

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5946537号
(P5946537)

(45) 発行日 平成28年7月6日(2016.7.6)

(24) 登録日 平成28年6月10日(2016.6.10)

(51) Int. Cl.

CO7F 9/145 (2006.01)

F 1

C O 7 F 9/145

請求項の数 7 (全 86 頁)

(21) 出願番号	特願2014-537744 (P2014-537744)
(86) (22) 出願日	平成24年10月15日 (2012.10.15)
(65) 公表番号	特表2014-530899 (P2014-530899A)
(43) 公表日	平成26年11月20日 (2014.11.20)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2012/002472
(87) 國際公開番号	W02013/076569
(87) 國際公開日	平成25年5月30日 (2013.5.30)
審査請求日	平成27年10月15日 (2015.10.15)
(31) 優先権主張番号	61/551,467
(32) 優先日	平成23年10月26日 (2011.10.26)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者 315019492
インヴィスタ テクノロジーズ エスアエルエル
スイス 9000 ザンクトガレン, フル
ールホーフシュトラーセ 160 ツヴァ
イクニーダーラッスング サンクトガレン
(74) 代理人 230104019
弁護士 大野 聖二
(74) 代理人 100114465
弁理士 北野 健
(74) 代理人 100174078
弁理士 大谷 寛
(74) 代理人 100156915
弁理士 伊藤 奈月

早期審査対象出願

最終頁に続く

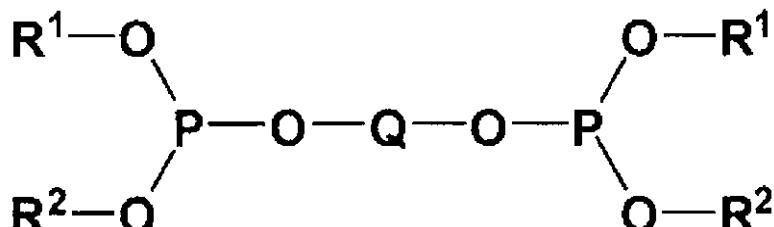
(54) 【発明の名称】副生成物レベルを測定してさらなる添加を決定することを特徴とする、ホスホロクロリダイトから有機ジホスファイトを作製するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造 I の化学構造

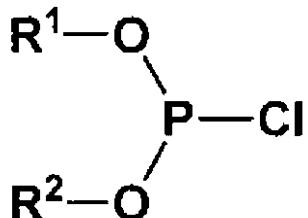
【化 1 】



構造 I

を有するリン含有ジホスファイトリガンド構造（DLS）を生成するための方法であって、
以下の構造

【化2】



構造 II

10

のホスホロクロリダイトを、化学構造 $\text{X}-\text{OH}$ を有する化合物および第三級有機アミンと接触させ、リガンド構造を含む最終反応混合物を提供するステップを含み；接触させるステップは、

最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

第1の逐次的添加において $\text{X}-\text{OH}$ をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップと；

少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、 $\text{X}-\text{OH}$ 、水、および化学構造 R^1-OH または R^2-OH を有するアルコールからなる群から選択される1以上の化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

第1の反応混合物に前記第2の逐次的添加物を添加し、ここで前記第2の逐次的添加物は、前記決定された量の $\text{X}-\text{OH}$ 、水、および化学構造 R^1-OH もしくは R^2-OH を有するアルコールからなる群から選択される1以上の化合物を含み、

第2の反応混合物を提供するステップと；

以下の[A:]または[B:]のいずれかであり、

[A:任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、水および化学構造 R^1-OH または R^2-OH を有するアルコールからなる群から選択される1以上の化合物の、または、 $\text{X}-\text{OH}$ の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

第2の反応混合物に、水および化学構造 R^1-OH または R^2-OH を有するアルコールからなる群から選択される1以上の化合物、または、 $\text{X}-\text{OH}$ を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップと

を含む、第3の添加ステップを実行するステップとを含み]、

[B:最終反応混合物は、第2の反応混合物であり]、

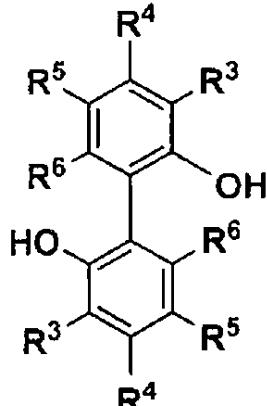
$\text{X}-\text{OH}$ は、構造 III、構造 IV、および構造 V

20

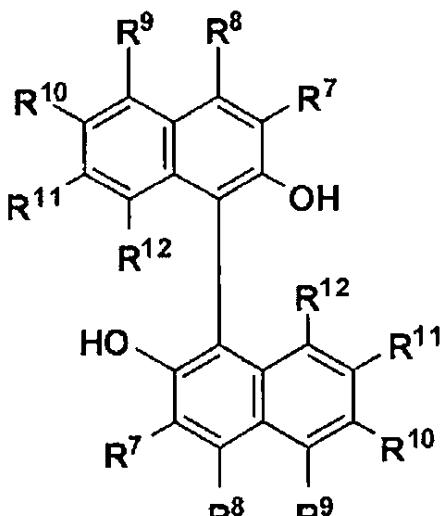
30

40

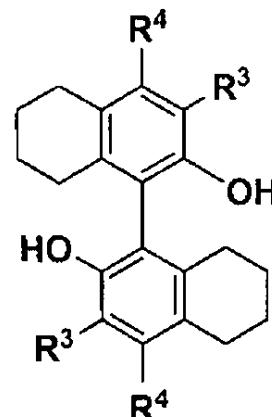
【化3】



構造III



構造IV



構造V;

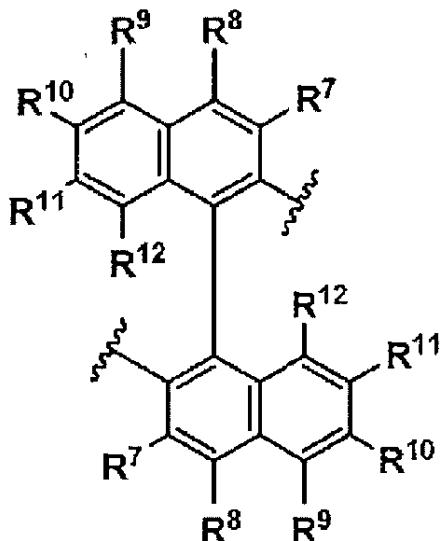
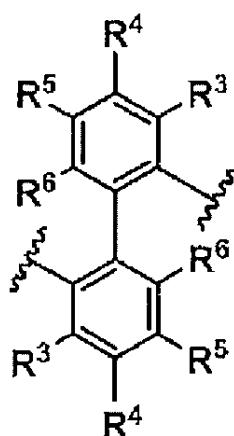
10

