

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07F 9/09
A61K 6/00 C07F 9/12
C07F 9/40 C07F 9/38



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00801007.2

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 16 日 [11] 授权公告号 CN 1153775C

[22] 申请日 2000.3.30 [21] 申请号 00801007.2
[30] 优先权
[32] 1999. 3. 31 [33] JP [31] 90662/1999
[32] 1999. 3. 31 [33] JP [31] 91653/1999
[32] 1999. 4. 1 [33] JP [31] 95145/1999
[32] 1999. 4. 28 [33] JP [31] 121319/1999
[32] 1999. 5. 21 [33] JP [31] 141004/1999
[86] 国际申请 PCT/JP2000/002002 2000.3.30
[87] 国际公布 WO2000/058316 英 2000.10.5
[85] 进入国家阶段日期 2001.1.31
[71] 专利权人 可乐丽股份有限公司
地址 日本冈山县仓敷市
[72] 发明人 冈田浩一 大月纯一 高桥浩二
南恭治 寺川荣一 原田美穗
审查员 吴红权

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨丽琴

权利要求书 4 页 说明书 63 页

[54] 发明名称 用在补齿可聚合组合物中的有机磷酸化合物

[57] 摘要

有机磷酸酯化合物，在该化合物的分子上具有至少一个可自由基聚合双键、至少一个具有一个或两个羟基的磷酸酯残基和至少一个具有 4 个或更多个碳原子的烃基，其中在 25℃ 下所述有机磷酸酯化合物的 10% (重量) 的甲醇溶液具有 0.5mS/cm 或更低的电导率，和/或所述有机磷酸酯化合物在 455nm 具有 90% 或更高的透光率；制备所述有机磷酸酯化合物的方法；补齿可聚合组合物，包括 (a) 所述有机磷酸酯化合物和 (b) 能够与所述有机磷酸酯化合物共聚合的可聚合单体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 有机磷酸酯化合物, 其具有以下结构: 其中具有 4 个或更多个碳原子的烃基和具有(甲基)丙烯酸酯基团的有机基团的每一个与磷酸酯基键合, 或具有以下结构: 其中磷酸酯基或膦酸酯基通过具有至少一个含有 4 个或更多个碳原子的烃基的连接基团与(甲基)丙烯酸酯基团键合, 其中所述有机磷酸酯化合物的 10%(重量)的甲醇溶液在 25℃ 下具有 0.5mS/cm 或更低的电导率, 和/或所述有机磷酸酯化合物在 455nm 具有 90%或更高的透光率。

10 2. 根据权利要求 1 的有机磷酸酯化合物, 其中所述有机磷酸酯化合物具有与具有 4 个或更多个碳原子的烃基键合的磷酸酯残基、具有(甲基)丙烯酸酯基团的有机基团和一个羟基基团的结构。

3. 根据权利要求 1 的有机磷酸酯化合物, 其中所述有机磷酸酯化合物具有通过具有至少一个含有 4 个或更多个碳原子的烃基的连接基团与(甲基)丙烯酸酯基团键合的具有一个或两个羟基的磷酸酯残基的结构。

4. 根据权利要求 3 的有机磷酸酯化合物, 其中所述连接基团为含有 4 个或更多个碳原子的脂族基团。

20 5. 根据权利要求 3 的有机磷酸酯化合物, 其中所述有机磷酸酯化合物具有通过具有至少一个含有 8 至 16 个碳原子的脂族基团的连接基团与(甲基)丙烯酸酯基团键合的具有两个羟基的磷酸酯残基的结构。

6. 根据权利要求 3 的有机磷酸酯化合物, 其中所述连接基团为含有 8 个或更多个碳原子和至少一个芳香基团的有机基团。

25 7. 根据前面权利要求 1 至 6 的任何一项的有机磷酸酯化合物, 在 25℃ 下其 10%(重量)的甲醇溶液具有 0.4mS/cm 或更低的电导率。

8. 补齿可聚合组合物, 包括:

(a) 在分子上含有至少一个可自由基聚合双键、至少一个具有一个或两个羟基的磷酸酯残基, 和至少一个具有 4 个或更多个碳原子的

烃基的有机磷酸酯化合物，其中在 25℃ 时所述有机磷酸酯化合物的 10%(重量)的甲醇溶液具有 0.5mS/cm 或更低的电导率，和/或在 455nm 下所述有机磷酸酯化合物具有 90%或更高的透光率；和
(b) 能够与所述有机磷酸酯化合物共聚合的可聚合单体。

5 9. 制备(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的方法，包括：

将 1 至 5 摩尔含有 4 至 30 个碳原子的二醇与 1 摩尔的(甲基)丙烯酸反应，在 60 至 90%(摩尔)的(甲基)丙烯酸反应比下得到含有所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和所述二醇的(甲基)丙烯酸二酯的反应混合物，所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和(甲基)丙烯酸二酯的摩尔比为 2 至
10 8；和

将所得的二醇的(甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应得到(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯。

10. 制备(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的方法，包括：

在胺化合物的存在下，将含有一个羟基、至少一个(甲基)丙烯酰基，和具有至少一个具有 4 至 30 个碳原子的烃基的有机酸残基的单羟基(甲基)丙烯酸酯与磷酰氯反应得到含有所述(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯、(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯的氯化物和胺盐的反应混合物；
15

采用酸性水溶液洗涤所述反应混合物将所述胺盐萃取到水层；和

采用电解质水溶液洗涤所得的反应混合物，通过水解(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯的氯化物形成的氯化氢而呈酸性。
20

11. 根据权利要求 10 的方法，其中所述得到含有(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯、(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯氯化物和胺盐的反应混合物的步骤包括在胺化合物存在下将单羟基(甲基)丙烯酸酯与磷酰氯反应得到(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯氯化物；和随后在胺化合物存在下将(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯氯化物与水反应得到含有所述(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯和痕量的(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯氯化物的反应混合物。
25

12. 制备有机磷酸酯化合物的方法，包括以具有至少一个羟基的(甲基)丙烯酸酯化合物作为原料，采用磷酰氯将所述原料的羟基磷酸

酯化，其中所述(甲基)丙烯酸酯化合物通过(甲基)丙烯酸的酯化制备，采用(甲基)丙烯酸的衍生物将在分子上具有4个或更多个碳原子和两个或更多个羟基的有机基团的多元醇化合物酯化，而保持至少一个羟基，并且其中在所述多元醇化合物中的羰基化合物的含量为0.1%(摩尔)或更少。

13. 根据权利要求12的方法，其中所述多元醇化合物为具有4至30个碳原子的二醇。

14. 制备(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的方法，包括：

将1至5摩尔的含有0.1%(摩尔)或更少的量的羰基化合物并具有4至30个碳原子的二醇与1摩尔的(甲基)丙烯酸反应得到含有所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和所述二醇的(甲基)丙烯酸二酯的反应混合物；

在胺化合物存在下，将所得的(甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应得到含有所述(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的反应混合物；和

15 采用酸性水溶液和采用电解质的水溶液洗涤所得的反应混合物。

15. 根据权利要求14的方法，其中得到含有所述(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的反应混合物的步骤和采用酸性水溶液和电解质水溶液洗涤所述反应混合物的步骤包括：

20 在胺化合物的存在下，使所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应得到(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的氯化物；

随后在胺化合物的存在下使所述(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的氯化物与水反应得到含有所述(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯和痕量的(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯氯化物的反应混合物；和

25 接着采用酸性水溶液洗涤所述反应混合物将胺盐萃取入水层中，采用电解质水溶液洗涤所得的反应混合物，通过(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯氯化物水解形成的氯化氢而呈酸性。

16. 根据权利要求14或15的方法，其中所述(甲基)丙烯酸的反

应比为 60 至 90%(摩尔)。

17. 根据权利要求 10、11、14 和 15 的任何一项的方法，其中所述胺化合物以少于化学计算量的量使用，因此所述反应混合物含有所述(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯氯化物。

5 18. 根据权利要求 10、11、14 和 15 的任何一项的方法，其中在 pH 值为 3 或更低的酸性条件下进行所述水溶液洗涤。

19. 根据权利要求 13 至 15 的任何一项的方法，其中在所述二醇中的羰基化合物的含量为 0.05%(摩尔)或更少。

20. 根据权利要求 9 和 12 至 15 的任何一项的方法，其中使用具有 8 至 16 个碳原子的亚烷基的二醇。
10

21. 根据权利要求 9 和 13 至 15 的任何一项的方法，其中所述二醇为 1,10-癸二醇。

22. 根据权利要求 10 或 11 的方法，其中所述单羟基(甲基)丙烯酸单酯为 10-甲基丙烯酰氧基癸-1-醇。

用在补齿可聚合组合物中的有机磷化合物

5 技术领域

本发明涉及具有可聚合基团的有机磷酸酯化合物(以下也称为“磷酸酯单体”)、制备该化合物的方法和含有所述有机磷酸酯化合物的补齿可聚合组合物,所述补齿可聚合组合物显示出优异的粘合强度。

10

背景技术

15

人们使用牙齿粘合剂将复原材料粘合在牙齿的缺陷部位或将所述材料覆盖在该部位上,并长时间维持复原材料,由此极大地有益于当前的牙齿护理服务。如上所述,临床技术广泛地使用牙齿粘合剂的最大的原因在于发展了粘合到牙齿(具体为牙质组织)的技术。

20

特别是自20世纪70年代以来人们积极进行了粘合到牙齿上的研究,具体地讲人们已经尝试了应用在化合物中具有酸基团如磷酸根或羧酸根的与羟基磷灰石(牙齿的主要成分)具有反应性的可聚合单体。然而,那时已知的磷酸酯单体如磷酸二氢2-甲基丙烯酰氧乙酯根本没有防水性,甚至作为牙齿粘合剂使用时也根本没有显示出对牙齿,具体为对牙质组织的粘合。

25

然而,在本申请人所作的研究中阐明了在具有磷酸根的单体中,在分子结构中具有强疏水性烃基的磷酸酯单体显示出非常高的对牙齿的粘合,和甚至在潮湿的条件下(如口腔中)也显示出高水平的粘合持久性。

本申请人提出的有机磷酸酯单体的特征在于: $-P(O)(OH)_2$ 基或 $>P(O)(OH)$ 基通过含有大量碳原子的强疏水性烃基与可聚合基团如(甲基)丙烯酸基团结合。这些技术的细节在本申请人提交的专利申请,

如日本专利公开号 Sho 58-21607 和 Sho 58-21687(相应于美国专利 4,539,382)中公开。

如果说通过使用在上述公开中描述的这些磷酸酯单体作为牙齿粘合剂是第一次建立粘合牙齿的技术是不夸张的。从那以后，人们提出了通过使用一组这些磷酸酯单体的各种形式的牙齿粘合剂。上述由本申请人提出的磷酸酯单体在使这些技术得到高的粘合性中发挥了极大的作用。

在制备上述磷酸酯单体如(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯(以下也称为“磷酸单酯”)中主要采用的制备方法包括：将二醇与(甲基)丙烯酸的反应产物(甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应，水解所得的具有- $P(O)Cl_2$ 基的化合物。这种方法已经由本申请人在日本专利公开号 Sho 59-139392 中公开，其中所述方法包括 4 步反应步骤，步骤(I)至(IV) 在以下详细描述。

(I) (甲基)丙烯酸单酯的制备

通过二醇和(甲基)丙烯酸的酯化反应制备(甲基)丙烯酸单酯。在该反应中，得到了作为副产物的(甲基)丙烯酸二酯，在产物中还包括未反应的二醇。

(II) 除去反应混合物中未反应的二醇

当二醇为水溶性时，通常可通过采用水反复洗涤在步骤(I)中得到的混合物除去所述二醇。另一方面，当二醇为水难溶性时，适当地选择所述二醇不溶的非极性有机溶剂如正己烷、环己烷、苯或甲苯，将反应混合物采用所述有机溶剂稀释 2 至 10 倍，并由此可通过过滤除去沉淀的二醇。然而，由于作为副产物的(甲基)丙烯酸二酯对各种溶剂的溶解性与(甲基)丙烯酸单酯的相似，通过这类方法将它们从反应混合物中分离是较为困难的。因此，在接下来的方法中，单酯是作为与二酯的混合物使用。

(III) 磷酸单酯的制备

将含有(甲基)丙烯酸单酯和(甲基)丙烯酸二酯的混合物与磷酰氯

或焦磷酸反应制备磷酸单酯。在该方法中，所述磷酸酯单体可定量地从(甲基)丙烯酸单酯中制备。

(IV) 磷酸单酯的分离

5 将所述反应混合物加入非极性有机溶剂，如正己烷或甲苯中，作为步骤(I)的副产物的(甲基)丙烯酸二酯溶解在所述有机溶剂中并通过萃取除去而得到高纯度的磷酸单酯。或者通过形成所述磷酸单酯的钠盐或钡盐将其萃取到水层，分离水不溶性的(甲基)丙烯酸二酯，随后再次将所述水层酸化回收磷酸单酯，由此得到具有高纯度的磷酸单酯。

10 本申请人自己已经生产了上述磷酸单酯，并向市场推出了含有所述磷酸单酯的补齿材料。另外，在上述公开中具体描述的制备方法可在工业规模上相对容易地进行，所得的磷酸酯单体在实际应用中具有较为满意的性能。然而，本发明追求进一步提高以下特征以提供更高质量的磷酸酯单体。

15 1) 提高磷酸酯单体(磷酸单酯)的产率

在步骤(I)中得到的反应混合物中除了未反应的二醇和(甲基)丙烯酸单酯外还含有大量的不需要的(甲基)丙烯酸二酯产物，它们基本上都存在于随后的磷酸单酯的制备中。本发明人的研究表明单酯/二酯/未反应的二醇的比例为 0.8-2/1/0.5-1.5。(甲基)丙烯酸二酯的形成只会浪费二醇，这在经济上是不利的。特别是当二醇价格较高时，在成本上将出现大的问题。

20 另外，在步骤(IV)中，如果混合的(甲基)丙烯酸二酯的量与所需的(甲基)丙烯酸单酯的比例较大，当所述二酯通过采用己烷等萃取除去纯化时，纯度似乎难于提高。另外，如果为了提高纯度，在萃取中使用的溶剂的量将变得很大，或重复萃取步骤的次数变得很大，因此同样出现不利于经济和效率的问题。

25 2) 降低着色

通过液相色谱分析测定，发现通过上述制备方法得到的磷酸单

酯具有令人满意的高纯度。然而当所述磷酸单酯经过纯化后，在某些情况下可观察到浅黄色至浅棕色的着色。在含有这种颜色的磷酸单酯的牙齿粘合剂中，将出现难于调整所述粘合剂的色调至所需的具有优异的视觉可接受的外观，和用所述粘合剂修补的部位的颜色与周围牙齿的外观不相配的缺点。

3) 改进贮存稳定性

当将磷酸酯单体本身或含有磷酸酯单体的牙齿粘合剂长时间贮存时，其粘度会增加，因此在某些情况下会引起凝胶作用或凝固作用。此外还会产生降低产物的质量，如在凝胶化或凝固后粘合剂具有较低的粘合强度的问题。

因此，本发明的一个目标是提供具有进一步提高贮存稳定性和色调与牙齿和牙齿修复材料相配，具体用于牙齿粘合剂的有机磷酸酯化合物(磷酸酯单体)，所述有机磷酸酯化合物含有可聚合基团。

本发明的另一个目标是提供由原料二醇有效地制备所述磷酸酯单体，特别是(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的方法。

