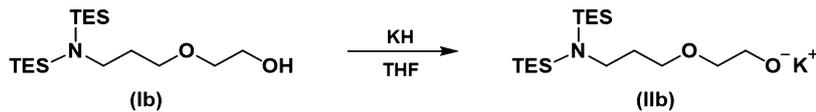
[0233] 중간체(Ib)

[0234] 무색 액체

[0235] 비점: 118-122℃ / 10Pa

[0236] ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.60(12H, q), 0.93(18H, t), 1.68(2H, m), 1.96(1H, bs), 2.82(2H, m), 3.40(2H, t), 3.50(2H, m), 3.73(2H, m)

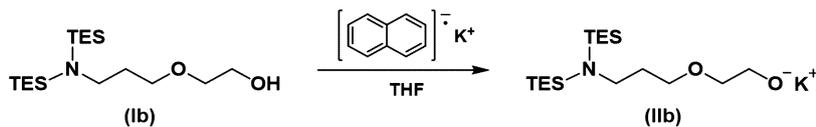
[0237] (2) 중합 개시제(IIb)의 합성



[0238]

[0239] 질소 분위기하의 글로브 박스 내에서, 50mL 3구 플라스크에 수소화 칼륨(간토화학(주)제, 미네랄 오일상)을 투입하고, 헥세인 세정에 의해 미네랄 오일을 분리 후, 약 2시간 진공 건조하여, 0.50g(12.5mmol)의 수소화 칼륨을 얻었다. 플라스크 내에 시린지로 증류 THF를 7.71g 첨가하고, 중간체(Ib) 4.44g(12.8mmol)을 상온에서 적하했다. 상온에서 1시간 교반한 후, 50℃에서 2시간 교반을 행하여, 식(IIb)로 표시되는 화합물의 THF 용액 12.40g(1.02mmol/g)을 얻었다. 이 때 염의 석출 및 백탁은 관측되지 않았다. 상기 반응에 의해 합성된 중합 개시제(IIb)와 개시제 원료 알코올(Ib)의 물질량 비율은, 98:2였다.

[0240] (3) 중합 개시제(IIb)의 다른 방법에 의한 합성

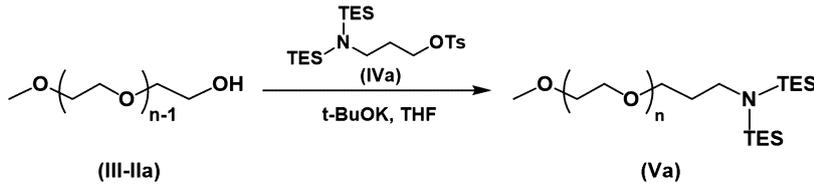


[0241]

[0242] 질소 분위기하의 글로브 박스 내에서, 나프탈렌 2.02g 및 칼륨 0.68g을 칭량하고, 100mL 3구 플라스크에 넣어 1시간 진공 건조했다. 그 후 질소 분위기하로 되돌리고, 플라스크 내에 시린지로 증류 THF 19.65g을 첨가했다. 1시간 교반하여, 칼륨 나프탈레나이드의 THF 용액을 조제했다(0.71mmol/g). 한편, 질소 분위기하, 50mL 3구 플라스크에, 중간체(Ib) 1.96g(5.64mmol)을 시린지로 넣었다. 거기에, 상기 칼륨 나프탈레나이드의 THF 용액을 상온에서 7.85g 적하했다. 숙성을 1시간 행하여, 중합 개시제(IIb)의 THF 용액 9.77g(0.58mmol/g)을 얻었다. 이 때 염의 석출 및 백탁은 관측되지 않았다. 상기 반응에 의해 합성된 중합 개시제(IIb)와 개시제 원료 알코올(Ib)의 물질량 비율은, 98:2였다.