からなる群から選択されるビスアリール化合物であり、

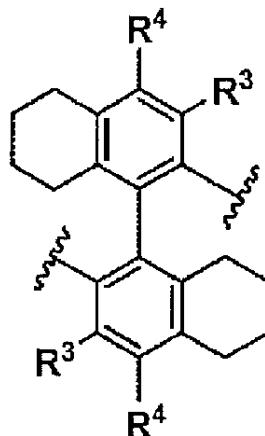
20

Q は

【化4】



および



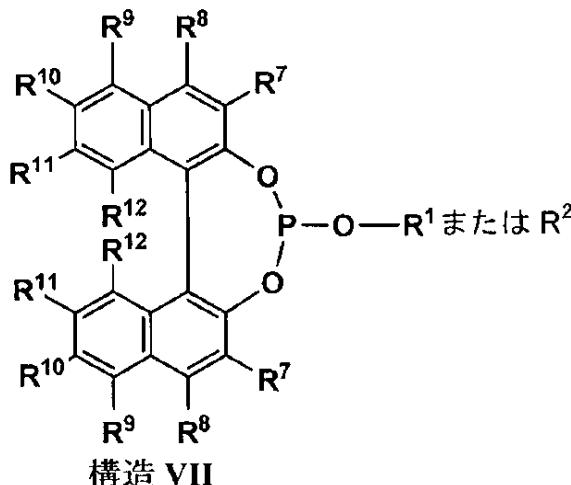
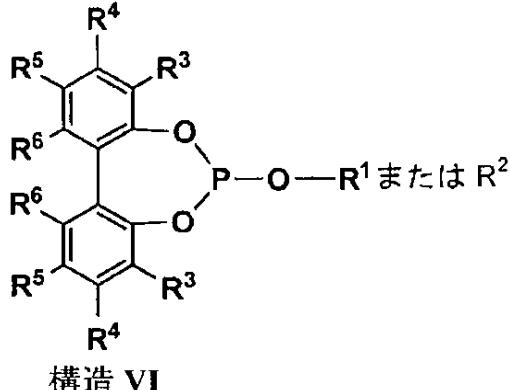
30

からなる群から選択される構造であり、

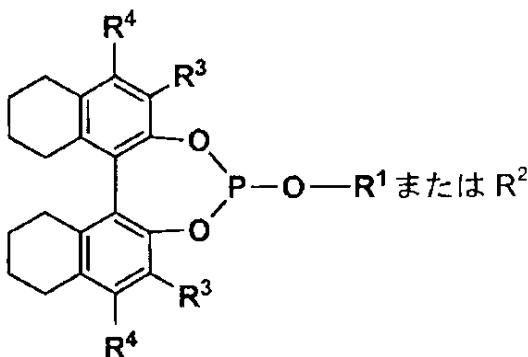
40

少なくとも1種の副生成物は、以下の構造V I、V I I、またはV I I I

【化5】



10



20

として示される化学構造を有するC-ファイトリガンド構造(CLS)を含み、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含み、構造I～VIIにおいて、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され；アルキルは、直鎖(C₁-C₂₀)アルキル基、分岐鎖(C₁-C₂₀)アルキル基、または(C₃-C₂₀)シクロアルキル基を指す方法。

30

40

【請求項2】

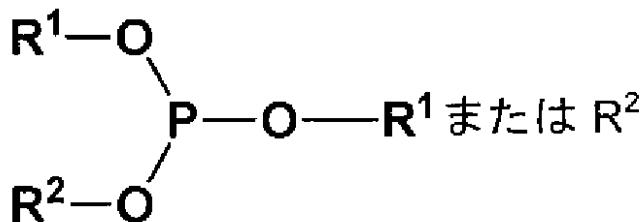
第3の添加ステップが実行され、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、水および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される、1以上の化合物の、または、ビスアリール化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップとをさらに含む、請求項1に記載の方法。

50

【請求項 3】

少なくとも 1 種の副生成物が、以下の構造 IX

【化 6】



構造 IX;

10

として示される化学構造を有する T - ファイトリガンド構造 (T L S) をさらに含み；構造 IXにおいて、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され；

最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含み：

アルキルは、直鎖 (C₁ - C₂₀) アルキル基、分岐鎖 (C₁ - C₂₀) アルキル基、または (C₃ - C₂₀) シクロアルキル基を指す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

少なくとも 1 種の副生成物が、

リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトの加水分解；

リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解；あるいはリン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、リン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応；

を含むプロセスにより得られる生成物を含む、リガンド加水分解生成物 (LHP) を含み、

最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

接触させるステップが、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を使用して、少なくとも 1 種の副生成物として第 1 または第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントの所定の限界値未満とするように、第 1 または第 2 の逐次的添加において添加する X - OH の量を決定するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

第 2 の逐次的添加において添加される X - OH の量がゼロである場合、第 2 の逐次的添加分は、水および化学構造 R¹ - OH もしくは R² - OH を有するアルコールの少なくとも 1 つを含み；第 3 の逐次的添加において添加される X - OH の量がゼロである場合、第 3 の逐次的添加分は、実行される場合、水および化学構造 R¹ - OH もしくは R² - OH を有するアルコールの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

30

40

50

【請求項 7】

C L S として第 1 または第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 2 の逐次的添加、または、実行される場合は第 3 の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、

C L S として存在する第 2 または最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、X - O H、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される 1 以上の化合物を、第 2 の添加において添加するステップを含み、または、

C L S として存在する最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、水および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される 1 以上の化合物、または、X - O H を、第 3 の添加において添加するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、リン含有リガンド構造の合成のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ナイロンの生成において重要な中間体は、アジポニトリル (A D N) である。 A D N は、ニッケル (0) およびホスファイトリガンドを含む触媒の存在下での 1 , 3 - ブタジエンおよび 3 - ペンテンニトリル (3 P N) のヒドロシアン化により、商業的に生成される。商業的に使用されるホスファイトリガンドは、反応の触媒前駆体として機能するニッケル - リガンド錯体を形成する、トリアリールホスファイト等の单座ホスファイトである。单座ホスファイトは、有用であるものの、比較的低い触媒活性および比較的高いニッケル消費量をもたらし得る。

30

【0003】

最近、ニッケル (0) およびリガンドとして二座ホスファイトを含む触媒を使用することにより、ニッケル触媒活性ならびに 3 P N および A D N の收率における著しい改善が実現している。二座ホスファイトリガンドは、一般に、單一の遷移金属と環状キレート構造を形成し得る 2 つのリンドナー原子を含有する。