本发明的另一个目标是提供含有所述磷酸酯单体的补齿可聚合组合物。

通过以下的描述，本发明的种种目标会变得显而易见。

本发明的公开

经过深入细致的研究，本发明人发现上述的贮存稳定性与在磷酸酯单体中包含的痕量的离子物质有关。所述离子物质大概归因于所用的原料和试剂、溶剂中的杂质、副产物、反应容器等。本发明人发现存在着当这些离子物质的含量越大与贮存稳定性有关的问题就越明显的趋势。另外，当以定量测定掺杂在所述磷酸酯单体中的离子物质的方法来测量所得的磷酸酯单体的电导率时，存在着电导率越大贮存稳定性就越差的明显关系。具体地讲，本发明人发现当所述磷酸酯单体的 10%(重量)的甲醇溶液的电导率为 0.5mS/cm 或更

低,更优选 0.4mS/cm 或更低时,所述磷酸酯单体和含有所述磷酸酯单体的补齿可聚合组合物具有优异的贮存稳定性。

另外,本发明人建立了定量测定所述磷酸酯单体的颜色水平的方法,并认识到当在 455nm 下测定所述磷酸酯单体的透光率为 90%
5 或更高,更优选 95%或更高时与色调相配有关的问题可得到解决。

另外,本发明人经过进一步的研究结果发现引起所述磷酸酯单体着色的原因为为原料二醇中包含的一种具有羰基的化合物。此外,他们发现当上述羰基化合物的量占原料二醇的 0.1%(mol)或更少,更优选 0.05%(mol)或更少时,可制备具有优异色调相配性的可用作补齿
10 可聚合组合物的原料的磷酸酯单体。

此外,本发明人经过对本制备方法中的原料、中间体、制备条件和洗涤方法等的研究发现所述磷酸酯单体、具体为(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的产率可通过在所述方法中加入新的步骤而得到提高。因此,本发明是较为理想的。

15 具体地讲,本发明涉及:

[1] 在分子上含有至少一个可自由基聚合双键、至少一个具有一个或两个羟基的磷酸酯残基,和至少一个具有 4 个或更多个碳原子的烷基的有机磷酸酯化合物,其中在 25℃ 时所述有机磷酸酯化合物的 10%(重量)的甲醇溶液具有 0.5mS/cm 或更低的电导率,和/或所述有机磷酸酯化合物在 455nm 具有 90%或更高的透光率;
20

[2] 补齿可聚合组合物,包括:

(a) 在分子上含有至少一个可自由基聚合双键、至少一个具有一个或两个羟基的磷酸酯残基,和至少一个具有 4 个或更多个碳原子的烷基的有机磷酸酯化合物,其中在 25℃ 时所述有机磷酸酯化合物的 10%(重量)的甲醇溶液具有 0.5mS/cm 或更低的电导率,和/或所述有机磷酸酯化合物在 455nm 具有 90%或更高的透光率;和
25

(b) 能够与所述有机磷酸酯化合物共聚合的可聚合单体;

[3] 制备(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的方法,包括:

将1至5摩尔含有4至30个碳原子的二醇与1摩尔的(甲基)丙烯酸,在(甲基)丙烯酸的反应比为60至90%(摩尔)下反应得到含有所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和所述二醇的(甲基)丙烯酸二酯的反应混合物,所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和所述二醇的(甲基)丙烯酸二酯的摩尔比为2至8;和

将所得的二醇的(甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应得到(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯;

[4] 制备(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯的方法,包括:

在胺化合物的存在下,将含有一个羟基、至少一个(甲基)丙烯酰基,和具有至少一个具有4至30个碳原子的烃基的有机酸残基的单羟基(甲基)丙烯酸酯与磷酰氯反应得到含有(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯、(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯的氯化物和胺盐的反应混合物;

采用酸性水溶液洗涤所述反应混合物将所述胺盐萃取到水层;和

采用电解质水溶液洗涤所得的反应混合物,由于(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯的氯化物水解形成的氯化氢而呈酸性。

[5] 制备有机磷酸酯化化合物的方法,包括以具有至少一个羟基的(甲基)丙烯酸酯化合物作为原料,采用磷酰氯将所述原料的羟基磷酸酯化,其中所述(甲基)丙烯酸酯化合物通过(甲基)丙烯酸的酯化反应制备,采用(甲基)丙烯酸衍生物将在分子上具有4或更多个碳原子的有机基团和两个或多个羟基的多元醇化合物酯化,而保留有至少一个羟基,在所述多元醇化合物中的羰基化合物的含量为0.1%(摩尔)或更少;和

[6] 制备(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的方法,包括:

将1至5摩尔的含有0.1%(摩尔)或更少的羰基化合物并具有4至30个碳原子的二醇与1摩尔的(甲基)丙烯酸反应得到含有所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和所述二醇的(甲基)丙烯酸二酯的反应混合物;

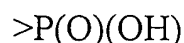
在胺化合物存在下, 将所得的(甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应得到含有所述(甲基)丙烯酸单酯一磷酸酯的反应混合物; 和

采用酸性水溶液和采用电解质水溶液洗涤所得的反应混合物。

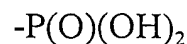
5 进行本发明的最佳方式

本发明的有机磷酸酯化合物, 即在分子上具有至少一个可自由基聚合双键、至少一个具有一个或两个羟基的磷酸酯残基和至少一个具有4个或更多个碳原子的烃基的磷酸酯单体作为粘合剂单体特别有用。根据本申请人的研究表明在分子中存在4个或更多个碳原子的具有强疏水性的烃基对于对牙齿的粘合和持久性有极大的贡献。

在根据本发明的磷酸酯单体中术语“具有一个羟基的磷酸酯残基”是指结构单元:



15 另外, 术语“具有两个羟基的磷酸酯残基”是指结构单元:



这里每一个磷酸酯残基相应于磷酸酯基和磷酸酯基。

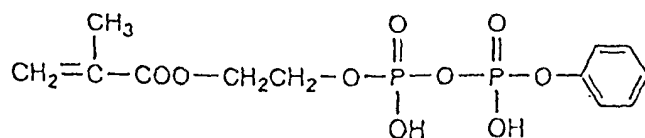
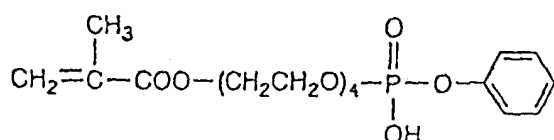
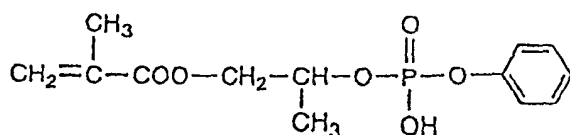
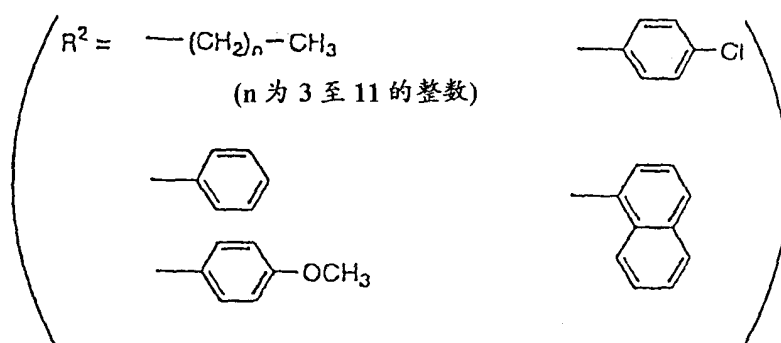
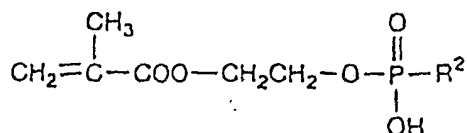
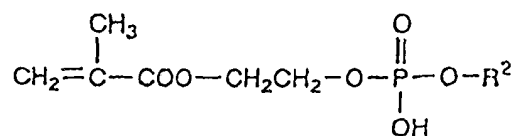
另外, 本发明所指的可自由基聚合双键的例子包括苯乙烯基、氰基丙烯酸基、乙烯醚基、(甲基)丙烯酸基等, 并且最优选(甲基)丙烯酸基。

根据本发明的磷酸酯单体在分子中含有至少一个具有4个或更多个碳原子的烃基。所述烃基可为那些其中的氢原子被卤素、羟基、羧基、巯基、氰基、膦酸基、磷酸酯基等取代的烃基。

25 另外, 从原料的容易制备和得到考虑, 优选为在结构中所述烃基的碳原子数不超过20并且在分子中整个烃基的碳原子的总数在40内的磷酸酯单体。

从得到高粘合性考虑, 优选所述磷酸酯单体包括那些具有每一个含有4个或更多个碳原子的烃基, 含有(甲基)丙烯酸酯基团的有机

基团和一个与所述磷酸酯残基键合的羟基的结构的单体。这种磷酸酯单体的例子如下。



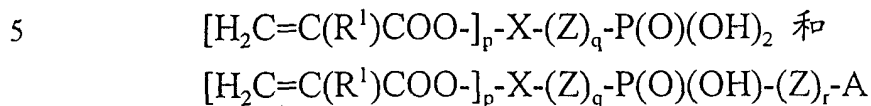
5 在这些磷酸酯单体中，特别优选那些具有与所述磷酸酯残基键合的烃基为芳香基团的结构的单体。

另外，作为表现出相近的高粘合性的不同的磷酸酯单体，优选为具有含有一个或两个羟基的磷酸酯残基通过具有至少一个烃基(具

有4个或更多个碳原子, 作为连接基团(间隔基))的疏水性的有机基团与(甲基)丙烯酸酯基团键合的结构的磷酸酯单体。

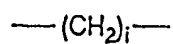
具体地, 所述磷酸酯单体示例如下。

所述磷酸酯单体由下式表示:

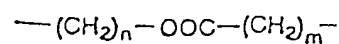
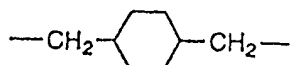
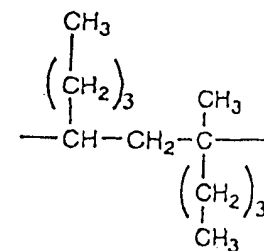
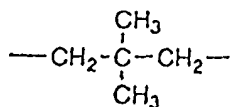
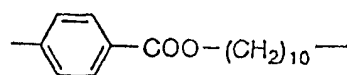
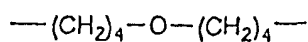
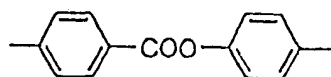


式中 R^1 为氢原子或甲基; P 为1至4的整数; 每个 q 和 r 为0或1;
 X 为具有 $\text{P}+1$ 价的有机基团, 所述有机基团含有具有4个或更多个碳原子的烃基; Z 为氧原子或硫原子; 和 A 为单价有机残基。由 X 表示的有机基团(间隔基)的例子如下。

10

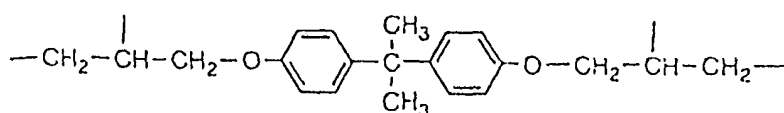
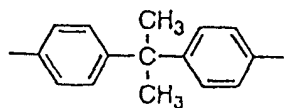
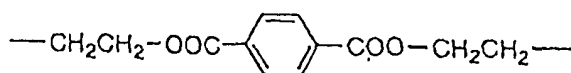


(i 为 4 至 40 的整数)

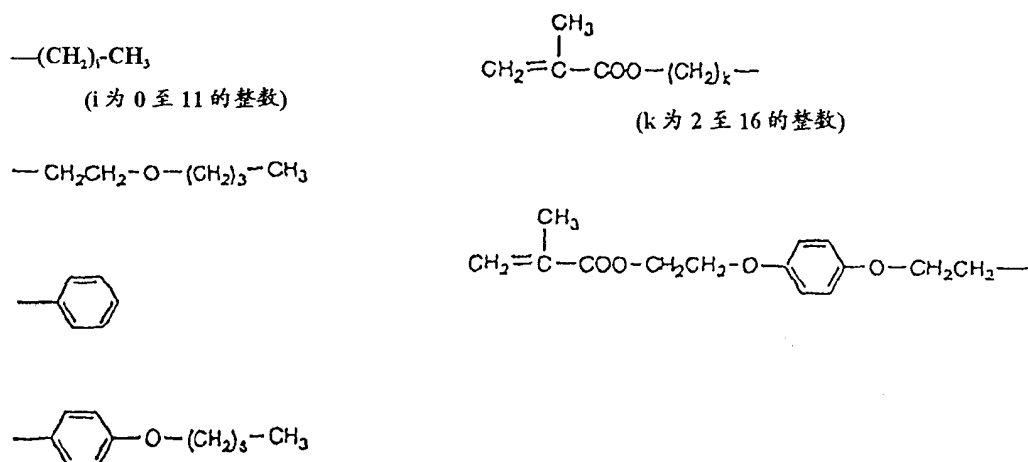


(n 为 4 至 10 的整数)

(m 为 1 至 16 的整数)



另外，有机残基 A 的例子如下。



在它们之中，特别优选的是一种磷酸酯单体，它具有的结构为其中的连接基(间隔基)为具有 4 个或更多个碳原子的脂族基，或具有 8 个或更多个碳原子和至少一个芳香基团的有机基团。这些磷酸酯单体具有在粘合界面对牙齿优异的穿透性，因此显示出特别高的粘性。

另外，优选具有两个羟基的磷酸酯残基的结构磷酸酯单体作为本发明的磷酸酯单体，其中所述羟基通过具有至少一个具有 8 至 16 个碳原子的脂族基的连接基团与(甲基)丙烯酸酯基键合。

本发明人对(1)改进色调和(2)改进所述磷酸酯单体的贮存稳定性作了深入的研究。

(1) 改进磷酸酯单体的色调

将磷酸酯单体如上述着色成浅黄色至浅棕色。首先，本发明人已经认识到所述染色是由于制备的磷酸酯单体中的杂质引起。本申请人提出了几种制备磷酸酯单体的方法。例如，当通过在日本专利公开号 Sho. 59-139392 中描述的方法，采用源于烷基二醇(如癸二醇)的单甲基丙烯酸羟烷酯制备磷酸单酯磷酸二氢甲基丙烯酰氧烷基酯时，所需磷酸单酯本身的纯度为 90 至 96%，其中所述纯度可通过 NMR 和 HPLC 分析测定。

通过上述分析设备测定在所得的产物中所含的杂质为磷酸二酯、甲基丙烯酸羟烷酯和烷基二醇(原料)、烷基二醇的二甲基丙烯酸酯、焦磷酸酯衍生物、甲基丙烯酸等。然而, 本发明人发现这些杂质并不影响所述磷酸单酯的着色。

5 第二, 本发明注意到除了上述的化合物外还有痕量的杂质, 并进一步对它们进行分析。然而, 通常难于分析出原本无色的有机化合物的着色起因物质。这是由于在非常少量的起因物质的存在下就能引起着色; 所述起因物质为复杂的混合物; 并且所述起因物质本身的稳定性较差。

10 然而, 本发明人经过进一步的研究并对所述着色进行了色谱分析。结果本发明人由对所述磷酸单酯的吸收的测定发现一种具有羰基的化合物可能是所述着色的起因。

通常采用成肟反应定量分析羰基的方法分析在有机物质中含有的痕量的羰基化合物, 在该分析方法中采用盐酸羟胺水溶液处理羰基化合物, 该方法在工业领域称为羰基值(COV)的测定方法。本发明人还尝试以该方法为基础进行测试。然而, 当对磷酸单酯进行分析时, 由于所述磷酸单酯本身具有含羰基的(甲基)丙烯酸基, 无法仅仅测定所述引起颜色的羰基化合物。