[0243] [3] 폴리머의 합성

[0244] [실시예 3] 폴리머(Va)의 합성



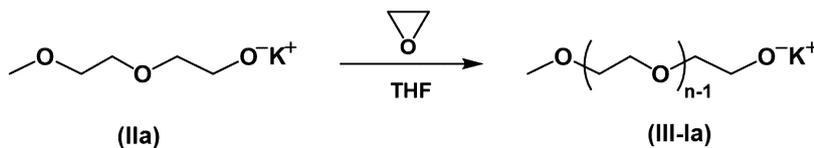
[0245]

[0246] 건조시킨 200mL 3구 플라스크에, 메톡시 폴리에틸렌 글라이콜(Aldrich사제) 10g을 넣고 THF 40g에 용해했다. 질소 기류하에서 구전자제(IVa) 0.793g 및 t-BuOK의 THF 용액(1mol/L) 0.173mL를 첨가하고, 40℃로 유지하면서 5시간 숙성을 행했다. 반응 종료 후, 40℃인 채로 여과를 행하고, 석출된 염을 제거했다. 교반자가 들어간 300mL 비커에 헥세인 150g을 투입하고, 그 중에 여과액을 적하 후, 10분간 숙성을 행했다. 생성된 백색 분말을 여과 후, 분말을 원래의 비커로 되돌리고, 헥세인 100g으로 10분간 세정을 행하고, 추가로 마찬가지로의 세정 조작을 1회 실시했다. 얻어진 백색 분말을 진공 건조한 결과, 7.12g의 폴리머(Va)를 얻었다.

[0247] 한편, ¹H-NMR로부터, 얻어진 폴리머에는, 반응 부생성물인 p-톨루엔설폰산 칼륨이, 해당 폴리머에 대해 등몰량 이상 포함되어 있음이 확인되었다. 또한, 콤팩트 칼륨 이온 미터((주)호리바제작용소제)로부터, 2,000ppm 이상의 칼륨 이온을 포함하고 있음을 알 수 있었다.

[0248] [실시예 4] 폴리머(Va)의 다른 방법에 의한 합성

[0249] (1) 폴리머(III-Ia)의 합성

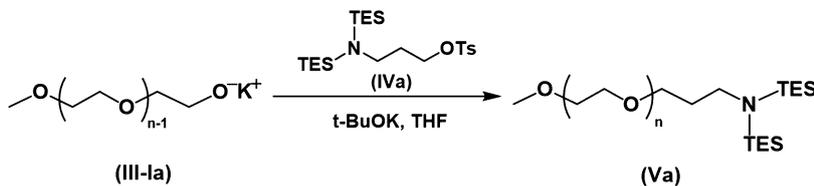


[0250]

[0251] 온도계, 적하 깔때기, 덩로스 냉각기를 접속한 2L 4구 플라스크 중에 교반자를 투입했다. 장치 내의 진공도를 10Pa 이하로 유지한 후, 오일배스 및 히트건을 사용하여 장치 내를 가온하여, 계 내의 수분을 제거했다. 그 후, 질소 기류하에서 2L 4구 플라스크내에, 중합 개시제(IIa)의 THF 용액 4.59g(0.98mmol/g)과 증류 THF 420g을 첨가했다.

[0252] 적하 깔때기에 에틸렌 옥사이드 63g 및 증류 THF 120g을 투입하고, 2L 4구 플라스크 내에 조금씩 적하했다. 2L 4구 플라스크 내의 온도가 안정된 것을 확인 후, 45℃로 온도를 유지한 오일배스에 2L 4구 플라스크를 담그고, 6시간 숙성을 행했다. 반응 종료 후, 오일배스를 떼고, 반응계를 실온까지 냉각하여, 폴리머(III-Ia)를 포함하는 용액을 얻었다.