【0004】

本明細書においてジホスファイトとも呼ばれる、一般式 (R O)₂ P (O Z O) P (O R)₂ の二座ホスファイトは、特に興味深い。従来、そのようなジホスファイトは、第三級有機アミンの存在下での P C l₃ の R O H との反応から、ホスホロクロリダイト (R O)₂ P C l を調製することにより合成することができる。次いで、その後の反応において、H O - Z - O H 等の二官能性アルコールを、追加の第三級有機アミンの存在下でホスホロクロリダイトと反応させ、(R O)₂ P (O Z O) P (O R)₂ を得ることができる。第三級有機アミンは、第三級有機アミン塩化水素塩の形成により、両方の反応ステップにおいて H C l 副産物を中和することができる。 R O H および H O - Z - O H の性質、ならびに各反応ステップに対して選択される条件は、所望の生成物の選択性に影響し得る。

40

【0005】

例えば、米国特許第 5 , 235 , 113 号および W O 96 / 22968 は、ジホスファイトの合成を開示している。米国特許第 5 , 235 , 113 号は、構造 (R O)₂ P (O A O) P (O R)₂ (式中、 A は、ビフェニルであり、 R は、 3 , 6 - ジ - t - プチル - 2 - ナフチルである) のジホスファイトの調製のための方法を開示している。 W O 96 /

50

2 2 9 6 8 は、(ArO)₂P(OZO)P(OAr)₂(式中、ArおよびZは、置換または非置換アリール基である)型の多座ホスファイト化合物の合成を開示している。

【0006】

米国特許第6,069,267号は、一般式(R¹O)₂P(OZO)P(OR¹)₂(式中、R¹およびZは、異なる置換または非置換アリール基である)の有機ジホスファイトの調製のための方法を提供する。

【0007】

WO 2004/050588は、0未満、例えば0から-20の間の生成混合物の低い温度および粘度が、運転コストおよびプロセスの複雑性を大きく増大させることを開示している。

10

【0008】

また、WO 2004/091780は、約-25から約+35の間の温度の(R¹O)₂PClを含む第1の反応生成物を、有機塩基の存在下で約2分の1モル等量のHO-Z-OHと接触させることにより、構造式(R¹O)₂P(OZO)P(OR¹)₂の二座ホスファイトリガンドを含む粗リガンド混合物を調製するための方法を説明している。

【0009】

WO 2010/123743およびWO 2010/123747は、有機ジホスファイトを作製するための方法の例を説明している。

20

【発明の概要】

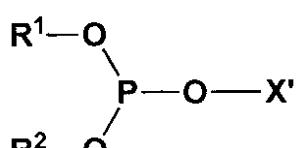
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の様々な実施形態は、以下の化学構造

【0011】

【化1】



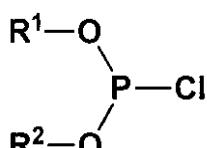
構造 I'

30

を有するリン含有リガンド構造を生成するための方法を提供する。方法は、以下の構造

【0012】

【化2】



構造 II

のホスホクロリダイトを、化学構造X-OHを有する化合物および第三級有機アミンと接触させ、リン含有リガンド構造を含む最終反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の逐次的添加においてX-OHをホスホクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップはまた、少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される

40

50

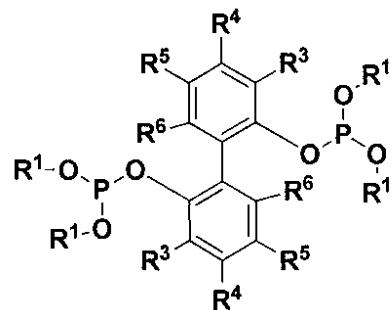
化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の反応混合物に、X-OH、水、または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第3の添加ステップを実行するステップを含み、または、最終反応混合物は、第2の反応混合物である。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。第3の添加ステップはまた、実行される場合、第2の反応混合物に、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含む。この段落において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；XおよびX'のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、ホスフィチルビスアリール、ホスフィチルビスヘテロアリール、ヒドロキシビスアリール、ヒドロキシビスヘテロアリール、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択される。
10
20

【0013】

本発明の様々な実施形態は、以下の構造

【0014】

【化3】

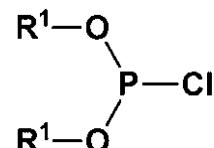


30

を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)を生成するための方法を提供する。方法は、以下の構造

【0015】

【化4】

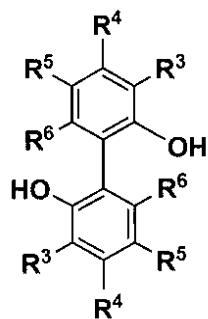


40

を有するホスホロクロリダイトを、以下の構造

【0016】

【化5】

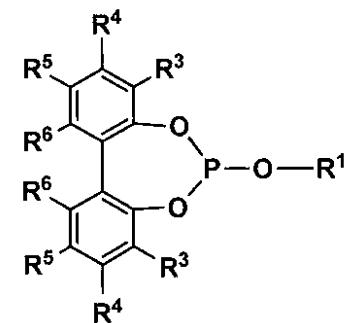


10

を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0017】

【化6】



20

を有するC-ファイトリガンド構造(CLS)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の添加において添加されるホスホロクロリダイトのモルが、第1の添加において添加されるビスアリール化合物のモル数よりも大きいように、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップはまた、CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、CLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であるように、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHを有するアルコールの少なくとも1つからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第3の添加ステップを実行するステップを含み、または、最終反応混合物は、第2の反応混合物である。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。第3の添加ステップは、実行される場合、第2の反応混合物に、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択さ

30

40

50

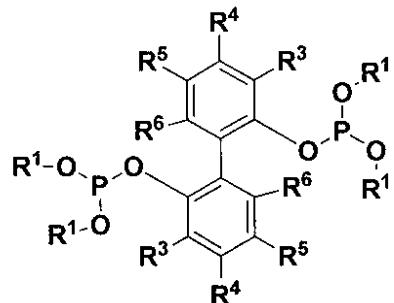
れる化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含む。この段落において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される。

【0018】

本発明の様々な実施形態は、以下の構造

【0019】

【化7】



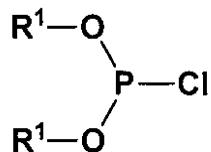
10

を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)を生成するための方法を提供する。方法は、以下の構造

【0020】

20

【化8】

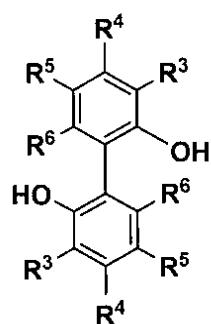


を有するホスホロクロリダイトを、以下の構造

【0021】

【化9】

30

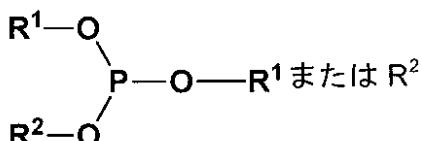


を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0022】

40

【化10】



を有するT-ファイトリガンド構造(TLS)として存在するリンのモルパーセントに対

50

する所定の限界値を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の添加において添加されるホスホロクロリダイトのモルが、第1の添加において添加されるビスアリールのモル数よりも大きいように、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、T L S として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップはまた、T L S として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の反応混合物中にT L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にT L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であるように、ビスアリール化合物、水、および化学構造 R¹ - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第3の添加ステップを実行するステップを含み、または、最終反応混合物は、第2の反応混合物である。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。第3の添加ステップはまた、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X - O H 、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。第3の添加ステップはまた、実行される場合、第2の反応混合物に、X - O H 、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含む。この段落において、R¹ および R² は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³ 、 R⁴ 、 R⁵ 、 R⁶ のそれぞれは、水素および C₁ ~ C₁₀ アルキルからなる群から独立して選択される。