15

随着研究进一步进行, 本发明人由上述分析方法发现烷基二醇中含有大量的羰基化合物, 它们是作为所述磷酸单酯的原料并用在上述反应中。此外, 本发明人已经阐明在二醇中的羰基化合物的含量与由所述二醇制备的磷酸单酯的着色程度之间有明显的关系。换句话说, 在所述二醇中的羰基化合物似乎在制备过程中没有被除去而是掺杂在所述磷酸单酯中。

20

25 根据本发明人的研究, 当使用含有低含量羰基化合物的二醇时, 得到轻微着色的磷酸单酯, 因此含有这种磷酸单酯的牙齿粘合剂的色调相配性得到了明显的改进。如上所述, 本发明人是第一个发现在原料二醇中的羰基化合物的含量将影响由这些原料得到的磷酸酯

单体的着色程度的事实。

此外，本发明人发现羰基化合物的含量越低，所得的磷酸酯单体的着色程度越小，随着时间推移所述磷酸酯单体的着色的改变也越小。

5 虽然在含有大量的羰基化合物的情况下，随着时间的推移所述磷酸酯单体的着色的加深的起因并没有完全清楚，但本发明人推论在甲基丙烯酸的酯化反应和磷酸酯的酯化反应过程中，羰基化合物(特别是醛)将自氧化，或与其它杂质组分发生缩合反应，由此形成了具有 π 共轭生色团的强着色的化合物。

10 具体地讲，本发明的磷酸酯单体具有低浓度的羰基化合物(着色的起因物质)，具体地讲，当所述磷酸酯单体在45℃下贮存14天，随后在455nm下测定透光率，所述磷酸酯单体具有给定水平或高水平的透光率。将所述磷酸酯单体在45℃下贮存14天相当于在冰箱中在4℃下贮存大约两年，这对于所述磷酸酯单体的实际应用来说可以
15 认为是一个合理的贮存期。

另外，本发明人发现按上述方式得到的磷酸酯单体的着色程度极大地影响了含有所述磷酸酯单体的牙齿粘合剂的色调相配性。换句话说，所述磷酸酯单体的着色程度越深，含有所述磷酸酯单体的组合物本身的着色就越多发生，因此就不能得到所需的色调。本发
20 明人还发现了一个明显的关系：在455nm下，所述磷酸酯单体的透光率越低，其色调相配性就越差。

此外，为了解决与上述色调相配性有关的问题，他们发现所述磷酸酯单体在455nm下的透光率应为90%或更多，更优选95%或更多。

25 本发明所指的磷酸酯单体的透光率是通过分光光度计测量；透光率以穿过由玻璃或石英制成的装有未经稀释的磷酸酯单体的测量池的光强度与穿过空的测量池的光强度的比例表示。

下面将进一步对所述磷酸酯单体的透光率进行描述。根据着色

强度，透光率在 370 至 800nm 的可见光波长范围内变化，着色强度在接近 455nm 处的变化最大。另外，通过测量未经稀释的溶液的透光率，可得到非常高的透光率的变化检测精度。在室温下一些磷酸酯单体偶尔会凝固，在这种情况下，将分光光度计与恒温槽连接，并将测量池加热以融化所述磷酸酯单体。接着可测定磷酸酯单体的透光率。

(2) 改进贮存稳定性

首先，将得到的磷酸酯单体中的杂质以在上述项目(1)中的同样方式进行分析。然而，本发明人的研究已经阐明由 NMR 和 HPLC 分析结果得到的磷酸酯单体的纯度和上述杂质的类型和含量与本问题基本无关。

其次，本发明人已经注意到除了这些化合物之外的痕量杂质。因此，对所得的磷酸酯单体进行各种分析，结果发现大量的离子物质掺杂在所得的产物中。当通过离子色谱分析时，检测出如 Na^+ 、 SO_4^{2-} 、 Cl^- 、 PO_4^{3-} 、 NH_4^+ 、 NO_3^- 和 Fe^+ 等离子。这些离子来源于使用的原料和试剂、溶剂中的杂质、副产物、反应容器等。

对这些离子物质的影响的研究的进展发现具有当这些离子物质的含量越大，上述的问题就越明显的趋势。另外，当以定量测定掺杂在所述磷酸酯单体中的离子物质的方法来测量所得的磷酸酯单体的电导率时，发现存在电导率越大，贮存稳定性就越差的明显关系。

本发明人的研究发现基本不含离子杂质的磷酸酯单体的电导率为 0.1 至 0.2mS/cm，使用具有这么高的纯度的磷酸酯单体的贮存稳定性可达到令人满意的水平。然而，我们发现存在掺杂的离子物质越多，电导率越高，和贮存稳定性越差的趋势。为了改进与上述贮存稳定性有关的问题，本发明人发现有必要调整所述磷酸酯单体的电导率至 0.5mS/cm 或更低，更优选 0.4mS/cm 或更低。本发明人是第一个发现上述磷酸酯单体的电导率与贮存稳定性的关系的事实。

本发明的磷酸酯单体的电导率是指通过制备所得的磷酸酯单体

的 10%(重量)的甲醇溶液, 随后被 25℃ 下测定所述溶液获得的电导率的值。

在仅仅具有含有 3 个或更少个碳原子的有机基团的磷酸酯单体中, 基本没有本发明提出的电导率和贮存稳定性问题之间的确定的关系, 甚至在电导率非常高的情况下, 仍得到优异的贮存稳定性。5 这些事实也是本发明人的新发现。

另外, 为得到相同水平的贮存稳定性, 存在磷酸酯单体的有机基团的碳原子数越多, 电导率就必需越低的趋势。例如, 在磷酸酯单体的烃基具有 4 至 7 个碳原子的情况下, 当所述磷酸酯单体的电10 导率为 0.5mS/cm 或更低时可得到令人满意的贮存稳定性, 和当所述烃基具有 8 个或更多个碳原子时, 需要所述电导率为 0.4mS/cm 或更低。

在具有大量的碳原子的烃基的磷酸酯单体中, 虽然当离子物质的量较大时组合物的贮存稳定性变差的原因现在仍不清楚, 但推论15 如下。当存在离子物质时, 在溶液中磷酸酯单体以所述离子物质作为交联点彼此相互作用。另外, 当所述磷酸酯单体具有大量碳原子的强疏水性的烃基时, 似乎容易形成非常大的网络的分子附聚结构, 因此增加了粘度和加速了凝胶作用。

另外, 当在补齿可聚合组合物中存在这种大分子附聚结构时,20 所述磷酸酯单体在粘合剂与牙齿(特别是牙质组织)的粘合界面对牙质的穿透将变差, 因此阻止了树脂-浸渍层的形成, 由此降低了粘合强度。

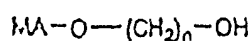
其次将描述本发明的磷酸酯单体的制备方法。

已知几种常规的制备磷酸酯基单体的方法。例如, 通过磷酸或其活性衍生物与醇的酯化反应, 或五氧化二磷与醇反应制备磷酸酯25 单体。另一方面, 作为本发明制备磷酸酯单体的方法, 我们需要采用的制备方法其中掺杂在所得产物中的引起着色的物质的量或离子物质的量应尽可能少。就这点来说, 采用的方法为使用具有两个或

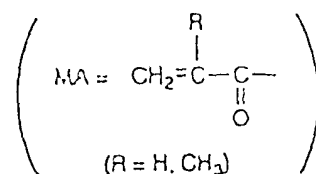
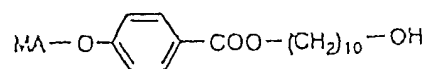
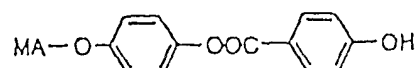
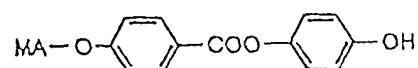
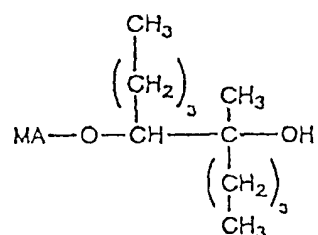
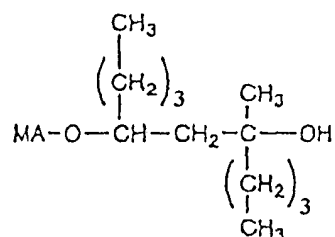
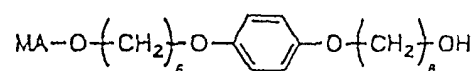
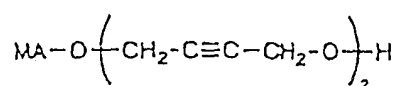
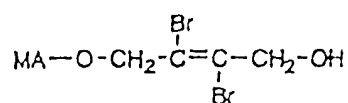
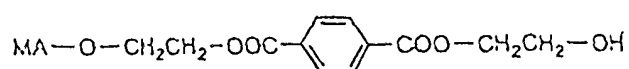
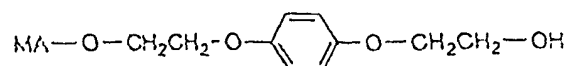
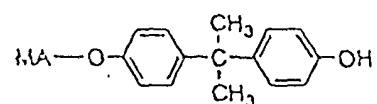
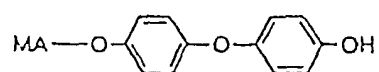
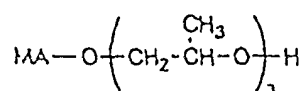
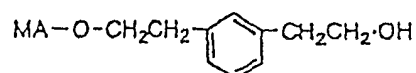
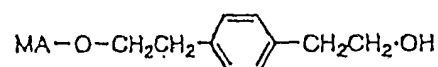
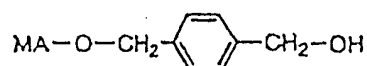
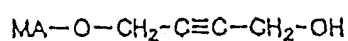
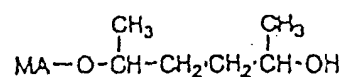
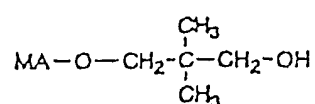
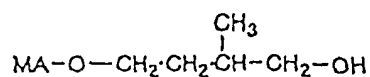
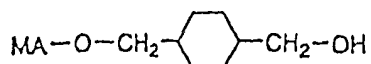
多个羟基的化合物与(甲基)丙烯酸衍生物反应进行(甲基)丙烯酸的酯化, 所述化合物保留至少一个羟基; 使所得的具有至少一个羟基的(甲基)丙烯酸酯化合物作为原料与三卤氧化磷进行所述化合物的羟基的磷酸酯化反应。在该方法中, 特别具有经济益处和简单的方法是以磷酰氯作为三卤氧化磷的方法, 并通过加入叔胺(如三乙胺)作为氯化氢去除试剂使磷酰氯和具有羟基的(甲基)丙烯酸酯化合物反应。接着往其中加入水以水解 P-Cl 键形成磷酸酯基, 由此得到所需的磷酸酯单体。顺便说明, 如果所述具有羟基的(甲基)丙烯酸酯化合物的初始量对磷酰氯的量为 1 摩尔或更少, 所得的磷酸酯单体主要包括具有磷酸二氢酯基的磷酸单酯, 而如果所述(甲基)丙烯酸酯化合物的初始量大于 1 摩尔, 具有磷酸二氢酯基的磷酸二酯的比例将增加。

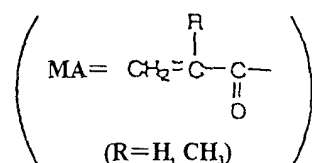
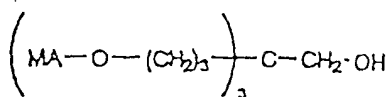
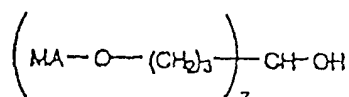
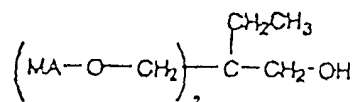
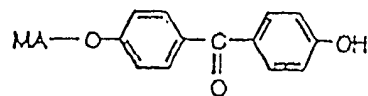
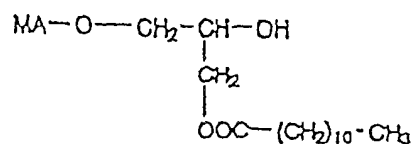
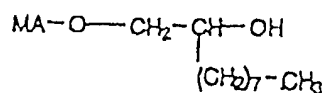
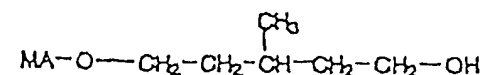
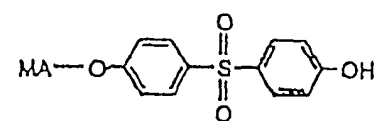
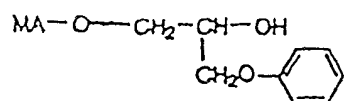
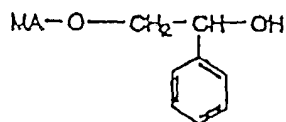
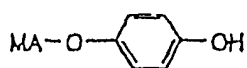
另外, 在上述的制备方法中, 还可使用含有一个羟基、至少一个(甲基)丙烯酸基和至少一个具有 4 至 30 个碳原子的烃基的有机残基的(甲基)丙烯酸一羟基酯作为(甲基)丙烯酸酯化合物的原料。所述有机残基是指具有未取代或被卤原子等取代的烃基的结构基团, 其中所述烃基可含有一个或多个结合单元如醚键、酯键和酰胺键。

上述(甲基)丙烯酸单羟基酯的具体的例子如下:



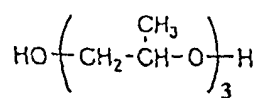
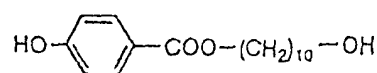
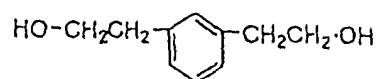
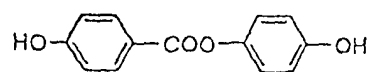
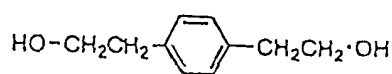
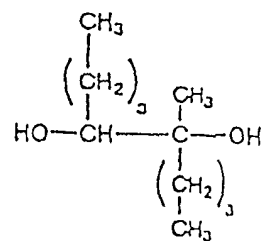
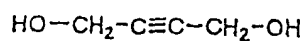
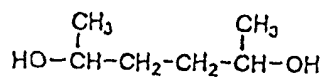
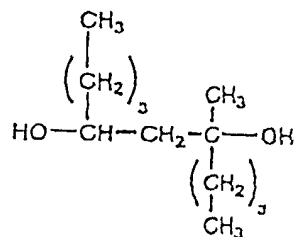
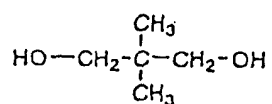
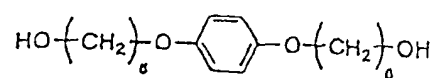
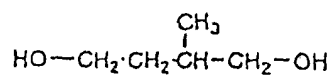
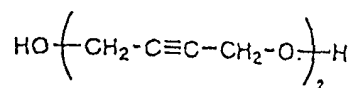
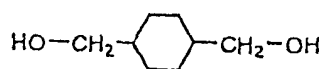
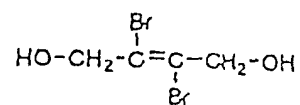
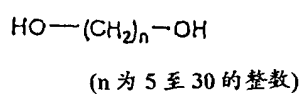
(n 为 5 至 30 的整数)