[0253] (2) 폴리머(Va)의 합성



[0254]

[0255] 상기 폴리머(III-Ia)를 포함하는 용액에, 구전자제(IVa) 6.2g 및 t-BuOK의 THF 용액(1 mol/L) 9mL를 첨가하고, 40℃에서 5시간 숙성을 행했다. 반응 종료 후, 40℃인 채로 여과를 행하고, 석출된 염을 제거했다. 교반자가 들어간 2,000mL 비커에 헥세인 1,260g을 넣고 적하 깔때기를 사용하여 얻어진 액을 5분에 걸쳐 적하한 후, 10분간 숙성을 행했다. 생성된 백색 분말을 여별 후, 분말을 원래의 비커로 되돌리고, 헥세인 440g으로 10분간 세정을 행하고, 추가로 마찬가지로의 세정 조작을 1회 실시했다.

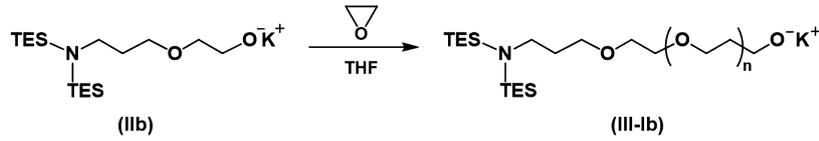
[0256] 얻어진 백색 분말을 진공 건조한 결과, 57.2g의 폴리머(Va)를 얻었다. GPC 측정을 행한 결과, Mw=12,200, Mw/Mn=1.03이었다.

[0257] 한편, ¹H-NMR로부터, 얻어진 폴리머에는, 반응 부생성물인 p-톨루엔설폰산 칼륨이, 해당 폴리머에 대해 등몰량

이상 포함되어 있음이 확인되었다. 또한, 콤팩트 칼륨 이온 미터((주)호리바제작소제)로부터, 2,000ppm 이상의 칼륨 이온을 포함하고 있음을 알 수 있었다.

[0258] [실시에 5] 개시제(IIb)를 사용한 폴리머(Vb)의 합성

[0259] (1) 폴리머(III-Ib)의 합성

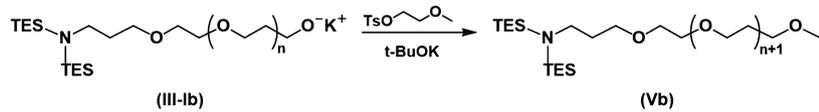


[0260]

[0261] 온도계, 적하 깔때기, 덤로스 냉각기를 접속한 500mL 4구 플라스크 중에 교반자를 투입했다. 장치 내의 진공도를 10Pa 이하로 유지한 후, 오일배스 및 히트컨을 사용하여 장치 내를 가온하여, 계 내의 수분을 제거했다. 그 후, 질소 기류하에서 2L 4구 플라스크 내에 중합 개시제(IIb)의 THF 용액 1.69g(1.02mmol/g)과 증류 THF 140g을 첨가했다. 적하 깔때기에 에틸렌 옥사이드 20g과 증류 THF 40g을 투입하여, 500mL 4구 플라스크 내에 조금씩 적하했다. 500mL 4구 플라스크 내의 온도가 안정된 것을 확인 후, 45~50℃에서 8시간 숙성을 행했다.

[0262] 반응 종료 후, 오일배스를 떼고, 반응계를 실온까지 냉각하여, 폴리머(III-Ib)를 포함하는 용액을 얻었다. 얻어진 용액을 소량 샘플링하고, 아세트산으로 반응 정지하여 GPC 측정을 행한 결과, Mw=8,000, Mw/Mn=1.04였다.