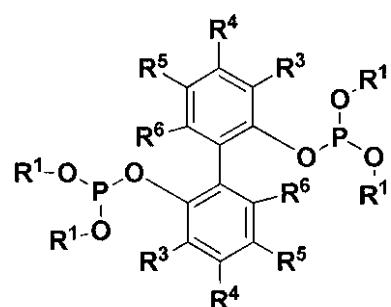
【0023】

30

本発明の様々な実施形態は、以下の構造

【0024】

【化11】

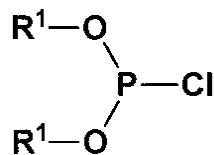


を有するジホスファイトリガンド構造 (DLS) を生成するための方法を提供する。方法は、以下の構造

【0025】

40

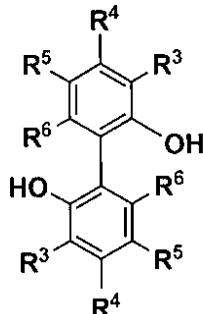
【化12】



を有するホスホクロリダイトを、以下の構造

【0026】

【化13】



10

を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、最終反応混合物中にリガンド加水分解生成物（LHP）として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。LHPは、DLSまたはホスホクロリダイトの加水分解；DLSまたはホスホクロリダイトから得られる生成物の加水分解；あるいはDLSもしくはホスホクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、DLSもしくはホスホクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応を含むプロセスにより得られる、少なくとも1種の生成物を含む。接触させるステップは、第1の添加において添加されるホスホクロリダイトのモルが、第1の添加において添加されるビスアリールのモル数よりも大きいように、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、LHPとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップは、LHPとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、LHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であるように、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。接触させるステップは、第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第3の添加ステップを実行するステップを含み、または、最終反応混合物は、第2の反応混合物である。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。第3の添加ステップはまた、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。第3の添加ステップはまた、実行される場合、第2の反応混合物に、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加

20

30

40

50

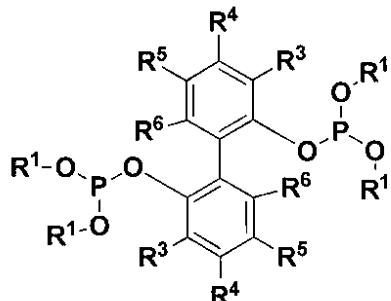
分を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含む。この段落において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される。

【0027】

本発明の様々な実施形態は、以下の構造

【0028】

【化14】



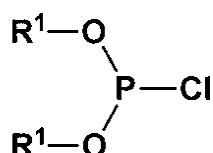
10

を有するジホスファイトリガンド構造 (DLS) を生成するための方法を提供する。方法は、以下の構造

【0029】

【化15】

20

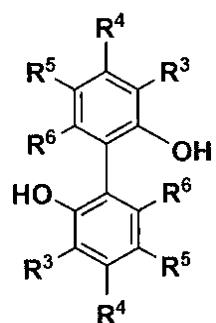


を有するホスホロクロリダイトを、以下の構造

【0030】

【化16】

30

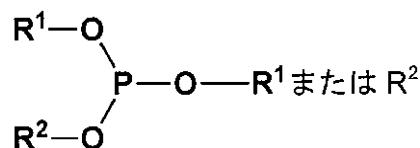


を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、最終反応混合物中に以下に示される化学構造

【0031】

【化17】

40



を有するT-ファイトリガンド構造 (TLS) として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。

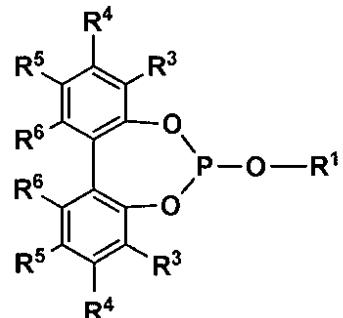
50

【0032】

接触させるステップはまた、最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0033】

【化18】



10

を有するC-ファイトリガンド構造(CLS)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、最終反応混合物中にリガンド加水分解生成物(LHP)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。LHPは、DLSまたはホスホロクロリダイトの加水分解；DLSまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解；あるいはDLSもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、DLSもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応を含むプロセスにより得られる、少なくとも1種の生成物を含む。接触させるステップはまた、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の逐次的添加において、ビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップであって、添加されるビスアリール化合物の量は、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上とするのに十分であるステップを含む。接触させるステップはまた、TLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップはまた、CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップはまた、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップを含む。第1の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含む。第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含む。第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応生成物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次的添加分は、ビスアリール化合物を含み、第2の逐次的添加において添加するビスアリール化合物の量は、第2の逐次的添加において添加するビスアリール化合物の量を決定するために、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して決定される。比較を使用して、第2の逐次的添加において添加するビスアリール化合物の量を決

20

30

40

50

定するステップは、第1の反応混合物中のT L SおよびC L Sの決定されたモルパーセントと組み合わせて、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびC L Sへの少なくとも1つの選択性比を使用して、第2の反応混合物における予測されたパーセント変換で、第2の反応混合物中にC L Sとして存在するリンのパーセントが、最終反応混合物中にC L Sとして存在するリンのパーセントに対する所定の限界値未満であるように、ホスホロクロリダイトの最大パーセント変換を予測するステップを含む。比較を使用して、第2の逐次的添加において添加するビスアリール化合物の量を決定するステップはまた、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を、ホスホロクロリダイトの予測された最大パーセント変換に設定するステップを含む。
 接触させるステップはまた、第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップであって、ビスアリール化合物が第2の逐次的添加において添加される場合、第2の逐次的添加におけるビスアリール化合物の量は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値にほぼ等しくするために十分であるステップを含む。接触させるステップはまた、第3の添加ステップを実行するステップを含み、または、最終反応混合物は、第2の反応混合物である。最終反応混合物が、第2の反応混合物である場合、第2の添加において添加される1種または複数種の化合物の量は、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるような量である。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。第3の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、水および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。第3の添加ステップはまた、実行される場合、第2の反応混合物に第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップであって、第3の添加において添加される1種または複数種の化合物の量は、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるような量であるステップを含む。この段落において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される。
 。