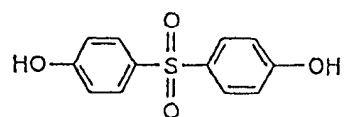
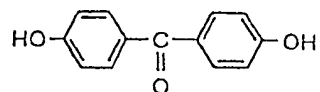
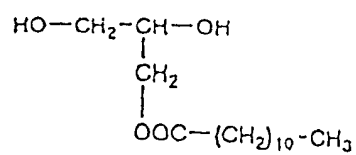
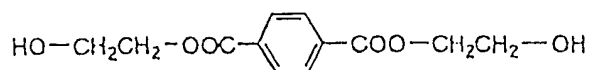
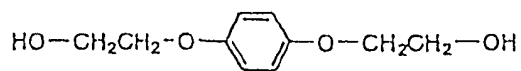
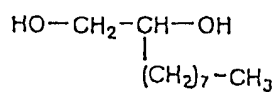
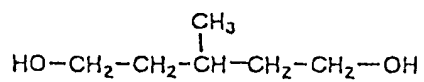
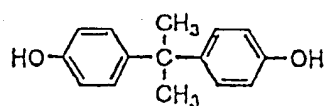
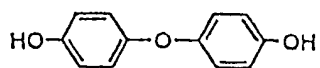
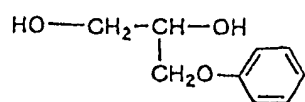
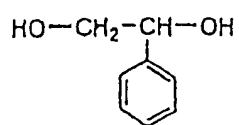
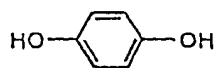




5 顺便说明，当通过上述方法制备根据本发明的磷酸酯单体时，可优选使用在分子上具有4个或更多个碳原子和两个或多个羟基的多元醇化合物，特别是具有4至30个碳原子的二醇作为具有两个或多个羟基的化合物。优选使用具有5至30个碳原子的二醇。另外，优选在通过上述方法的情况下得到的磷酸酯单体为磷酸单酯。顺便说明二醇的结构除了两个羟基外，可具有未取代或被卤原子等取代的烃基，其中所述烃基可含有一个或多个结合单元，如醚键、酯键和酰胺键，条件是所述二醇的两个羟基不直接与这些结合单元键合。

这些二醇的具体的例子如下。





在这些二醇中，由以下化合物制备磷酸单酯：



$n=9$ 至 16

这些化合物适用于作为具有优异粘合强度和高水平耐水性的补齿可聚合组合物的原料。

5 还有，如果使用这些二醇制备磷酸单酯，所需的磷酸单酯和要除去的(甲基)丙烯酸二酯在用作步骤(IV)的纯化处理中的萃取处理的非极性溶剂(如己烷)中的溶解度的差别较大，因此只有(甲基)丙烯酸二酯可容易地在己烷中溶解，从而容易地将所述二酯从反应混合物中除去。因此，优选使用二醇。

10 在上述为得到阻止引起着色的物质的掺杂的具有高透光率的磷酸单酯的单体的方法中，一种方法选择使用具有高纯度的原料、试剂、溶剂等。就这方面来说，如前面所述特别有用的方法是使用具有两个或多个羟基的化合物，当使所述具有两个或多个羟基的化合物进行甲基丙烯酸的酯化反应时，该化合物含有作为杂质的羰基化合物的量应尽可能低。

15 通过以下方法对在含有羟基的化合物中所含的羰基化合物进行检测。具体地讲，当采用盐酸羟胺水溶液处理通过采用适当的溶剂稀释原料二醇制得的溶液时，那些在原料二醇中所含的具有羰基的杂质通过羰基的成肟反应释放出等摩尔量的氢氯酸，采用氢氧化钾醇溶液中和滴定所释放的氢氯酸，通过换算在所述中和滴定中消耗的氢氧化钾的量得到羰基的量。在工业领域使用该方法作为测定羰基值(COV)的方法。根据本发明人的研究，当采用这种方法测量时，具体优选在多元醇化合物(如原料二醇)中的羰基化合物的量(以羰基的数目对所述多元醇化合物的比例表示)为 0.1%(摩尔)或更少，更优选 0.05%(摩尔)或更少。

25 另外，为阻止离子物质的掺杂，除了选择使用具有高纯度的原料、试剂、溶剂等外，所用的试剂如磷酸氯或胺不应使用超过与具有羟基的(甲基)丙烯酸酯原料的比例。过量加入会引起剩余磷酸盐离

子和胺盐酸盐。

以下将对本发明的制备磷酸酯单体的方法，特别是制备磷酸单酯的方法的每一步处理进行具体说明，以二醇作为多元醇化合物的例子。

5 (A)(甲基)丙烯酸单酯的制备

通过在 130℃ 或更低的温度下，在无溶剂或在惰性溶剂如苯、甲苯或卤化苯中及在酸催化剂的存在下，进行(甲基)丙烯酸与二醇的酯化反应制备(甲基)丙烯酸单酯。从提高最终得到的磷酸单酯的产率考虑，优选调整在所得的反应混合物中所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯/所述二醇的(甲基)丙烯酸二酯的摩尔比为 2 至 8。当最初二醇的量与(甲基)丙烯酸的比例非常小时，在最终阶段不需要的(甲基)丙烯酸二酯可能会形成，因此在所得的(甲基)丙烯酸酯混合物中单酯/二酯的摩尔比不受欢迎地可能为 2 或更小。因此，需要所述二醇的初始量为每 1 摩尔的(甲基)丙烯酸 1 至 5 摩尔，优选 1 至 3 摩尔。

15 可采用如硫酸、磺酸或磷酸等强酸作为酸催化剂，并且所述酸催化剂的添加量占全部原料的初始重量的 0.1% 至 15%。另外，为了在酯化过程中阻止聚合，应加入相对于(甲基)丙烯酸 50 至 10000ppm 量的阻聚剂或抑制剂如氢醌一甲基醚(缩写为：MEHQ)、氢醌和 2,6-二-叔丁基-对-甲苯酚(缩写为：BHT)。另外，还可通过往反应混合物中吹入空气或氧气进行阻聚，但当反应温度超过 130℃ 时，仍有聚合的危险。因此，优选在 130℃ 或更低，更优选 100℃ 或更低的温度下进行所述反应。另外，所述反应可在大气压下进行，也可在减压下进行以通过蒸馏促进形成的水的除去来加快反应的进程。

25 接着通过使用如液相色谱或气相色谱的分析手段连续监控反应过程的混合物。(甲基)丙烯酸单酯和二酯几乎在反应的初始阶段同时形成，单酯的形成速率在反应的开始阶段较快，而另一方面，二酯的形成速率随着反应的进展而加快。本发明人经过研究发现在初始时当以 60 至 90%，更优选 75 至 90% 的比例加入用于反应的(甲基)丙

烯酸时, 单酯的增加停止, 因此二酯的增加成为以后的主要反应。

在这阶段反应结束时, 可得到相对于不需要的(甲基)丙烯酸二酯来说高产率的基本用于磷酸单酯的制备中的(甲基)丙烯酸单酯, 其中(甲基)丙烯酸单酯/(甲基)丙烯酸二酯的比为 2 至 8(摩尔形成比)。

- 5 根据步骤(II)从含有有机溶剂的反应混合物中除去未反应的二醇。这些二醇可回收重复使用。任选采用活性炭将通过除去水层得到的有机层脱色处理。另外, 与脱色处理同时, 还加入硫酸钠、硫酸镁、分子筛等进行脱水加工。

10 此后, 除去脱色剂、干燥剂和溶剂得到含有所述二醇的(甲基)丙烯酸单酯和二酯的混合物。

- 也可通过二醇与(甲基)丙烯酸甲酯的酯交换反应或二醇与(甲基)丙烯酰氯的脱 HCl 缩合, 还有通过二醇与(甲基)丙烯酸的酯化反应制备所述(甲基)丙烯酸单酯。通过每 1 摩尔(甲基)丙烯酸甲酯或(甲基)丙烯酰氯与 1 至 5 摩尔的二醇的反应, 并控制(甲基)丙烯酸甲酯或(甲基)丙烯酰氯的反应比为 60 至 90%可同样实现本发明的目标。
- 15

(B) 磷酸单酯的制备

- 回收未反应的二醇, 随后进行所述(甲基)丙烯酸单酯的羟基的磷酸酯化反应。虽然基本上可利用任何众所周知的技术, 然而以下使用磷酰氯的方法认为是一种简单而又高产率的方法。该方法可分成以下两步(i)和(ii)。
- 20

(i) 含有-P(O)Cl₂基团的化合物的制备

(第一次胺滴加步骤)

该反应过程通过以下化学方程式(m)表示。

- $$\text{X-O-R-OH} + \text{P(O)Cl}_3 \rightarrow \text{X-O-R-O-P(O)Cl}_2 + \text{HCl} \quad (\text{m})$$
- 25 式中 X-O-R-OH 为(甲基)丙烯酸单酯; X 为(甲基)丙烯酰基; 和 R 为具有 4 至 30 个碳原子的有机残基。

如在所述化学方程式(m)中所示, (甲基)丙烯酸单酯与磷酰氯反应。优选使用具有高纯度的(甲基)丙烯酸单酯, 并且其作为与上述(A)

中制备的(甲基)丙烯酸二酯的混合物进行反应。当在 0℃ 或更高的温度下进行反应时,可能会形成磷酸二酯的副产物,而当在-60℃ 或更低的温度下进行反应时,反应速度非常地缓慢。因此优选在-60℃ 至 0℃,更优选在-50℃ 至-10℃ 进行所述反应。

- 5 另外在该反应中为了回收形成的氯化氢,加入胺化合物作为反应助剂。从容易形成盐酸盐考虑,优选所述胺化合物为叔胺(由于它们的强碱性)如三乙胺、三丁胺或吡啶。具体地讲,从在纯化过程中容易被除去的角度来说更优选三乙胺。

10 如上所述,当使用大量过量的磷酰氯和胺化合物时,将增加离子物质,由此导致产生最终产物磷酸单酯的不良的贮存稳定性。因此,优选各种使用的磷酰氯和使用的胺化合物的量为等摩尔或相对于 1 摩尔的(甲基)丙烯酸单酯稍微过量。

15 具体地,在-60℃ 至 0℃ 下,将每 1 摩尔在混合物中的单酯与 1 至 2 摩尔的磷酰氯和 1 至 1.2 摩尔的胺化合物(优选三乙胺)反应,所述混合物为如上制备的(甲基)丙烯酸单酯和二酯的混合物。

20 采用如乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷,乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿和苯的溶剂稀释所述磷酰氯,并优选保持温度在-50℃ 至-10℃。可将未经稀释或采用如醚的溶剂适当稀释的(甲基)丙烯酸单酯和胺化合物并加入到所述磷酰氯中。在这一方面,应将(甲基)丙烯酸单酯和胺化合物按顺序加入,或将它们预先混合,然后再加入。另外,在加入之后,保持所述反应混合物的温度为-50℃ 至-10℃ 并连续搅拌 30 至 60 分钟。

 在这阶段形成了在所述化学反应式(m)中所示的具有-P(O)Cl₂基团的磷酸单酯氯化物。

- 25 (ii) 通过水解磷酸单酯氯化物制备磷酸单酯
 (第二次胺滴加步骤)

 该反应过程通过以下化学方程式(n)表示。



式中 X 和 R 如在化学方程式(m)中定义。

如在化学方程式(n)中所示, 将磷酸单酯的氯化物水解制备磷酸单酯。在该步骤中, 为了使反应平稳地进行, 升高温度至高于第一次胺滴加步骤中的温度。然而, 由于如果反应温度太高时反应产物不能控制, 所以优选反应温度为 20℃ 或更低, 更优选为 0℃ 至 10℃。将过量的水加入磷酰氯中, 但当水的量太大时, 所得的反应混合物可能会不符合需要地成为不均匀。因此, 优选加入大约 3 至 30 摩尔的量的水。

在该反应中还加入胺化合物以回收形成的氯化氢。因为与上述反应(i)相同的原因, 优选使用三乙胺作为胺化合物。加入所述胺化合物以致第一次滴加和第二次滴加步骤的总的胺量为每 1 摩尔磷酰氯 2.5 至 2.9 摩尔。另外, 应将水和胺化合物按该顺序加入, 或将水和所述胺化合物的液体混合物逐滴加入。

在这阶段形成了所需的磷酸单酯产物, 通过与氯化氢反应形成的作为副产物的胺盐也包括在所述反应混合物中。另外, 当使在第一次胺滴加步骤中的(甲基)丙烯酸单酯作为与(甲基)丙烯酸二酯的混合物反应时, 所述(甲基)丙烯酸二酯也作为杂质掺合在其中。另外, 由于控制全部胺的量少于化学计算量(为磷酰氯的 3 倍(摩尔)), 在所述反应混合物中余留了痕量的未反应的磷酸单酯的氯化物。

顺便说明, 例如在根据上述方法采用如上示例的(甲基)丙烯酸单羟基酯等制备磷酸酯单体的情况下, (甲基)丙烯酸酯部分在所需的产物中是不需要的, 在这种情况下, 产物为(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯, 和在反应混合物中余留的痕量的未反应的(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯的氯化物, 如上述的磷酸单酯的情况。

本发明人经过深入研究结果发现当在痕量的磷酸单酯的氯化物存在下以下面描述的方式进行除去胺盐的纯化处理时, 可抑制离子物质的形成, 因此得到具有优异贮存稳定性的磷酸单酯。顺便说明, 当产物为(甲基)丙烯酸酯一磷酸酯时, 可采用相同的纯化方法。

(c) 磷酸单酯的纯化方法

在步骤(i)和(ii)中得到的反应混合物中含有离子物质如由磷酸单酯和碱金属或胺形成的盐、胺盐酸盐、氢氯酸和磷酸，并且特别发现所述磷酸单酯的盐占最大部分。

- 5 当除去离子物质后，在水解后可通过过滤除去在反应的进程中沉淀下来的胺盐，也可应用通过柱色谱(使用硅胶等作为载体)，或采用吸附剂如活性炭或分子筛处理的纯化和分离方法。通过重复这些纯化方法或结合使用它们，可将离子物质快速除去以致可调节所述反应混合物的电导率为 0.5mS/cm 或更小。然而，从含有大量的所述
- 10 离子物质的反应混合物中除去离子物质的最简单和最经济的有利方法为包括采用水洗涤所述反应混合物，通过萃取将所述离子物质转移至水层的方法。例如，常规的方法包括将磷酸单酯溶解在如醚或甲苯的有机溶剂中，搅拌并摇荡所得的溶液和蒸馏水，由此通过萃取将离子物质转移至水层。另外，一种简单的方法包括长时间将反
- 15 应混合物搅拌并分散在大量过量的水中，往所得的悬浮液中加入有机溶剂，由此仅仅将磷酸单酯萃取入有机层。如上所述，当所述离子物质通过水的萃取除去时，采用低浓度的强酸水溶液进行相似的萃取接着采用蒸馏水洗涤的方法是非常有效的。这可推论由于磷酸单酯中的阳离子与磷酸单酯的磷酸酯基结合成盐，所述阳离子通过
- 20 加入强酸解离而容易转移到水层。然而，在该方法中所用的强酸在后续的步骤中必需充分除去。当使用在室温下为气态的酸，如氢氯酸时，当通过减压蒸馏除去有机溶剂时也可将氢氯酸除去。

- 25 然而，根据上述方法，虽然可进行包括以下步骤的方法：采用酸性水溶液洗涤反应混合物将胺盐萃取至水层中，由此将磷酸单酯分离至有机层中[当存在(甲基)丙烯酸二酯时，所述二酯也同样迁移至有机层中]；随后采用水溶剂洗涤所述有机层以除去在加入的酸和反应混合物中所含的离子物质；然而由于在最终阶段所述反应混合物变成白色浑浊(接近乳液状态)而难于将所述反应混合物分层。