[0263] (2) 폴리머(Vb)의 합성



[0264]

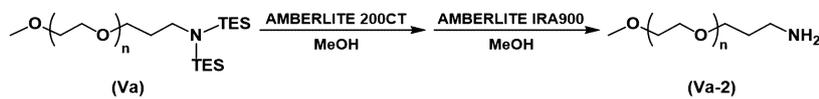
[0265] 상기 공정에서 얻어진 폴리머(III-Ib)를 포함하는 용액 중에, 2-메톡시에틸 p-톨루엔 설페이트를 2.05g, t-BuOK 0.50g을 첨가하고, 40℃에서 5시간 교반했다. 반응액 중의 염을 여과에 의해 제거한 후, 25질량%까지 농축하고, 농축액을 적하 깔때기로 옮겼다. 교반자가 들어간 500mL 비커 중 헥세인을 200g 투입하고, 그 중에 농축액을 10분에 걸쳐 적하 후, 10분간 숙성을 행했다. 생성된 백색 분말을 여과 후, 분말을 원래의 비커로 되돌리고, 헥세인 100g으로 10분간 세정을 행하고, 추가로 마찬가지로의 세정 조작을 1회 실시했다.

[0266] 얻어진 백색 분말을 진공 건조한 결과, 18.6g의 폴리머(Vb)를 얻었다. GPC 측정을 행한 결과, Mw=8,000, Mw/Mn=1.05였다.

[0267] 한편, ¹H-NMR로부터, 얻어진 폴리머에는, 반응 부생성물인 p-톨루엔설포닉산 칼륨이, 해당 폴리머에 대해 등몰량 이상 포함되어 있음이 확인되었다. 또한, 콤팩트 칼륨 이온 미터((주)호리바제작소제)로부터, 2,000ppm 이상의 칼륨 이온을 포함하고 있음을 알 수 있었다.

[0268] [4] 폴리머의 이온 교환 수지 정제에 의한 탈보호 및 정제

[0269] [실시에 6] 폴리알킬렌 글라이콜 유도체(Va-2)의 조제



[0270]

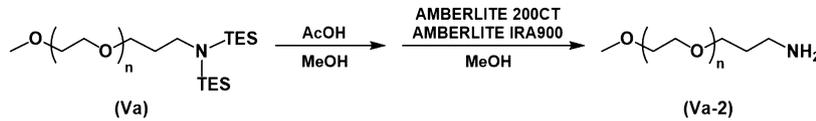
[0271] 양이온 교환 수지 앰버라이트 200CT(다우 케미컬사제) 20g을 컬럼에 충전하고, 메탄올 200g으로 세정을 행했다. 100mL 2구 가지형 플라스크 중에서, 폴리머(Va) 10g을 메탄올 40g에 용해하고, 얻어진 폴리머 용액을 전술한 컬럼 내에 펌프를 사용하여 이송했다. 컬럼으로부터 나온 폴리머 용액을 전술한 2구 가지형 플라스크로 되돌려, 3시간 순환을 행했다. 그 후, 폴리머 용액을 가지형 플라스크로 배출하고, 메탄올 20g으로 컬럼 내의 수지를 세정하고 폴리머의 회수를 행했다.

[0272] 다음에, 음이온 교환 수지 앰버라이트 IRA900(다우 케미컬사제) 40g을 컬럼에 충전하고, 메탄올 400g으로 세정을 행했다. 앞의 공정에서 얻어진 폴리머 용액을 펌프를 사용하여 컬럼 내로 이송하고, 컬럼으로부터 나온 폴리머 용액을 재차 동 가지형 플라스크로 되돌림으로써 순환을 행했다. 3시간 순환시킨 후, 폴리머 용액을 가지형 플라스크로 배출하고, 메탄올 40g으로 컬럼 내의 수지를 세정하고 폴리머의 회수를 행했다. 얻어진 반응액을 농축하여 메탄올을 날린 후, 톨루엔 67g에 용해하고, 헥세인 150g이 들어간 300mL 비커에 적하했다. 생성된

백색 분말을 여과 후, 분말을 원래의 비커로 되돌리고, 헥세인 75g으로 10분간 세정을 행하고, 추가로 마찬가지로의 세정 조작을 1회 실시했다.