【 0 0 3 4 】

本発明は、ジホスファイト含有リガンド構造(D L S)を含むリン含有リガンドを生成する他の方法に勝るある特定の利点を提供する。いくつかの実施形態において、リン含有リガンドまたはD L Sは、他の方法よりも高い収率で生成される。様々な実施形態において、リン含有リガンドは、他の方法よりも少ない量の不純物と共に生成され、例えば、D L Sは、他の方法よりも少ない量のT L SまたはC L Sと共に生成され得る。いくつかの実施形態において、最終生成混合物中、リン含有リガンドは、他の方法よりも少ない量の加水分解生成物と共に生成され得る。例えば、最終生成混合物中、D L Sは、他の方法よりも少ない量のリガンド加水分解生成物(L H P)と共に生成され得る。いくつかの実施形態において、リン含有リガンドは、他の方法よりも高度に制御された量の不純物および加水分解生成物と共に生成され得る。例えば、D L Sは、他の方法よりも高度に制御された量のT L S、C L S、またはL H Pと共に生成され得る。いくつかの実施形態において、最終生成混合物中、不純物または加水分解生成物は、最大濃度に対する特定の限界値以内で存在し、一方リン含有リガンドの収率は、不純物または加水分解生成物を同様の限界値以内に維持し得る他の方法の収率よりも高い。例えば、最終生成混合物中、T L S、C L S、およびL H Pは、最大濃度に対する所定の限界値以内で存在することができ、一方D L Sの収率は、T L S、C L SおよびL H P濃度を同様の限界値以内に維持し得る他の

10

20

30

40

50

方法の収率よりも高くなり得る。いくつかの実施形態において、リン含有リガンドを含有する最終生成混合物は、最終生成混合物を使用して、他のリン含有リガンド合成方法の最終生成混合物から形成される触媒よりも触媒としてより効率的に機能し得る錯体を生成することができる、十分低い濃度の不純物または加水分解生成物を有する。例えば、DLSを含有する最終生成混合物は、最終生成混合物を使用して、他のDLS合成方法の最終生成混合物から形成されるニッケル(0)-DLS錯体よりもヒドロシアン化触媒としてより効率的に機能し得るニッケル(0)-DLS錯体を生成することができる、十分低い濃度のTLS、CLS、またはLHPを有し得る。いくつかの実施形態において、最終生成混合物は、それを使用して、特定の反応を効率的に触媒することができる触媒を生成することができ、一方リン含有リガンドの全体的収率が、リン含有リガンドを含み、特定の反応を触媒するのに同様に効率的な触媒を生成し得る最終反応混合物を作製するために使用される他の方法の収率よりも高くなり得る、十分低い濃度の不純物または加水分解生成物を有し得る。例えば、最終反応混合物は、それを使用して、ヒドロシアン化触媒として効率的に機能し得るニッケル(0)-DLS錯体を生成することができ、一方DLSの全体的収率が、ヒドロシアン化反応を触媒するのに効率的なニッケル(0)-DLS錯体を形成し得るDLS含有最終反応混合物を作製するために使用される他の方法の収率よりも高くなり得る、十分低い濃度のTLS、CLS、またはLHPを有し得る。様々な実施形態において、方法は、仕様限界値以内の不純物レベルで最終反応混合物を生成するために、一貫して繰り返され得る。いくつかの例において、方法は、極めて一貫した不純物レベルおよびリン含有リガンドの収率で最終反応混合物を生成するために一貫して繰り返され得る。いくつかの例において、方法は、仕様限界値以内の極めて一貫したCLS副生成物のレベルで最終反応混合物を生成するために一貫して繰り返され得る。いくつかの実施形態において、リン含有リガンドまたはリガンドから作製された触媒錯体は、他の方法により作製されたリン含有リガンドまたはそれから作製された錯体よりも高い触媒効率を維持しながら、ヒドロシアン化反応における使用後に効率的にリサイクルされ得る。本発明の様々な実施形態は、ヒドロシアン化触媒の成分としての用途を含む、DLSを含むリン含有リガンドを調製するための単純で選択的なプロセスの必要性を満たし、所定の純度仕様を満足させる。DLS等のリン含有リガンドの形成のための高い選択性を得る一方で、本発明のいくつかの実施形態は、米国特許第6,069,267号およびWO2004/050588において特定されているもの等の、他の方法の温度制限を克服するための方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0035】

ここで、開示される主題のある特定の請求項を詳細に参照する。開示される主題は、列挙された請求項と併せて説明されるが、列挙された請求項は、開示される主題をそれらの請求項に制限することを意図しないことが理解される。逆に、開示される主題は、全ての代替、修正、および均等物を包含することを意図し、これらは、請求項により定義されるような現在開示されている主題の範囲内に含まれ得る。

【0036】

明細書における「一実施形態」、「実施形態」、「例示的実施形態」等の言及は、説明される実施形態が、特定の特徴、構造、または特性を含み得るが、全ての実施形態がその特定の特徴、構造、または特性を含むとは限らない可能性があることを示す。さらに、そのような語句は、同じ実施形態を指しているとは限らない。さらに、特定の特徴、構造、または特性が実施形態と併せて説明される場合、明示的に説明されているか否かに関わらず、他の実施形態と併せたそのような特徴、構造、または特性に影響することは、当業者の知識の範囲内であると考えられる。

【0037】

本書において、1つ(「a」または「a n」)という用語は、1つまたは2つ以上を含むように使用され、「または」という用語は、別段に指定されない限り、非排他的な「または」を指すように使用される。さらに、本明細書において使用される、別段に定義され

10

20

30

40

50

ていない表現または用語は、説明のみを目的とし、限定を目的としないことを理解されたい。セクションの見出しの使用はいずれも、文書の読解を補助することを意図し、限定として解釈されるべきではなく、セクションの見出しに関連する情報は、その特定のセクション内または外で生じ得る。さらに、本書において参照される全ての出版物、特許、および特許文献は、個々が参照することにより組み込まれると同等に、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。本書と、そのように参照することにより組み込まれるそれらの文書との間で矛盾する使用が見られる場合、組み込まれた参考文献における使用は、本書における使用に対する補足としてみなされるべきであり、相容れない矛盾の場合、本書における使用が優先される。