5 本发明人发现当采用水溶液洗涤反应混合物是通过采用电解质水溶液(如盐溶液)进行洗涤时, 容易引起所述反应混合物的分层, 因此可能对所述有机层进行洗涤。本发明人经过进一步的研究发现在电解质水溶液中的电解质的阳离子迁移到含磷酸单酯的有机层中, 由此形成离子物质。

10 这些离子物质组成包括磷酸酯单体和电解质阳离子的盐(以下称为“磷酸单酯的盐”)的主要组分, 这些盐会增加最终产物磷酸单酯的电导率, 如上所述由此会引起贮存稳定性的变差。本发明经过深入的研究发现当采用电解质水溶液洗涤时, 所述反应混合物的 pH 值为 3.0 或更低, 优选 1.5 或更低时, 难于形成磷酸单酯的盐, 这表明在如上述的第二次胺滴加步骤中有效地保留了一些磷酸单酯氯化物而没有水解所有的磷酸单酯氯化物。根据这个原理, 本发明人发现在洗涤过程中通过由磷酸单酯氯化物水解形成的氯化氢降低了所述反应混合物的 pH 值, 以致可控制阳离子的结合, 由此阻止了磷酸单酯的盐的形成。或者可加入不同的酸降低所述反应混合物的 pH 值, 15 但增加了不需要的离子物质。另外, 由于通过这个方法形成的氯化氢的量非常少, 本发明人发现如果其存在于产物中不会有问题。

20 本发明人发现如上述采用酸和电解质的水溶液洗涤降低了所述离子物质的形成, 以致可通过萃取除去胺盐。然而, 当所述洗涤液体的浓度太高时, 所述酸和电解质倾向于留在萃取液中, 由此引起离子物质的增加。另外, 由于所述磷酸单酯在水中, 特别是在酸水溶液中容易水解, 因此优选使用 0.1 至 2.0N 的酸水溶液(如氢氯酸), 并且优选使用 0.1 至 5%(重量)的浓度的电解质水溶液(如盐水)。另外, 当洗涤的次数较少时, 洗涤是不充分的, 而当洗涤的次数太大时, 25 又可能引起离子物质的增加。因此, 优选进行两次或三次洗涤。

另外, 本发明人认为余留的磷酸单酯氯化物基本上全部在洗涤步骤中与酸和电解质的水溶液水解转化为磷酸单酯。然而, 当余留有磷酸单酯的氯化物时, 所述方法应进一步包括采用水的水解步骤。

顺便说明, 在这阶段应用的水解中, 没有使用胺以免去上述的纯化步骤。

5 经过采用酸和电解质的水溶液的洗涤步骤后, 可任选进行脱色处理, 如将所述反应混合物通过柱色谱(以硅胶等作为载体), 或采用吸附剂如活性炭和分子筛处理进行纯化和分离。通过重复使用这些纯化方法或结合使用它们, 可将所述经纯化的产物在 455nm 的透光率调节到 90%或更高。另外, 当在最终产物磷酸单酯中含有(甲基)丙烯酸二酯时, 根据上述步骤(IV)通过除去(甲基)丙烯酸二酯得到高纯度的磷酸单酯。

10 在得到最终产物磷酸单酯后, 通过蒸馏除去有机溶剂。在通过蒸馏除去有机溶剂的过程中, 在需要的情况下加入如 BHT 的阻聚剂。可以以任何方式如加热、减压或加热与减压的结合进行蒸馏除去有机溶剂, 从通过蒸馏有效除去所述有机溶剂而同时抑制所述磷酸单酯的分解考虑, 优选通过在室温下减压蒸馏除去溶剂。另外, 通过
15 在最终阶段的在 40℃ 至 60℃ 下通过减压蒸馏除去溶剂, 在水解中形成的作为副产物的氯化氢可在短时间内除去。

另外, 磷酸单酯的水分可通过在通过蒸馏除去溶剂后在减压下干燥所得的产物除去或通过向产物引入干燥空气除去。常规的脱水方法是在通过蒸馏除去溶剂前通过加入硫酸钠、硫酸镁、分子筛等
20 进行。然而, 这种方法不是所需的, 因为本发明人发现当在制备所述磷酸单酯的阶段时使用这些干燥剂将引起离子物质的形成。

根据本发明制备磷酸单酯的方法生产的用于制备磷酸单酯所需的(甲基)丙烯酸单酯比常规方法的得到的产率高, 因此降低了不需要的(甲基)丙烯酸二酯的产率。当用于反应的二醇的量减少时, 可将未
25 反应的二醇回收并可将所述二醇重复使用, 因此提高了由在第一步反应中添加的二醇形成的磷酸单酯的产率。重复几次将回收的二醇用于(甲基)丙烯酸酯化, 并收集每次重复所得的包括单酯和二酯的混合物用于下一步的磷酸酯化在工业上是有效的。

另外,在包括除去(甲基)丙烯酸二酯以分离出磷酸单酯的步骤(IV)中,当通过采用如己烷等萃取除去所述二酯纯化所述反应混合物时,用于萃取的溶剂的量和萃取的次数均可减少,因此可非常经济和有效地得到高纯度的磷酸单酯。

5 本发明的磷酸酯单体可用于粘合剂组合物,特别是作为补齿可聚合组合物的主要成分。所述磷酸酯单体可单独用作牙齿粘合剂的底剂或牙齿粘合剂,或者为了调整粘度、提高固化产物的机械强度和调节其它物理性能,也可通过将所述磷酸酯单体和能够与所述磷酸酯单体共聚合的可聚合单体混合用于制备补齿可聚合组合物。另
10 外,也可将所述磷酸酯单体用于其它希望同时具有磷酸酯残基和可聚合基团的功能的补齿材料。另外,所述磷酸酯单体可用作各种工业粘合剂的成分。

所述可聚合单体可为已知的一种(没有特别的限定),通常优选使用(甲基)丙烯酸酯基单体。所述(甲基)丙烯酸酯基单体的优选的例子
15 包括单官能的(甲基)丙烯酸酯如(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸 2-羟乙酯、(甲基)丙烯酸和 4-(甲基)丙烯酰基氧乙氧基羰基邻苯二甲酸酐;双官能的(甲基)丙烯酸酯如二(甲基)丙烯酸三甘醇酯、二(甲基)丙烯酸 1,6-己二醇酯,二(甲基)丙烯酸双酚 A 缩水甘油酯(通常称为
“Bis-GMA”)和 2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯(通常称为
20 “UDMA”)的 2 摩尔的(甲基)丙烯酸 2-羟乙酯的加和物;三官能的(甲基)丙烯酸酯如三(甲基)丙烯酸三羟甲基甲酯;和四官能的(甲基)丙烯酸酯如 2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯的 2 摩尔的二(甲基)丙烯酸丙三醇酯的加和物。

在本发明的补齿可聚合组合物中,根据其用途可进一步加入已
25 知的聚合引发剂。例如,这些引发剂包括热聚合催化剂如过氧化苯甲酰,特别是当进行室温下的聚合(化学聚合)时,优选使用氧化还原体系如过氧化苯甲酰/胺体系和有机亚硫酸(或其盐)/胺/过氧化物体系。

另外，光聚合催化剂如 α -二酮/还原剂体系，或紫外光聚合催化剂如苺基二甲基缩酮和酰基亚磷酸酯氧化物。

5 另一方面，还可提供不含聚合引发剂的补齿可聚合组合物。例如，在包括将本发明的可聚合组合物作为底剂涂覆在由除去龋齿形成的空穴表面上，将复合树脂塞满空穴并聚合及固化所述复合树脂的处理方法中，即使所述聚合引发剂没包括在所述可聚合组合物中，通过在复合树脂中所含的聚合引发剂或在复合树脂的聚合过程中形成的自由基迁移到所述组合物层中，可使所述可聚合组合物聚合和固化，由此显示出其粘合功能。

10 包括本发明的磷酸酯单体的补齿可聚合组合物的应用包括牙齿粘合底剂、牙齿粘合剂、补齿胶结剂、凹槽和裂隙的填封料、牙用复合树脂、用于牙列基托的树脂等。

牙齿粘合剂的一个例子包括含有根据本发明的磷酸酯单体、(甲基)丙烯酸基单体和已知的聚合引发剂的液体可聚合组合物。含有水
15 和亲水的(甲基)丙烯酸基单体的均相组合物对于对牙齿组织显示出优异的粘合性的自蚀底剂特别有用。

另外，当使用所述牙齿粘合剂作为补齿组合物或胶结剂时，优选含有包括本发明的磷酸酯单体的单体组合物和填料的组合物。

20 所述填料包括无机填料如二氧化硅、二氧化硅为主要成分的玻璃，如硼硅铝酸钡玻璃、硼硅铝酸锶玻璃和氟硅铝酸盐玻璃和氧化铝；有机化合物粉末如聚甲基丙烯酸甲酯；有机-无机复合填料等。

在这种组合物中，可提供通过前面的将所述单体组合物(液体)和填料(粉末)的混合制备的糊状组合物，或者将氧化剂和还原剂添加到各个填料和单体组合物中，再将所述填料和单体组合物在用于活化
25 化学聚合催化剂前充分混合。

需要时使用本发明的磷酸酯单体的补齿可聚合组合物可进一步含有溶剂、阻聚剂、紫外光吸收剂、着色剂、抗菌剂等。另外，除了补齿的应用外，含有本发明的磷酸酯单体的组合物可用作骨头胶

结剂、建筑粘合剂、陶瓷粘合剂、密封胶等。

通过以下的实施例对本发明进行说明，而无意对本发明的范围和宗旨作出限定。这里将在实施例中测量各种性质的方法收集如下。在实施例和对照实施例中，所用的二醇化合物和胺化合物必要时仅

5

(1) 电导率的测定

将甲醇(Wako Pure Chemical, 特级试剂)加入 1g 的磷酸单酯中制备 10%(重量)的稀溶液。保持所述稀溶液在 25℃ 下测量其电导率。使用“CM-117 型”数字电导计设备(由 Kyoto Denshi Kogyo 生产)作

10

(2) 磷酸单酯的透光率

将在 45℃ 下贮存 14 天的适量的磷酸单酯放在用于分光光度计的具有 10mm 的光道的玻璃测定池中，在 25℃ 下采用“UV-2400 型”可见-紫外光分光光度计(由 Shimadzu Corporation 生产)测量在 455nm

15

(3) 定量测定在二醇中的羰基化合物(羰基值)

准确称量 40g 二醇，并将所述二醇加入 160ml 的甲苯和中性乙醇的混合物(甲苯:中性乙醇(体积比)=1:1)中，搅拌使其溶解。

往该溶液中加入 10ml 的 5wt/v% 的盐酸羟胺溶液。经过将混合物静置 1 小时后，通过使用“AT-410 型”自动电位滴定仪(由 Kyoto Denshi Kogyo 生产)采用 1/10N 的 KOH 醇溶液进行滴定，并通过下

20

式计算羰基与二醇的数目的摩尔比(%)

$$= \frac{[(A - B) \times f \times M]}{(100 \times S)}$$

式中 A 为样品的滴定度(ml);

25

B 为空白的滴定度(ml);

S 为收集的样品的量;

M 为二醇的分子量; 和
f 为 1/10N 的 KOH 醇溶液的因子。

(4) 牙齿粘合剂的色调相配性的评价

5 制备用于补齿填料“CLEARFIL AP-X”(由 Kuraray Co.,Ltd.生产)
的具有宽度为 150μm 的空穴的复合树脂的固化产物(以下称为“树脂
固化产物”), 并将含有磷酸单酯的牙齿粘合剂装在上述补齿树脂固
化产物的空穴中。使用“LIGHTEL II”补齿可见光辐射装置(由 Ushio
Electric 生产)在所述空穴上进行 10 秒钟的辐射以固化所述牙齿粘合
剂。在荧光灯下在大约 1000 勒克斯下在所述树脂固化产物衬托下通
10 过肉眼观察是否可见所述牙齿粘合剂的固化产物色调突出来将色调
相配性评价为优良和差两个等级。

(5) 牙齿粘合剂的凝胶化天数

 将 5g 含有磷酸单酯的牙齿粘合剂放在玻璃瓶中, 在室内环境中
在 25℃ 下贮存并每天作观察。一段时间后凝胶样的透明杂质成细颗
15 粒沉淀, 肉眼观察到不可溶产物的时间就是所指的凝胶化天数。

(6) 对牙质的粘合强度的测量

 制备具有以下组成的乙醇溶液。

组份	重量份
乙醇	100
N,N-二乙醇-对-甲苯胺	2
苯磺酸钠	4

 将具有 3mm 直径的洞的带子粘合在牛牙齿的牙质表面(该表面
在浇注水条件下经采用#1000 砂纸打磨)。将 40%的磷酸水溶液涂覆
20 在所述粘合表面上, 静置所述粘合表面 20 秒, 随后进行水漂洗。将
含有磷酸单酯的牙齿粘合剂与上述乙醇溶液等体积混合, 将混合物
施加到粘合剂表面, 采用补齿气枪进行简短的吹气。

 采用 LIGHTEL II 以可见光辐射 20 秒进行光聚合。将牙用复合
树脂“AP-X”以 1mm 的厚度层压在上面, 采用 LIGHTEL II 以可见
25 光辐射 40 秒进行光固化。采用牙齿粘合用胶结剂“PANAVIA 21”(由

Kuraray Co., Ltd.生产)将一不锈钢小棒粘结在固化的复合树脂表面制备粘合测试样品。将所述粘合测试样品浸泡在 37℃ 的水中 24 小时, 随后使用 INSTRON 万能试验机(十字头速率为 2mm/min)测量粘合强度。粘合强度值为 5 个测试样品的平均值。

5

实施例 1-1[磷酸二氢 10-甲基丙烯酰氧癸酯(MDP)的制备]

在装备有机械搅拌器和滴液漏斗的分液瓶中装入 18.4g(0.12 摩尔)的磷酸氯的 100ml 的二乙醚混合溶液, 将所述混合溶液冷却至 -40℃ 至 -30℃ (内部温度)。在滴液漏斗中装入 24.2g(0.1 摩尔)的甲基丙烯酸 10-羧酯和 12.1g(0.12 摩尔)的三乙胺的 100ml 的二乙醚混合溶液, 并在搅拌下在 1 小时内逐滴加入上述冷却的混合溶液中(第一次滴加步骤)。

将内部温度提高至 0℃, 搅拌所述混合溶液 1 小时, 进一步在搅拌下逐滴加入 6.3g(0.35 摩尔)的蒸馏水和 20.2g(0.2 摩尔)的三乙胺的混合溶液(第二次滴加步骤)。在滴加完毕后, 再将所述反应混合物搅拌 2 小时, 并通过采用玻璃过滤器过滤将沉淀的盐酸三乙胺分离。采用水将滤液(有机层)洗涤两次, 再用 1% 的盐溶液洗涤一次。

经过分离出有机层, 加入 100mg 的氢醌一甲基醚作为阻聚剂, 随后减压蒸馏出所述醚得到油质产物。往所述油质产物中加入 100g 正己烷洗涤所述油质产物。随后减压蒸馏出在己烷不可溶的组分中溶解的己烷得到 25g 所需的磷酸单酯(磷酸二氢 10-甲基丙烯酰氧癸酯, 以下简称为 MDP)。

通过 HPLC[柱: CAPCELL PAK C18-SG120; 流动相: 水/甲醇 = 2/8(含 0.005M 的磷酸); 检测波长: 254nm]分析所述油质产物。MDP 的纯度为 93.5%。