[0273] 얻어진 백색 분말을 진공 건조하여, 7.4g의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체(Va-2)를 얻었다. GPC 측정을 행한 결과, Mw=12,500, Mw/Mn=1.03이었다. 한편, 얻어진 폴리머는, 콤팩트 칼럼 이온 미터부터 칼럼 이온 함량이 0ppm임을 알 수 있었다. 즉, 부생성물 및 염기성 화합물을 제거할 수 있음이 확인되었다.

[0274] [실시예 7] 폴리알킬렌 글라이콜 유도체(Va-2)의 다른 방법에 의한 조제



[0275] 200mL 3구 플라스크에, 폴리머(Va) 8.0g, 메탄올 32g 및 아세트산 0.2g을 투입하고, 35°C에서 3시간 교반했다. 양이온 교환 수지 앰버라이트 200CT 4.0g과 음이온 교환 수지 앰버라이트 IRA900 8.0g을 컬럼에 충전하고, 메탄올 170g으로 세정한 후, 전술한 반응 용액을 컬럼 내에 펌프를 사용하여 이송했다. 컬럼으로부터 나온 폴리머 용액을 3구 플라스크로 되돌려, 3시간 순환한 후, 가지형 플라스크로 배출하고, 컬럼 내의 수지를 메탄올 25g으로 세정했다. 얻어진 반응액을 농축하여 메탄올을 날린 후, 톨루엔 54g에 용해하고, 헥세인 120g이 들어간 300mL 비커에 적하했다. 생성된 백색 분말을 여과 후, 분말을 원래의 비커로 되돌리고, 헥세인 60g으로 10분간 세정을 행하고, 추가로 마찬가지로의 세정 조작을 1회 실시했다.

[0277] 얻어진 백색 분말을 진공 건조한 결과, 7.2g의 폴리알킬렌 글라이콜 유도체(Va-2)를 얻었다. GPC 측정을 행한 결과, Mw=12,500, Mw/Mn=1.03이었다. 한편, 얻어진 폴리머는, 콤팩트 칼럼 이온 미터로부터 칼럼 이온 함량이 0ppm임을 알 수 있었다. 즉, 부생성물 및 염기성 화합물을 제거할 수 있음이 확인되었다. 또한, ¹H-NMR 측정으로부터, 아세트산의 잔류가 보이지 않음이 확인되었다.

[0278] [5] 폴리머의 이온 교환 수지 정제에 의한 탈보호 및 정제

[0279] [비교예 1] 흡착 처리에 의한 폴리머(Va-2)의 합성

[0280] 100mL 3구 플라스크에, 폴리머(Va) 2.5g, 메탄올 10g 및 아세트산 64mg을 투입하고, 35°C에서 3시간 교반한 후, 칼럼 메톡사이드를 113mg 첨가하고 추가로 1.5시간 교반했다. 얻어진 반응액을 농축하여 메탄올을 날린 후, 톨루엔 23g에 용해하고, 흡착제인 KW2000(교와화학공업(주)제)을 가하고 2시간 교반한 후, 여과에 의해 KW2000을 제거했다. 얻어진 액을 헥세인 38g으로 정출하고, 생성된 백색 분말을 여과 후, 분말을 원래의 비커로 되돌리고, 헥세인 19g으로 10분간 세정을 행하고, 추가로 마찬가지로의 세정 조작을 1회 실시했다.

[0281] 얻어진 백색 분말을 진공 건조한 결과, 1.8g의 폴리머(Va-2)를 얻었다. GPC 측정을 행한 결과, Mw=12,400, Mw/Mn=1.03이었다. 한편, 얻어진 폴리머는 콤팩트 칼럼 이온 미터로부터 칼럼 이온 함량이 63ppm임을 알 수 있었다.

[0282] 콤팩트 칼럼 이온 미터를 이용한 칼럼 이온 함량의 분석 결과로부터, 비교예 1에서는 수용성 불순물의 제거가 불충분한데 반해, 실시예 6 및 7에서는 수용성 불순물을 완전하게 제거할 수 있음을 알 수 있었다.