【0038】

10

本明細書に記載の製造方法において、ステップは、時間的または操作上の順序が明示的に記述されている場合を除き、本発明の原理から逸脱せずに任意の順番で行われ得る。1つのステップがまず実行され、次いでいくつかの他のステップが後に実行される旨の請求項における記述は、第1のステップが、他のあらゆるステップの前に行われるが、他のステップ内で順序がさらに記述されていない限り、他のステップは任意の好適な順序で行われてもよいことを意味するように解釈されるものとする。例えば、「ステップA、ステップB、ステップC、ステップD、およびステップE」を列挙する請求要素は、ステップAが最初に実行され、ステップEが最後に実行され、ステップB、C、およびDがステップAとEとの間で任意の順序で行われてもよいこと、ならびにこの順序がまだ請求される方法の文字通りの範囲内に含まれることを意味するように解釈されるものとする。所与のステップまたはステップの部分集合は、反復されてもよく、または他のステップと同時に行われてもよい。別の例において、「ステップA、ステップB、ステップC、ステップD、およびステップE」を列挙する請求要素は、ステップAが最初に実行され、ステップBが次に実行され、ステップCが次に実行され、ステップDが次に実行され、ステップEが最後に実行されることを意味するように解釈され得る。

20

【0039】

さらに、明示的な請求項の言語により別個に実行されることが述べられていない限り、特定のステップが同時に実行されてもよい。例えば、Xを行う請求されるステップおよびYを行う請求されるステップは、单一操作内で同時に行われてもよく、最終的な方法は、請求される方法の文字通りの範囲内に含まれる。

30

【0040】

定義

文脈上異なる定義が明示されていない限り、単数形「a」、「a n」および「t h e」は複数形の呼称を含み得る。

【0041】

「約」という用語は、例えば示された値または範囲の示された限界値の10%以内、5%以内、または1%以内の、値または範囲におけるある程度の変動性を許容し得る。範囲または連続的値の列挙が示されている場合、別段に指定されない限り、その範囲内の任意の値または所与の連続的値の間の任意の値もまた開示される。

【0042】

40

「有機基」という用語は、本明細書において使用される場合、任意の炭素含有官能基を指すが、これに限定されない。例えば、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、オキソ(カルボニル)基、カルボン酸、カルボン酸塩およびカルボン酸エステルを含むカルボキシル基等の酸素含有基；アルキルおよびアリールスルフィド基等の硫黄含有基；ならびに他のヘテロ原子含有基。有機基の限定されない例は、O R'、O C(O)N(R')₂、C N、C F₃、O C F₃、R'、C(O)、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R')₂、S R'、S O R'、S O₂ R'、S O₂ N(R')₂、S O₃ R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)C H₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)O R'、O C(O)R'、C(O)N(R')₂、O C(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(C H₂)_{0~2}N(R')C(O)R'、(C H₂)_{0~2}N(R')N(

50

R')₂、 $N(R')$ $N(R')$ $C(O)R'$ 、 $N(R')$ $N(R')$ $C(O)OR'$ 、
 $N(R')$ $N(R')$ $CON(R')$ ₂、 $N(R')$ SO_2R' 、 $N(R')$ $SO_2N(R')$ ₂、 $N(R')$ $C(O)OR'$ 、 $N(R')$ $C(O)R'$ 、 $N(R')$ $C(S)R'$ 、
 $N(R')$ $C(O)N(R')$ ₂、 $N(R')$ $C(S)N(R')$ ₂、 $N(COR')$ COR' 、 $N(OR')$ R' 、 $C(=NH)N(R')$ ₂、 $C(O)N(OR')$ R' 、または $C(=NOR')$ R' を含み、式中、 R' は、水素(他の炭素原子を含む例において)または炭素系部分であってもよく、炭素系部分は、それ自体がさらに置換されていてもよく; 例えば、 R' は、水素(他の炭素原子を含む例において)、アルキル、アシリル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであってもよく、任意のアルキル、アシリル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキル、または R' は、独立して、 J により一置換または多置換されていてもよく; あるいは、窒素原子または隣接窒素原子に結合した2つの R' 基は、窒素原子(複数可)と一緒にになって、 J により一置換または独立して多置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい。有機基の例は、直鎖および/または分岐基、例えばアルキル基、完全もしくは部分的にハロゲン置換されたハロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、芳香族基、アクリレート官能基、およびメタクリレート官能基; ならびに他の有機官能基、例えばエーテル基、シアネットエステル基、エステル基、カルボン酸塩基、およびマスクされたイソシアノ基を含む。有機基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、および t -ブチル基等のアルキル基、アクリロイルオキシプロピル基およびメタクリロイルオキシプロピル基等のアクリレート官能基; ビニル、アリル、およびブテニル基等のアルケニル基; エチニルおよびプロピニル基等のアルキニル基; フェニル、トリル、およびキシリル基等の芳香族基; シアノエチルおよびシアノプロピル基等のシアノアルキル基; 3, 3, 3-トリフルオロプロピル、3-クロロプロピル、ジクロロフェニル、および6, 6, 6, 5, 5, 4, 4, 3, 3-ノナフルオロヘキシル基等のハロゲン化炭化水素基; アリルオキシ(ポリオキシエチレン)、アリルオキシポリ(オキシプロピレン)、およびアリルオキシ-ポリ(オキシプロピレン)- $c o$ -ポリ(オキシエチレン)基等のアルケニルオキシポリ(オキシアルキレン)基; プロピルオキシ(ポリオキシエチレン)、プロピルオキシポリ(オキシプロピレン)、およびプロピルオキシ-ポリ(オキシプロピレン)- $c o$ -ポリ(オキシエチレン)基等のアルキルオキシポリ(オキシアルキレン)基; パーフルオロプロピルオキシ(ポリオキシエチレン)、パーフルオロプロピルオキシポリ(オキシプロピレン)、およびパーフルオロプロピルオキシ-ポリ(オキシプロピレン)- $c o$ -ポリ(オキシエチレン)基等のハロゲン置換アルキルオキシポリ(オキシアルキレン)基; メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、およびエチルヘキシルオキシ基等のアルコキシ基; 3-アミノプロピル、6-アミノヘキシル、11-アミノウンデシル、3-(N -アリルアミノ)プロピル、 N -(2-アミノエチル)-3-アミノプロピル、 N -(2-アミノエチル)-3-アミノイソブチル、 p -アミノフェニル、2-エチルビリジン、および3-プロピルピロール基等のアミノアルキル基; 3-グリシドキシプロピル、2-(3, 4, -エポキシシクロヘキシル)エチル、および5, 6-エポキシヘキシル基等のエポキシアルキル基; アセトキエチルおよびベンゾイルオキシプロピル基等のエステル官能基; 2-ヒドロキシエチル基等のヒドロキシ官能基; プロピル- t -ブチルカルバメートおよびプロピルエチルカルバメート基等のマスクされたイソシアネット官能基; ウンデカナールおよびブチルアルデヒド基等のアルデヒド官能基; 3-プロピルコハク酸無水物および3-プロピルマレイン酸無水物基等の無水物官能基; ならびに、3-カルボキシプロピルおよび2-カルボキシエチルの亜鉛、ナトリウム、またはカリウム塩等のカルボン酸の金属塩を含むが、これらに限定されない。