将甲醇(Wako Pure Chemical, 特级试剂)加入 1g 的 MDP 中制备 10%(重量)的稀溶液。保持所述稀溶液在 25℃, 测量其电导率为 0.308mS/cm。

实施例 1-2 至 1-4 和对照实施例 1-1 至 1-3

除了使用表 1 中所示各种量的磷酸氯和三乙胺(它们与上述第一次滴加步骤和第二次滴加步骤中使用的相同)外, 其余以实施例 1-1 同样的方法进行MDP的制备。通过HPLC测定纯度, 各种所得的MDPs的电导率总结在表 1 中。

实施例 1-5

将 200ml 的蒸馏水加入 10g 具有高电导率的 MDP(在对照实施例 1-1 的方法中得到)中, 将所得的混合物剧烈地搅拌得到胶态悬浮体。在室温下经过搅拌该悬浮体 10 小时后, 往所得的悬浮体中加入二乙醚以将 MDP 萃取至醚层中。减压蒸馏出所述醚回收得到大约 9g 的 MDP。重复该方法两次以除去离子物质, 结果得到具有 0.356mS/cm 的电导率的 MDP。

实施例 1-6

如实施例 1-1 的相同方式, 在 24.3g(0.24 摩尔)的三乙胺存在下, 以二乙醚为溶剂, 使 48.4g(0.2 摩尔)的甲基丙烯酸 10-羟癸酯与 36.8g(0.24 摩尔)的磷酸氯反应(第一次滴加步骤)。随后进一步通过往所述反应混合物中逐滴加入 12.6g(0.7 摩尔)的蒸馏水和 40.5g(0.4 摩尔)的三乙胺进行第二次滴加步骤。

将所述反应混合物加入 0.4N 的稀含水氢氯酸中, 并将混合物搅拌, 进一步加入醚使得分离出有机层。使用分液漏斗采用 0.4N 的稀含水氢氯酸进一步将所述有机层洗涤三次, 随后采用 1%的盐溶液洗涤两次。

往所述有机层中加入 200ml 离子交换水, 并在室温下搅拌所述混合物 12 小时, 将痕量未反应的 P-Cl 化合物转化为 P-OH(水解)。往所述有机层中加入 5g 活性炭(Wako Pure Chemical)将所述有机层脱色, 随后减压蒸馏出所述醚得到所需的磷酸单酯(MDP)油质产物。通

过 HPLC 测定在该油质产物中 MDP 的纯度为 94.0%，电导率为 0.245mS/cm。

对照实施例 1-4

5 如实施例 1-6 同样的量和方式，进行该方法至第二次滴加步骤。在滴加终止后，在该状态下继续搅拌反应混合物 2 小时。采用滤纸将盐酸三乙胺吸滤，并采用分液漏斗将所得的滤液用水洗涤(每次 200ml 的水洗涤三次)。将所述有机层采用无水硫酸钠脱水干燥，接着减压蒸馏除去所述有机层中的醚而得到含有 MDP 作为主要组分的磷酸单酯。所得产物的电导率为 0.632mS/cm。

10 使用这些磷酸单酯的每一种制备以下牙齿粘合剂。具体地讲，混合并溶解：50 份(重量)的 2,2-双[甲基丙烯酸氧基聚乙氧基苯基]丙烷(在分子中具有乙氧基的平均数为 2.6，以下称为 D-2.6E)，10 份(重量)的二甲基丙烯酸新戊基乙二酯(以下称为 NPG)，15 份(重量)的甲
15 基丙烯酸羟乙酯(HEMA)，25 份(重量)的在实施例 1-1 至 1-6 和对照实施例 1-1 至 1-4 中制备的磷酸单酯(MDP)，1.5 份(重量)的作为聚合催化剂的过氧化苯甲酰(BPO)，0.5 份(重量)的樟脑醌，0.02 份(重量)的作为稳定剂的二丁基羟基甲苯(BHT)和 0.01 份(重量)的氢醌一甲基醚得到牙齿粘合剂。通过上述方法测定这些牙齿粘合剂的每一种的
20 凝胶化天数。

25 另外，通过上述方法测定这些牙齿粘合剂的每一种对牙质的粘合强度。在该测试中，在 45℃ 下经过 30 天的贮存后进行含有所述磷酸单酯的牙齿粘合剂的粘合测试。将所得的粘合强度与所述粘合剂制备完成后立即测得的粘合强度(贮存前)进行对比。结果显示于表 2 中。

 由表 2 可清楚地看出在所述牙齿粘合剂中所含的 MDP 的电导率与凝胶化天数的明显的关系，具有 0.5mS/cm 或更低电导率的含有 MDP 的牙齿粘合剂具有优异的贮存稳定性。另外，电导率越低，经

过贮存的牙齿粘合剂的粘合强度降低的程度就越小。

表 1

实施例	磷酸氯的量 (摩尔)*	三乙胺的量		MDP 纯度 (%)	电导率 (mS/cm)
		第一次滴加	第二次滴加		
1-1	0.12	0.12	0.20	93.5	0.308
1-2	0.12	0.12	0.22	95.0	0.389
1-3	0.10	0.10	0.18	93.2	0.452
1-4	0.09	0.09	0.17	92.0	0.287
对照实施例					
1-1	0.12	0.12	0.24	92.4	0.524
1-2	0.12	0.12	0.30	94.7	0.581
1-3	0.15	0.15	0.30	93.6	0.696

*: 加入到 0.1 摩尔的甲基丙烯酸羟癸酯中的量

5

表 2

实施例	电导率 (mS/cm)	凝胶化天数	对牙质的粘合强度(Mpa)	
			初始	在 45℃ 下贮存 30 天后
1-6	0.245	350 天或更长	7.5	6.2
1-4	0.287	350 天或更长	7.2	5.8
1-1	0.308	345	6.7	6.0
1-5	0.356	310	6.5	5.9
1-2	0.389	305	7.3	6.3
1-3	0.452	268	6.9	5.4
对照实施例				
1-1	0.524	156	6.3	3.2
1-2	0.581	125	7.1	3.7
1-4	0.632	70	5.7	3.0
1-3	0.696	70	6.0	2.6

实施例 2-1(MDP 的制备)

(1) 原料单羟基(甲基)丙烯酸酯化合物(10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇)的制备

在 80℃ 下使 21.8g(0.25 摩尔)的甲基丙烯酸和 52.9g(0.30 摩尔)的 1,10-癸二醇反应制备酯。在该反应中, 加入 3.6g 的对甲苯磺酸作为催化剂和 0.2g 的 2,2'-亚甲基双(4-乙基-6-叔丁基苯酚)作为阻聚剂。

进行过滤和采用含水碱溶液洗涤以除去未反应的二醇、甲基丙烯酸和催化剂酸。在蒸馏完溶剂以后, 得到了 51.5g 的包括甲基丙烯酸单酯(=10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇, 制备磷酸单酯的原料)和作为副产物的甲基丙烯酸二酯的混合物。通过液相色谱鉴定上述酯混合物, 结果表明所述混合物含有 71%(摩尔)的单酯和 29%(摩尔)的二酯。

(2) 具有-P(O)Cl₂基团的化合物的制备(第一次胺滴加步骤)

将 51.5g 上述酯混合物(10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇含量: 0.14 摩尔)和 17.1g(0.17 摩尔)的三乙胺溶解在 100ml 的二乙醚中, 将所得的溶液放在连接到反应容器的滴液漏斗中。所述反应容器装有通过将 25.8g(0.17 摩尔)的磷酰氯溶解在 100ml 的二乙醚中制成的溶液, 并将内部温度冷却至-40℃。在对所述磷酰氯溶液剧烈搅拌下, 在 1 小时内将滴液漏斗中的 10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇和三乙胺的溶液缓慢地逐滴加入所述磷酰氯溶液中。滴加完成后, 在-20℃下再将反应混合物搅拌 30 分钟。

(3) 通过水解磷酸单酯氯化物制备磷酸单酯(第二次胺滴加步骤)

将在步骤(2)中得到的反应混合物加热至 0℃, 并再搅拌 1 小时。往所述反应混合物中逐滴加入 15.3g(0.85 摩尔)的蒸馏水和 28.5g 的三乙胺(0.28 摩尔; 与在第一次滴加步骤中的加入量一起胺的总量为 0.45 摩尔, 为磷酰氯的 2.65 倍(摩尔))的混合溶液。保持所述反应混合物在 0℃, 并在 30 分钟内逐渐水解。

(4) 洗涤步骤

采用每次 100ml 的 0.4N 的氢氯酸洗涤所述反应混合物 3 次

以萃取和除去沉淀的盐酸三乙胺，并另外采用每次 100ml 的 2% 的盐溶液洗涤两次。

(5) 纯化步骤

5 在将水萃取出来后往有机层中加入 5g 的活性炭(由 Wako Pure Chemical 生产)，并将所述混合物搅拌 1 小时以对其脱色。在通过采用滤纸过滤将活性炭除去后将 100mg 的 BHT 作为阻聚剂加入所述有机层中，并减压蒸馏除去溶剂得到大约 61.0g 高粘度的液体剩余物。通过液相色谱方法鉴定以上剩余物，结果发现所述剩余物为 MDP(10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇的磷酸单酯)和甲基丙烯酸的 1,10-癸二酯的混合物。

10 采用 180ml 的正己烷萃取所述剩余物中所含的甲基丙烯酸二酯。在减压下除去水分干燥所得的剩余物得到 43.6g 的液体化合物。进行液相色谱测定，结果表明 MDP 的化合物的纯度为 97.5%。测定所得的 MDP 的电导率发现为 0.412mS/cm。

15

实施例 2-2

采用与实施例 2-1 中相同的规模进行上述的处理至洗涤步骤(4)。随后往有机层中加入 200ml 的蒸馏水，在室温下搅拌所述混合物 12 小时(水解剩余的磷酸单酯氯化物)。随后进行在实施例 2-1 中的纯化步骤(5)或其后的处理以制备 MDP。所述 MDP 的电导率为 0.245 mS/cm。

20

实施例 2-3 和对照实施例 2-1 和 2-2

除了采用在表 3 中显示的三乙胺的量作为三乙胺对磷酸氯的整个滴定量外，其余进行如实施例 2-2 中的同样处理制备 MDP。每一种所得的 MDPs 的电导率总结在表 3 中。

25

进一步使用这些 MDPs 每一种制备以下的牙齿粘合剂。具体地讲，将 50 份(重量)的 D-2.6E、30 份(重量)的 NGP、20 份(重量)的制

备的 MDP、1 份(重量)的 BPO(作为聚合催化剂)、0.05 份(重量)的 BHT(作为稳定剂)和 0.1 份(重量)的氢醌一甲基醚混合并溶解得到牙齿粘合剂。通过上述的方法得到每一种这些牙齿粘合剂的凝胶化天数。结果显示在表 3 中。

- 5 另外, 通过上述的方法评价所述粘合剂对牙质的粘合强度。在测试中, 经过在 50℃ 下贮存含有所述磷酸单酯的牙齿粘合剂 30 天后进行所述粘合性测试。将所得的粘合强度与在粘合剂制备后立即测定的粘合强度(贮存前)对照。结果显示在表 3 中。

表 3

实施例	胺的全部滴加量 (摩尔)	MDP 的电导率 (mS/cm)	凝胶化天数	对牙釉质的粘合强度(MPa)	
				初始	在 50℃ 经过放置 30 天
2-1	2.65	0.432	273 天	7.2	5.5
2-2	2.65	0.287	350 天或更多	7.2	6.0
2-3	2.83	0.392	310 天	7.3	5.8
对照实施例					
2-1	3.23	0.581	98 天	7.0	3.2
2-2	3.50	0.620	72 天	5.7	3.0

表 3 清楚地表明在所述 MDP 的每一个电导率、含有 MDP 的牙齿粘合剂的凝胶化天数和进一步对牙质的粘合强度(具体为在 50℃ 下贮存 30 天后的粘合强度), 及胺的全部滴加量之间存在明显的关系, 并且在实施例 2-2 中的那些具有 0.5mS/cm 或更小, 特别是 0.3mS/cm 或更小的电导率的 MDPs 具有优异的贮存稳定性。

实施例 3-1(MDP 的制备)

(1) (甲基)丙烯酸单酯(10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇)的制备

在三颈瓶中装入 71.7g(0.83 摩尔)的甲基丙烯酸和 174.0g(1.00 摩尔, 为甲基丙烯酸的 1.2 倍(摩尔))的具有羰基值为 0.03%(摩尔)的 1,10-癸二醇, 并加入 12g 的对甲苯磺酸作为催化剂及 0.5g 的 2,2'-亚甲基双(4-乙基-6-叔丁基苯酚)作为阻聚剂。将所得的混合物加热至 80℃ 得到均匀的溶液, 随后通过液相色谱监控在所述烧瓶中的混合物(柱: Unisil QC18, 由 G. L. Science 生产)。

逐渐降低所述烧瓶内的压力, 并同时将氧气鼓吹入其中及搅拌所述混合物, 在 80℃ 下进行酯化反应并通过蒸馏将形成的水除去。当反应消耗了 50%的甲基丙烯酸时, 将内部压力降低至 6.7Kpa。当在反应消耗了 62%的甲基丙烯酸时, 采用 750ml 的 10%的碳酸氢钠水溶液中和所述反应混合物以终止所述反应。将所述反应混合物冷却至室温, 并通过加入 200ml 的正己烷稀释。这时通过过滤分离出 100.4g(0.58 摩尔)的沉淀的未反应二醇并回收。采用 2%的碳酸钠水溶液洗涤滤液。在除去水层后往有机层中加入 100mg 的活性炭和 14g 无水硫酸钠, 在室温下静置所述混合物 12 小时, 随后过滤。

将 50mg MEHQ 加入回收的滤液中, 在 30℃ 或更低的温度下减压蒸馏除去正己烷得到 108.7g 的二醇的甲基丙烯酸单酯和甲基丙烯酸二酯的混合物。通过液相色谱的方法鉴定上述酯混合物, 结果表明所述混合物含有 78%(摩尔)的单酯和 22%(摩尔)的二酯(单酯/二酯=3.5), 未反应的二醇仅仅痕量。

(2) 具有-P(O)Cl₂基团的化合物的制备(第一次胺滴加步骤)

将 108.7g 的酯混合物(10-甲基丙烯酰氧癸-1-醇含量: 0.33 摩尔)和 39.9g (0.40 摩尔)的三乙胺溶解在 120ml 的二乙醚中, 将所得的溶液放在滴液漏斗中, 并将所述滴液漏斗连接到反应容器上。所述反应容器装有通过将 60.4g(0.40 摩尔)的磷酰氯溶解在 120ml 的二乙醚中制成的溶液, 并将内部温度冷却至-40℃。在对所述磷酰氯溶液剧烈搅拌下, 在 1 小时内将滴液漏斗中的酯混合物和三乙胺的溶液缓慢地逐滴加入所述磷酰氯溶液中。滴加完成后, 在-20℃下再将反应混合物搅拌 30 分钟。

10 (3) 通过水解磷酸单酯氯化物制备磷酸单酯(第二次胺滴加步骤)

将在步骤(2)中得到的反应混合物加热至 0℃, 并再搅拌 1 小时。往所述反应混合物中逐滴加入 30g(1.67 摩尔)的蒸馏水和 65.8g 的三乙胺(0.65 摩尔; 与在第一次滴加步骤中的加入量一起胺的总量为 1.06 摩尔, 为磷酰氯的 2.65 倍(摩尔))的混合溶液。保持所述反应混合物在 0℃, 并在 30 分钟内逐渐水解。