【0043】

「置換」という用語は、本明細書において使用される場合、含有される水素原子への1つまたは複数の結合が、非水素原子への1つまたは複数の結合により置き換えられた、本

10

20

30

40

50

明細書において定義されるような有機基または分子を指す。「官能基」または「置換基」という用語は、本明細書において使用される場合、分子上、または有機基上に置換され得る、または置換されている基を指す。置換基または官能基の例は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、およびI）；ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、オキソ（カルボニル）基、カルボン酸、カルボン酸塩、およびカルボン酸エステルを含むカルボキシル基等の基における酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホンアミド基等の基における硫黄原子；アミン、ヒドロキシルアミン、ニトリル、ニトロ基、N-オキシド、ヒドラジド、アジド、およびエナミン等の基における窒素原子；ならびに様々な他の基における他のヘテロ原子を含むが、これらに限定されない。置換された炭素（または他の）原子に結合し得る置換基Jの限定されない例は、F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、NO、NO₂、ONO₂、アジド、CF₃、OCF₃、R'、O（オキソ）、S（チオノ）、C（O）、S（O）、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH₂C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)_{0~2}N(R')C(O)R'、(CH₂)_{0~2}N(R')N(R')₂、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')CON(R')₂、N(R')SO₂R'、N(R')SO₂N(R')₂、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')₂、N(R')C(S)N(R')₂、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')₂、C(O)N(OR')R'、またはC(=NOR')R'を含み、式中、R'は、水素または炭素系部分であってもよく、炭素系部分は、それ自体がさらに置換されていてもよく；例えば、R'は、水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであってもよく、任意のアルキル、アシル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキル、またはR'は、独立して、Jにより一置換または多置換されていてもよく；あるいは、窒素原子または隣接窒素原子に結合した2つのR'基は、窒素原子（複数可）と一緒にになって、Jにより一置換または独立して多置換されていてもよいヘテロシクリルを形成してもよい。

【0044】

「アルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、1個から約20個の炭素原子、典型的には1個から12個の炭素、または、いくつかの実施形態においては、1個から8個の炭素原子を有する、直鎖および分岐アルキル基ならびにシクロアルキル基を指す。直鎖アルキル基の例は、1個から8個の炭素原子を有するもの、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、およびn-オクチル基を含む。分岐アルキル基の例は、イソプロピル、isobutyl、sec-butyl、t-butyl、n-octyl、n-phenyl、イソペンチル、イソペンチル、および2,2-ジメチルプロピル基を含むが、これらに限定されない。本明細書において使用される場合、「アルキル」という用語は、n-アルキル、イソアルキル、およびアンテイソアルキル基、ならびに他の分岐鎖形態のアルキルを包含する。代表的な置換アルキル基は、本明細書に列挙される基のいずれかにより、例えばアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲン基により、1つまたは複数置換されていてもよい。

【0045】

「アルケニル」という用語は、本明細書において使用される場合、2つの炭素原子の間に少なくとも1つの二重結合が存在する点を除き、本明細書において定義されるような直鎖および分岐鎖および環式アルキル基を指す。したがって、アルケニル基は、2個から約20個の炭素原子、典型的には2個から12個の炭素、または、いくつかの実施形態においては、2個から8個の炭素原子を有する。その例は、中でも、ビニル、-CH=CH（

C H_3)、 $-\text{C H}=\text{C}(\text{C H}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{C H}_3)=\text{C H}_2$ 、 $-\text{C}(\text{C H}_3)=\text{C H}(\text{C H}_3)$)、 $-\text{C}(\text{C H}_2\text{C H}_3)=\text{C H}_2$ 、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペントジエニル、およびヘキサジエニルを含むが、これらに限定されない。

【0046】

「アルキニル」という用語は、本明細書において使用される場合、2つの炭素原子の間に少なくとも1つの三重結合が存在する点を除き、直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。したがって、アルキニル基は、2個から約20個の炭素原子、典型的には2個から12個の炭素、または、いくつかの実施形態においては、2個から8個の炭素原子を有する。その例は、中でも、 $-\text{C C H}$ 、 $-\text{C C}(\text{C H}_3)$ 、 $-\text{C C}(\text{C H}_2\text{C H}_3)$ 、 $-\text{C H}_2\text{C C H}$ 、 $-\text{C H}_2\text{C C}(\text{C H}_3)$ 、および $-\text{C H}_2\text{C C}(\text{C H}_2\text{C H}_3)$ を含むが、これらに限定されない。

【0047】

「アシル」という用語は、本明細書において使用される場合、カルボニル部分を含有する基を指し、基は、カルボニル炭素原子を介して結合している。カルボニル炭素原子はまた、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル基等の一部であってもよい別の炭素原子に結合している。カルボニル炭素原子が水素に結合している特別な場合、基は、「ホルミル」基、すなわち本明細書において用語が定義されるようなアシル基である。アシル基は、カルボニル基に結合した0個から約12～20個の追加の炭素原子を含んでもよい。アシル基は、本明細書における意味の範囲内で、二重または三重結合を含み得る。アクリロイル基は、アシル基の一例である。アシル基はまた、本明細書における意味の範囲内で、ヘテロ原子を含み得る。ニコチノイル基（ピリジル-3-カルボニル基）は、本明細書における意味の範囲内で、アシル基の一例である。他の例は、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ピリジルアセチル、シンナモイル、およびアクリロイル基等を含む。カルボニル炭素原子に結合した炭素原子を含有する基がハロゲンを含有する場合、基は、「ハロアシル」基と呼ばれる。一例は、トリフルオロアセチル基である。

【0048】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基等の環式アルキル基を指す。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3個から約8～12個の環員を有してもよく、他の実施形態において、環炭素原子の数は、3個から4個、5個、6個、または7個の範囲である。シクロアルキル基は、これらに限定されないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニル基等の多環式シクロアルキル基、ならびに、これに限定されないが、デカリニル等の縮合環をさらに含む。シクロアルキル基はまた、本明細書において定義されるような直鎖または分岐鎖アルキル基で置換された環を含む。代表的な置換シクロアルキル基は、これらに限定されないが、2,2-、2,3-、2,4-、2,5-もしくは2,6-二置換シクロヘキシリ基、または一置換、二置換もしくは三置換ノルボルニルもしくはシクロヘプチル基等、一置換または2つ以上置換されてもよく、これらは、例えば、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびハロゲン基で置換されていてもよい。「シクロアルケニル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、環式アルケニル基を指す。

【0049】

「アリール」という用語は、本明細書において使用される場合、環内にヘテロ原子を含有しない環式芳香族炭化水素を指す。したがって、アリール基は、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ビフェニレニル、アントラセニル、およびナフチル基を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アリ