15 (4) 通过萃取除去胺盐的步骤

采用每次 100ml 的 0.4N 的氢氯酸洗涤所述反应混合物 3 次以萃取除去沉淀的盐酸三乙胺, 并另外采用每次 100ml 的 2%的盐溶液洗涤两次。随后往有机层中加入 200ml 的蒸馏水, 并在室温下搅拌所述混合物 12 小时(水解剩余的磷酸单酯氯化物)。

20 (5) 纯化步骤

在将水萃取出来后往所述有机层中加入 100mg 的活性炭, 在室温下静置所得混合物 12 小时。在通过采用滤纸过滤将活性炭除去后将 100mg 的作为阻聚剂的 BHT 加入获得的有机层中, 并减压蒸馏除去溶剂, 得到大约 131.1g 的高粘度液体剩余物。通过液相色谱方法鉴定以上剩余物, 结果发现所述剩余物为磷酸单酯(MDP)和甲基丙烯酸 25 酸的 1,10-癸二酯的混合物。另外, MDP/甲基丙烯酸二酯的摩尔比为 3.5, 这与上述甲基丙烯酸单酯/甲基丙烯酸二酯的摩尔比相同, 因此

可见通过磷酸酯化反应已将全部的甲基丙烯酸单酯转化为 MDP。

采用 400ml 的正己烷萃取所述剩余物中所含的甲基丙烯酸二酯。在减压下除去水分干燥所得的剩余物得到 102.0g 的液体化合物。进行液相色谱测定，结果表明所述化合物为纯度为 97.5% 的 MDP。

5 另外，作为副产物得到的二醇的甲基丙烯酸二酯的总量为 29.1g(0.09 摩尔)。

测定所得 MDP 的电导率，结果发现其电导率为 0.287mS/cm。还有所述 MDP 的透光率为 97.5%。

10 实施例 3-2

除了使用具有羧基值为 0.07%(摩尔)的 1,10-癸二醇，并改变甲基丙烯酸的反应比至 85%和三乙胺的全部滴加量为磷酸氯的 2.83 倍外，进行如实施例 3-1 中相同的处理以制备 MDP。

15 对照实施例 3-1

除了使用具有羧基值为 0.14%(摩尔)的 1,10-癸二醇，并改变甲基丙烯酸的反应比至 98%和三乙胺的全部滴加量为磷酸氯的 3.23 倍外，进行如实施例 3-1 中相同的处理以制备 MDP。

20 如上所述评价使用在实施例 3-1、3-2 和对照实施例 3-1 中制备的 MDPs 的每一种牙齿粘合剂的凝胶化天数、对牙质的粘合强度和色调相配性。结果显示在表 5 中。

25 在评价凝胶化天数和对牙质的粘合强度中，有时也制备和使用以下的牙齿粘合剂。具体地讲，将 50 份(重量)的 D-2.6E、30 份(重量)的 NGP、20 份(重量)的磷酸单酯(MDP)、1 份(重量)的 BPO、0.05 份(重量)的 BHT 和 0.1 份(重量)的氢醌一甲基醚混合并溶解得到牙齿粘合剂。另外，在评价色调相配性中，使用在表 4 中制备的牙齿粘合剂。后面在评价这些项目中使用的牙齿粘合剂也以上述同样的方式制备。

表 4

组分	重量份
MDP	30
甲基丙烯酸 2-羟乙酯	35
Bis-GMA	30
dl-樟脑醌	1
二甲基胺基苯甲酸乙酯	2

表 5

项目	实施例 3-1	实施例 3-2	对照 实施例 3-1
二醇的羰基值 (摩尔%/二醇的摩尔数)	0.03	0.07	0.14
二醇/甲基丙烯酸的摩尔比	1.2	1.2	1.2
甲基丙烯酸的反应比(%)	62	85	98
胺的全部滴加量 (摩尔/磷酰氯的摩尔数)	3.5	2.4	1.8
单酯/二酯的摩尔比 (MDP/二酯)	3.5	2.4	1.8
MDP 的产率 (摩尔%/反应的二醇的摩尔数)	77.8	70.6	64.3
MDP 的纯度(%)	97.5	96.7	93.3
副产物二酯的量 (g/二醇的摩尔数)	29.1	49.9	66.6
未反应二醇的量 (g/二醇的摩尔量)	100.4	78.8	69.3
MDP 的电导率(mS/cm)	0.287	0.392	0.581
凝胶化天数	350 天或更长	310 天	98 天
对牙质的粘合 强度(MPa)	初始 在 50℃ 下贮 存 30 天	7.2 7.3 5.8	7.0 3.2
MDP 的透光率(%)	97.5	92.2	95.7
色调相配性	优异	优异	差

在表 5 中清楚地表明如在对照实施例 3-1 中遇到的常见的问题, 即 I) 磷酸单酯的低产率、II) 着色和 III) 不良的贮存稳定性均在实施例 3-1 和 3-2 中得到解决。

5 实施例 3-3 和对照实施例 3-2 和 3-3

除了以在表 6 中所述的反应比进行甲基丙烯酸的反应外, 进行在实施例 3-1 中相同的处理制备 MDP。MDP/二酯的摩尔比、MDP 的产率、MDP 的纯度、副产物二酯的量和未反应二醇的量总结在表 6 中。

10

对照实施例 3-4

除了以甲基丙烯酸的 0.6 倍(摩尔)的量进行二醇的反应, 并改变甲基丙烯酸的反应比至 83% 外, 进行与实施例 3-1 中相同的处理以制备 MDP。MDP/二酯的摩尔比、MDP 的产率、MDP 的纯度、副产物二酯的量和未反应二醇的量均总结在表 6 中。

15

实施例 3-4

除了以甲基丙烯酸的 2.5 倍(摩尔)的量进行二醇的反应, 并改变甲基丙烯酸的反应比为 89% 外, 进行如实施例 3-1 中的甲基丙烯酸酯化相同的处理得到单酯和二酯的混合物。将甲基丙烯酸以如下量加入未反应的二醇中: 二醇对甲基丙烯酸的比与第一次酯化反应的相同, 即 2.5 倍(摩尔), 并且进行反应至甲基丙烯酸的反应比为 89%。

20

将在两个甲基丙烯酸酯化反应中得到的单酯和二酯的每一个混合物混合在一起, 并如在实施例 3-1 中相同的方法制备 MDP。MDP/二酯的摩尔比、MDP 的产率、MDP 的纯度、副产物二酯的量和未反应二醇的量均总结在表 6 中。

25

表 6

	对照实施例 3-2	实施例 3-1	实施例 3-3	对照实施例 3-3	对照实施例 3-4	实施例 3-4
二醇/甲基丙烯酸的 摩尔比	1.2	1.2	1.2	1.2	0.6	2.5
甲基丙烯酸的反应比 (%)	30	62	85	98	83	89
单酯/二酯的摩尔比 (MDP/二酯)	3.8	3.5	2.4	1.8	1.6	4.3
MDP 的产率 (g/二醇的摩尔数)	50.8	102.0	119.8	119.9	190.6	128.1
MDP 的纯度(%)	98.2	97.5	96.7	93.3	92.4	98.5
副产物二酯的量 (g/二醇的摩尔数)	13.4	29.1	49.9	66.6	119.1	29.8
未反应的二醇的量 (g/二醇的摩尔数)	138.0	100.4	78.8	69.3	0.2	85.4

在实施例 3-1 和 3-3 和对照实施例 3-2 和 3-3 中具有相同的二醇/甲基丙烯酸酯的初始量，而改变了甲基丙烯酸酯的反应比。在对照实施例 3-2 中反应比较低，即使在纯度较高下 MDP 的产率也仍太低；另一方面，在对照实施例 3-3 中，与实施例 3-3 比较其反应比较高，仅有不需要的二酯的增加而没有提高 MDP 的产率。因此，这些对照实施例是不符合要求的。因此，如在实施例 3-1 和 3-3 中，需要通过控制甲基丙烯酸酯的反应比在 60 至 90% 来改进 MDP 的产率，并由此减少副产物二酯的量。

另外，在对照实施例 3-4 中二醇对甲基丙烯酸酯的初始量较少，几乎所有的二醇均参与反应，但用在形成二酯的二醇也增加，由此使得它也不符合需要。另外，在实施例 3-4 中(其中进行了两次甲基丙烯酸酯的酯化反应)其中二醇对甲基丙烯酸酯的初始量较大，MDP 的产率得到提高同时副产物二酯的量得到减少，因此得到了所需的结果。

另外，副产物二酯的量越小(MDP/二酯的比较大)，由于较易于进行萃取，可得到越高纯度的 MDP。

由上可知，通过提供与甲基丙烯酸酯等量或稍微过量的二醇作为二醇的初始量，并控制甲基丙烯酸酯的反应比为 60 至 90%，可以高的产率得到高纯度的磷酸单酯(MDP)。

实施例 3-5 和对照实施例 3-5

除了使用如在表 7 中显示的来自实施例 3-1 的具有不同羧基值的二醇外，进行如实施例 3-1 中的相同处理制备 MDP。采用上述方法对所述 MDP 的透光率和通过使用所述 MDP 制备的牙齿粘合剂的色调相配性进行评价。结果总结在表 7 中。

实施例 3-6

采用活性炭进行对照实施例 3-5 中的透光率较低的 MDP 的纯化。具体地讲，将对照实施例 3-5 的 MDP 以大约 10%(重量)溶解在

乙醇中，将活性炭以大约 5%(重量)分散在所述乙醇溶液中，并搅拌所述混合物。随后，通过吸滤的方法将所述活性炭过滤分离，并通过旋转式汽化器将滤液中的乙醇蒸馏出得到油质的 MDP。采用上述方法对所述 MDP 的透光率和通过使用所述 MDP 制备的牙齿粘合剂的色调相配性进行评价。结果总结在表 7 中。

实施例 3-7

采用柱色谱进行对照实施例 3-5 中的透光率较低的 MDP 的纯化。具体地讲，采用使用 Wako gel 40C₁₈(由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.生产)作为反相色谱的载体和水/甲醇=3/7 作为流动相的柱色谱处理对照实施例 3-5 的 MDP。通过旋转式汽化器将溶剂蒸馏出得到油质的 MDP。采用上述方法对所述 MDP 的透光率和通过使用所述 MDP 制备的牙齿粘合剂的色调相配性进行评价。结果总结在表 7 中。

表 7

	实施例 3-1	实施例 3-5	实施例 3-6	实施例 3-7	对照实施例 3-5
二醇的羰基值(摩尔%/二醇的摩尔数)	0.03	0.07	0.14	0.14	0.14
MDP 的透光率(%)	97.5	92.2	95.7	93.3	87.9
色调相配性	优异	优异	优异	优异	差

在对照实施例 3-5 中二醇的羰基值为 0.1 或更高, 所述 MDP 的透光率为 90%或更低, 另外由此制备的牙齿粘合剂在色调相配性上并不令人满意。另一方面, 在实施例 3-1 和 3-5 中, 所述 MDP 由具有低羰基值的二醇制备, 由此制备的牙齿粘合剂具有优异的色调相配性。

此外, 甚至在对照实施例 3-5 的具有低透光率的 MDP 的情况下, 本发明人发现通过如活性炭(实施例 3-6)、柱色谱(实施例 3-7)等方法的纯化提高了 MDP 的透光率并由此可得到由此制备的具有优异色调相配性的牙齿粘合剂。然而, 考虑到对所述步骤的简化及降低纯化所需的成本, 优选通过使用具有低羰基值的二醇制备 MDP 以得到没有着色的 MDP 组合物。

实施例 3-8

进行如实施例 3-1 的相同的处理至项目(4)中的洗涤步骤, 随后进行在项目(5)中的纯化步骤或其后步骤, 但不进行剩余的磷酸单酯氯化物的水解制备 MDP。所述 MDP 的电导率, 由所述 MDP 制备的牙齿粘合剂的凝胶化天数, 和所述粘合剂制备后立即测定的(贮存前)和在 50℃ 下经过 30 天的贮存后测定的对牙质的粘合强度总结在表 8 中。

实施例 3-9 和对照实施例 3-6 和 3-7

除了使用在表 8 中显示的量的三乙胺作为对磷酰氯的全部滴加量的三乙胺外, 进行与实施例 3-1 中相同的处理制备 MDP。所述 MDP 的电导率, 由所述 MDP 制备的牙齿粘合剂的凝胶化天数, 和所述粘合剂制备后立即测定的(贮存前)和在 50℃ 下经过 30 天的贮存后测定的对牙质的粘合强度总结在表 8 中。

表 8

实施例	胺的全部滴加量 (摩尔)	MDP 的电导率 (mS/cm)	凝胶化天数	对牙釉质的粘合强度(MPa)	
				初始	在 50℃ 经过放置 30 天
3-8	2.65	0.432	273 天	7.2	5.5
3-1	2.65	0.287	350 天或更多	7.2	6.0
3-9	2.83	0.392	310 天	7.3	5.8
对照实施例					
3-6	3.23	0.581	98 天	7.0	3.2
3-7	3.50	0.620	72 天	5.7	3.0

由表 8 中清楚地表明在所述 MDP 的每一个电导率、由 MDP 制备的牙齿粘合剂的凝胶化天数, 和对牙质的粘合强度(特别是在 50℃ 下贮存 30 天后的粘合强度), 及胺的全部滴加量之间存在明显的关系, 并且如在实施例 3-1 中的具有 0.5mS/cm 或更小, 具体是 0.3mS/cm 或更小的电导率的 MDP 具有优异的贮存稳定性。另外, 当将实施例 3-1 与实施例 3-8 对比时, 两个实施例具有相同的胺的滴加量, 本发明人发现在实施例 3-1 中将剩余的磷酸单酯氯化物水解得到的 MDP 具有更优异的贮存稳定性。

10 实施例 4-1[磷酸二氢 6-甲基丙烯酰氧基己酯的制备(表 9 中的化合物 1a)]

(1) (甲基)丙烯酸单酯(6-甲基丙烯酰氧基己-1-醇)的制备

在三颈瓶中装入 71.7g(0.83 摩尔)的甲基丙烯酸和 118.18g(1.00 摩尔, 为甲基丙烯酸的 1.2 倍(摩尔))的具有羰基值为 0.03%(摩尔)的 1,6-己二醇(表 10 的化合物 6a), 并加入 12g 的对甲苯磺酸作为催化剂及 0.5g 的 2,2'-亚甲基双(4-乙基-6-叔丁基苯酚)作为聚合引发剂。将所得的混合物加热至 80℃ 得到均匀的溶液, 随后通过液相色谱监控在所述烧瓶中的混合物(柱: Unisil QC18, 由 G. L. Science 生产)。

逐渐降低所述烧瓶内的压力, 同时将氧气鼓吹入其中并搅拌所述混合物, 在 80℃ 下进行酯化反应并通过蒸馏将形成的水除去。当在反应中消耗了 65%的甲基丙烯酸时, 采用 750ml 的 10%的碳酸氢钠水溶液中和所述反应混合物以终止所述反应。将所述反应混合物冷却至室温, 并加入 200ml 的正己烷稀释。这时通过过滤分离出 66.2g(0.56 摩尔)沉淀的未反应的二醇并回收。采用 2%的碳酸钠水溶液洗涤滤液。在除去水层后往有机层中加入 100mg 的活性炭和 14g 无水硫酸钠, 在室温下静置所述混合物 12 小时, 随后过滤。

在 30℃ 或更低的温度下减压蒸馏除去回收的溶液中的正己烷得到二醇的甲基丙烯酸单酯和甲基丙烯酸二酯的混合物。

(2) 具有 $-P(O)Cl_2$ 基团的化合物的制备(第一次胺滴加步骤)

将 85.0g 的酯混合物(6-甲基丙烯酰氧己-1-醇含量: 0.32 摩尔)和 39.9g (0.40 摩尔)的三乙胺溶解在 120ml 的二乙醚中, 将所得的溶液放在滴液漏斗中, 并将所述滴液漏斗连接到反应容器上。所述反应容器装有通过将 60.4g(0.40 摩尔)的磷酰氯溶解在 120ml 的二乙醚中制成的溶液, 并将内部温度冷却至 $-40^{\circ}C$ 。在对所述磷酰氯溶液剧烈搅拌下, 在 1 小时内将滴液漏斗中的酯混合物和三乙胺的溶液缓慢地逐滴加入所述磷酰氯溶液中。滴加完成后, 在 $-20^{\circ}C$ 下再将反应混合物搅拌 30 分钟。

(3) 通过水解磷酸单酯氯化物制备磷酸单酯(第二次胺滴加步骤)

将在步骤(2)中得到的反应混合物加热至 $0^{\circ}C$, 并再搅拌 1 小时。往所述反应混合物中逐滴加入 30g(1.67 摩尔)的蒸馏水和 65.8g 的三乙胺(0.65 摩尔; 与在第一次滴加步骤中的加入的胺的量一起总量为 1.06 摩尔, 为磷酰氯的 2.65 倍(摩尔))的混合溶液。保持所述反应混合物在 $0^{\circ}C$, 并在 30 分钟内逐渐水解。

(4) 通过萃取除去胺盐的步骤

采用每次 100ml 的 0.4N 的氢氯酸洗涤所述反应混合物 3 次以萃取除去沉淀的盐酸三乙胺, 并另外采用每次 100ml 的 2% 的盐溶液洗涤两次。随后往有机层中加入 200ml 的蒸馏水, 并在室温下搅拌所述混合物 12 小时(水解剩余的磷酸单酯氯化物)。

(5) 纯化步骤

在将水萃取出来后往所述有机层中加入 100mg 的活性炭, 在室温下静置所得混合物 12 小时。在通过过滤将活性炭除去后往所述有机层中加入 100mg 作为阻聚剂的 BHT, 并减压蒸馏除去溶剂, 得到大约 112g 的高粘度液体剩余物。通过液相色谱方法鉴定以上剩余物, 结果发现所述剩余物为磷酸单酯(磷酸二氢 6-甲基丙烯酰氧基己酯)和甲基丙烯酸 1,6-己二酯的混合物。另外, 磷酸单酯/甲基丙烯酸二酯的摩尔比为 3.2。

采用 400ml 的正己烷萃取所述剩余物中所含的甲基丙烯酸二酯。在减压下除去水分干燥所得的萃取物得到 84.8g 的液体化合物。进行液相色谱测定, 结果表明所述化合物为纯度 98.1% 的磷酸二氢 6-甲基丙烯酰氧基己酯(表 9 中的化合物 1a)。

- 5 测定所得磷酸单酯的电导率为 0.361mS/cm, 透光率为 98.1%。
另外, 制备了使用这种磷酸单酯的具有如实施例 1-1 的组成的牙齿粘合剂, 并评价凝胶化天数。结果发现天数为 350 天或更长(表 11)。

实施例 4-2 至 4-6

- 10 除了使用表 10 的每一种化合物 6b、6c、6d、7a 和 7b 作为原料
二醇外, 进行如在实施例 4-1 的相同的处理制备每一种磷酸单酯(表 9
中的化合物 1b、1c、1d、2a 和 2b)。所述二醇和它们的羰基值之间
的关系及所述二醇与所需的磷酸单酯之间的关系总结在表 11 中。这
里将原料二醇与甲基丙烯酸的摩尔比、甲基丙烯酸单酯与三乙胺的
15 摩尔比和三乙胺与磷酸氯的摩尔比均调整为与实施例 4-1 中的相同。
如实施例 4-1 中相同的方法评价每一种所得的磷酸单酯的透光率和电
导率, 和所述牙齿粘合剂的凝胶化天数。结果总结在表 11 中。

实施例 4-7[磷酸二氢 4-甲基丙烯酰氧基丁酯(表 9 中的化合物 1e)的制 备]

- 20 除了使用 4-甲基丙烯酰氧基丁-1-醇(47.4g, 0.30 摩尔)作为原料(酯
化合物)用在实施例 4-1 的项目(2)的第一次胺滴加步骤外, 进行如实
施例 4-1 中的相同的处理, 并进行与实施例 4-1 的项目(2)及其后相同
的摩尔比和方法的反应得到磷酸二氢 4-甲基丙烯酰氧基丁酯(化合物
25 1e)。如实施例 4-1 中相同的方法评价每一种所得的磷酸单酯的透光
率和电导率, 和所述牙齿粘合剂的凝胶化天数。结果总结在表 11 中。

实施例 5-1[2-甲基丙烯酰氧乙基苯基磷酸酯的制备(表 9 的化合物 3a)]

将 54.9g(0.42 摩尔)的甲基丙烯酸 2-羟乙酯和用作氯化氢去除试剂的 44.8g(0.44 摩尔)的三乙胺溶解在二乙醚中, 将所得的溶液放在与反应容器连接的滴液漏斗中。所述反应中装有 93.3g 的二氯磷酸苯酯(为甲基丙烯酸 2-羟乙酯的 1.05 倍)的二乙醚溶液, 将所述成分冷却至 -20℃ 并剧烈搅拌, 逐渐滴入在所述滴液漏斗中的混合物。另外, 将 55.6g(0.55 摩尔)的三乙胺的水溶液逐滴加入所述反应混合物中终止反应。所用的三乙胺为二氯磷酸苯酯的 2.25 倍(摩尔)。将二乙醚加入所述反应混合物中, 并通过过滤分离出盐酸三乙胺的沉淀。采用离子交换水洗涤有机层两次。往滤液中加入二丁基羟基甲苯进行萃取。减压蒸馏除去甲苯得到 96.5g 所需的 2-甲基丙烯酰氧乙基苯基磷酸酯(化合物 3a)。

测定所得的磷酸单酯的透光率和电导率。另外, 制备使用这种磷酸单酯的与实施例 1-1 相同的牙齿粘合剂, 并评价凝胶化天数和所述牙齿粘合剂对牙质的粘合强度。另外, 制备使用这种磷酸单酯的与实施例 3-1 相同的牙齿粘合剂, 评价所述牙齿粘合剂的色调相配性。结果显示在表 12 中。

实施例 5-2[2-甲基丙烯酰氧乙基苯基磷酸酯的制备(表 9 的化合物 3a)]

进行如实施例 5-1 的相同的处理至盐酸三乙胺的过滤步骤。往所述滤液中加入二丁基羟基甲苯, 随后通过旋转式汽化器除去溶剂。将所述浓缩滤液加入蒸馏水中, 在搅拌下将总量为 66.5g(0.34 摩尔)的碳酸钡一点一点地加入, 并将所得混合物搅拌 15 分钟。接着在室温下搅拌所述混合物 15 分钟以形成磷酸钡。将未反应的碳酸钡过滤, 并将滤液采用甲苯洗涤三次。加入 6N 的氢氯酸, 随后采用甲苯萃取所述混合物。往分离出来的有机层中加入活性炭, 静置所述混合物 12 小时, 接着通过过滤除去活性炭。采用离子交换水洗涤所述有机层 4 次, 随后蒸馏出甲苯得到所需的 2-甲基丙烯酰氧乙基苯基磷酸酯(化

合物 3a)。

如实施例 5-1 的相同的方法评价所得的磷酸单酯的透光率和电导率，凝胶化天数和所述牙齿粘合剂对牙质的粘合强度和色调相比性。结果显示在表 12 中。

5

实施例 6[苯基膦酸 2-甲基丙烯酰氧乙酯的制备(表 9 的化合物 3b)]

除了在实施例 5-2 的项目(1)使用二氯磷酸替换所用的原料二氯磷酸苯酯外，采用与实施例 5-2 中相同的原料摩尔比进行如实施例 5-2 的相同的处理得到所需的苯基膦酸 2-甲基丙烯酰氧乙酯(化合物 3b)。

10

如实施例 5-1 的相同的方法测定所得的磷酸单酯的透光率和电导率，凝胶化天数和所述牙齿粘合剂对牙质的粘合强度和色调相配性。结果显示在表 12 中。

15

实施例 7[磷酸二氢 10-甲基丙烯酰氧癸酯和磷酸一氢二(10-甲基丙烯酰氧癸)酯的混合物的制备(表 9 的化合物 4)]

除了在实施例 3-1 的项目(2)中，在混合物中反应的磷酰氯为甲基丙烯酸单酯的 0.8 倍(摩尔)的量外，其它原料的摩尔比与实施例 3-1 中的相同，进行如实施例 3-1 的相同的处理得到磷酸单酯和磷酸二酯的混合物。通过 HPLC 分析所得的磷酸单酯和磷酸二酯的混合物，结果磷酸单酯对磷酸二酯的摩尔比为 58/42。如实施例 5-1 的相同的方法评价所得的磷酸单酯的透光率和电导率，凝胶化天数和所述牙齿粘合剂对牙质的粘合强度以及牙齿粘合剂的色调相配性。结果显示在表 12 中。

20

25

实施例 8-1[5-甲基丙烯酰氧戊基 3-膦酰基丙酸酯的制备(表 9 的化合物 5a)]

(1) 甲基丙烯酸 5-羟基苯酯的制备

除了使用 1,5-戊二醇作为原料外, 采用相同的原料摩尔比进行
5 实施例 4-1 中项目(1)的相同的处理, 通过柱色谱纯化所得的单酯和二酯得到甲基丙烯酸 5-羟基戊酯单酯。

(2) 3-二乙基膦酰基丙酸乙酯的制备

将等摩尔量的亚磷酸三乙酯和 β -丙醇酸内酯混合, 在 160℃下将
所述混合物回流 18 小时使组分反应。减压蒸馏所述反应混合物, 收
10 集 130℃至 135℃(267 至 533Pa)的馏分得到 3-二乙基膦酰基丙酸乙酯。

(3) 膦酸 2-羧基乙酯的制备

将在上述项目(2)中得到 3-二乙基膦酰基丙酸乙酯 100g(0.42 摩
尔)、48%的氢溴酸 300g 和甲酸 200g 混合, 蒸馏出在 90℃下水解形
15 成的溴代乙烷。不再形成溴代乙烷后, 加热浓缩所述反应混合物,
冰冷使得产物结晶沉淀。将晶体吸滤并用少量的丙酮洗涤。随后将
洗过的晶体在真空下干燥得到膦酸 2-羧基乙酯。

(4) 5-甲基丙烯酰氧戊基 3-膦酰基丙酸酯的制备(表 9 的化合物 5a)

在反应容器中装入 68.8g(0.40 摩尔)的在项目(1)中得到的甲基丙
20 烯酸 5-羟基戊酯、96.3g(0.35 摩尔)在项目(3)中得到的膦酸 2-羧基乙
酯、3.5g 对甲苯磺酸、3.5g 二丁基羟基甲苯和 80g 甲苯, 所述成分
在减压至大约 40kPa、大约 80℃及搅拌下反应。经过 6 小时的反应,
将所述反应混合物冷却至室温并转移至分液漏斗中。将乙酸乙酯加
入分液漏斗中的混合物中, 并采用水洗涤所述混合物两次。往分离
25 出来的有机层中加入无水硫酸钠进行脱水, 减压蒸馏出溶剂得到油
质产物。往所述油质产物中加入碳酸钠水溶液, 并将所需的产物萃
取至水层。往所述水层中加入 6N 的氢氯酸将所述混合物酸化, 采用
二乙醚将所述混合物萃取两次。往醚层中加入活性炭, 将所得混合

物静置 12 小时。随后通过过滤将活性碳分离，并采用离子交换水将所得混合物洗涤 4 次。接着减压蒸馏除去醚得到 48g 所需的产物 5-甲基丙烯酰氧戊基 3-膦酰基丙酸酯(化合物 5a)。

5 如实施例 5-1 的相同的方法评价所得的磷酸酯单体的透光率和电导率，凝胶化天数和所述牙齿粘合剂对牙质的粘合强度及其色调相配性。结果显示在表 12 中。

实施例 8-2[10-甲基丙烯酰氧癸基-3-膦酰基丙酯(表 9 中的化合物 5b)的制备]

10 (1) 进行如实施例 5-1 的项目(1)的相同的处理，通过柱色谱将所得的单酯和二酯纯化得到甲基丙烯酸 10-羟基癸酯。

(2) 10-甲基丙烯酰氧癸基-3-膦酰基丙酯(表 9 的化合物 5b)的制备

15 将 58.3g(0.24 摩尔)的在项目(1)中得到的甲基丙烯酸 10-羟基癸酯、30.7g(0.20 摩尔)2-羧基乙基膦酸、3.5g 对甲苯磺酸和 0.35g 二丁基羟基甲苯在大约 40kPa 和大约 100℃及搅拌下进行酯化反应。随后进行如实施例 7-1 中相同的方法处理，得到 28g 所需的产物 10-甲基丙烯酰氧癸基 3-膦酰基丙酯(化合物 5b)。

20 如实施例 5-1 的相同的方法评价所得的磷酸酯单体的透光率和电导率，凝胶化天数和所述牙齿粘合剂对牙质的粘合强度及其色调相配性。结果显示在表 12 中。

表 9

化合物	结构式
1 a	
1 b	
1 c	
1 d	
1 e	
2 a	
2 b	
3 a	
3 b	
4	
5 a	
5 b	

表 10

化合物	结构式
6 a	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$
6 b	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_9-\text{OH}$
6 c	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{OH}$
6 d	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{OH}$
7 a	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$
7 b	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$

表 11

实施例	化合物	原料二醇	二醇的羰基值 (摩尔%/二醇的 摩尔数)	透光率(%)	电导率(mS/cm)	凝胶化天数
4-1	1a	6a	0.03	98.1	0.361	350 天或更长
4-2	1b	6b	0.04	97.8	0.392	315 天
4-3	1c	6c	0.05	96.5	0.372	294 天
4-4	1d	6d	0.04	97.1	0.358	266 天
4-5	2a	7a	0.03	97.6	0.292	287 天
4-6	2b	7b	0.04	97.3	0.321	252 天
4-7	1e	--	--	98.7	0.325	350 天或更长

表 12

实施例	化合物	透光率(%)	电导率 (mS/cm)	凝胶化天数	对牙釉质的粘合强度(Mpa)		色调相配性
					初始	在 45℃ 下经 过贮存 30 天	
5-1	3a	94.5	0.402	322 天	7.0	6.1	优异
5-2	3a	98.6	0.289	350 天或更长	7.1	6.4	优异
6	3b	97.9	0.322	350 天或更长	7.3	6.5	优异
7	4	97.2	0.361	350 天或更长	7.5	6.2	优异
8-1	5a	96.5	0.387	294 天	6.9	5.8	优异
8-2	5b	97.1	0.351	266 天	7.1	6.2	优异

工业实用性

- 根据本发明可得到高纯度和高产率的磷酸酯化合物，该化合物基本没有由于长期存放期间粘度增加导致的凝胶化或固化、经过贮存后粘合强度降低等问题，另外所述磷酸酯化合物具有改进的色调。
- 5 这些磷酸酯化合物可用于含有所述磷酸酯单体的补齿可聚合组合物，所述补齿可聚合组合物具有优异的色调相配性，优异的贮存稳定性和高的粘合强度。

等价物

- 10 使用简单的常规试验，本领域的技术人员会认识到，或能够确知在本说明书中描述的本发明的具体实施方案有许多等价物。这些等价物也可包括在以下的权利要求书的范围内。