10

20

30

40

50

ール基は、基の環部分に約6個から約14個の炭素を含有する。アリール基は、本明細書において定義されるように、非置換または置換であってもよい。代表的な置換アリール基は、これらに限定されないが、2、3、4、5、もしくは6置換フェニルまたは2～8置換ナフチル基等、一置換または2つ以上置換されていてもよく、これらは、本明細書に列挙されるもの等の炭素または非炭素基で置換されていてもよい。

【0050】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において使用される場合、5個以上の環員を含有する芳香環化合物を指し、そのうち、1つまたは複数は、これらに限定されないが、N、O、およびS等のヘテロ原子であり；例えば、ヘテロアリール環は、5個から8～12個の環員を有し得る。ヘテロアリール基は、芳香族電子構造を有するヘテロシクリル基の一種である。 C_2 -ヘテロアリールとして指定されたヘテロアリール基は、2個の炭素原子および3個のヘテロ原子を有する5員環、2個の炭素原子および4個のヘテロ原子を有する6員環等であってもよい。同様に、 C_4 -ヘテロアリールは、1個のヘテロ原子を有する5員環、2個のヘテロ原子を有する6員環等であってもよい。炭素原子の数およびヘテロ原子の数の合計は、環原子の総数に等しい。ヘテロアリール基は、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基等の基を含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、非置換であってもよく、または、本明細書に記載のような基で置換されていてもよい。代表的な置換ヘテロアリール基は、本明細書に列挙されるもの等の基で1つまたは複数置換されていてもよい。

【0051】

「アルコキシ」という用語は、本明細書において使用される場合、本明細書において定義されるようなシクロアルキル基を含むアルキル基に繋がった酸素原子を指す。直鎖アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を含むが、これらに限定されない。分岐アルコキシの例は、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシ等を含むが、これらに限定されない。環式アルコキシの例は、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等を含むが、これらに限定されない。アルコキシ基は、酸素原子に結合した1個から約12～20個の炭素原子を含んでもよく、二重または三重結合をさらに含んでもよく、またさらにヘテロ原子を含んでもよい。例えば、アリルオキシ基は、本明細書における意味の範囲内でアルコキシ基である。メトキシエトキシ基もまた、本明細書における意味の範囲内でアルコキシ基であり、また、構造の2個の隣接原子がそれで置換されている状態のメチレンジオキシ基も同様である。

【0052】

「アミン」という用語は、本明細書において使用される場合、例えば式N(基)₃(式中、各基は、独立して、Hまたは非H、例えばアルキル、アリール等であってもよい)を有する、第一級、第二級、および第三級アミンを指す。アミンは、R-NH₂、例えばアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン；R₂NH(式中、各Rは、独立して選択される)、例えばジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミン等；およびR₃N(式中、各Rは、独立して選択される)、例えばトリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミン等を含むが、これらに限定されない。「アミン」という用語はまた、本明細書において使用される場合、アンモニウムイオンを含む。

【0053】

10

20

30

40

50

「アミノ基」という用語は、本明細書において使用される場合、形態 - NH₂、 - NH R、 - NR₂、 - NR₃⁺ (式中、各 R は、独立して選択される)、およびそれぞれのプロトン化形態 (プロトン化され得ない - NR₃⁺を除く) の置換基を指す。したがって、アミノ基で置換されたいかなる化合物も、アミンとして見なすことができる。本明細書における意味の範囲内の「アミノ基」は、第一級、第二級、第三級または第四級アミノ基であってもよい。「アルキルアミノ」基は、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびトリアルキルアミノ基を含む。

【0054】

「ハロ」または「ハロゲン」または「ハライド」という用語は、本明細書において使用される場合、単独で、または別の置換基の一部として、別段に指定されない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素、または臭素を意味する。

10

【0055】

「ハロアルキル」基という用語は、本明細書において使用される場合、モノハロアルキル基、ポリハロアルキル基 (全てのハロ原子が同じまたは異なっていてもよい)、およびパー-ハロアルキル基 (全ての水素原子がフッ素等のハロゲン原子で置き換えられている) を含む。ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、1,1-ジクロロエチル、1,2-ジクロロエチル、1,3-ジブロモ-3,3-ジフルオロプロピル、パー-フルオロブチル等を含む。

【0056】

「一価」という用語は、本明細書において使用される場合、単結合を介して置換分子に繋がった置換基を指す。置換基が一価である、例えば F または Cl 等である場合、置換基は、単結合により置換している原子に結合している。

20

【0057】

「炭化水素」という用語は、本明細書において使用される場合、炭素および水素原子を含む官能基または分子を指す。この用語はまた、通常炭素および水素原子の両方を含むが、全ての水素原子が他の官能基で置換されている官能基または分子を指してもよい。

【0058】

「溶媒」という用語は、本明細書において使用される場合、固体、液体または気体を溶解することができる液体を指す。溶媒の限定されない例は、有機化合物、水、アルコール、イオン性液体、および超臨界流体である。

30

【0059】

「独立して選択される」という用語は、本明細書において使用される場合、文脈上異なる意味が明示されていない限り、言及される基が同じである、異なる、またはそれらの混合であることを指す。したがって、この定義の下、「X¹、X²、およびX³は、希ガスから独立して選択される」という語句は、例えば、X¹、X²、およびX³が全て同じである、X¹、X²、およびX³が全て異なる、X¹およびX²が同じであるがX³が異なる、ならびに他の類似の順列である状況を含む。

【0060】

「リガンド」という用語は、本明細書において使用される場合、中心金属原子 (例えば Ni (0)) に結合して配位錯体 (例えば Ni (0) と DLS との間の錯体) を形成し得るイオンまたは分子を指す。

40

【0061】

本方法の化学反応における「接触させる段階」という語句は、その通常の意味を有し、接触の初期段階は、3つの反応物質ホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物および第三級有機アミンの全てが最初に接触する時であり、最終段階は、反応が停止する時、例えば第三級有機アミン塩化水素塩をジホスファイトから分離するために反応混合物に水が添加される時である。

【0062】

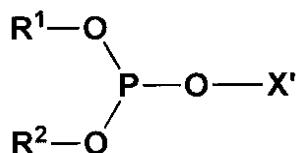
概要

本発明の様々な方法は、以下の化学構造

50

【0063】

【化19】



構造 I'

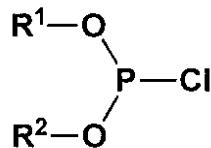
を有するリン含有リガンド構造を生成するための方法を提供する。

【0064】

方法は、以下の構造

【0065】

【化20】



構造 II

のホスホロクロリダイトを、化学構造 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ を有する化合物および第三級有機アミンと接觸させ、リガンド構造を含む最終反応混合物を提供するステップを含んでもよい。接觸させるステップは、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。接觸させるステップは、第1の逐次的添加において $\text{X}-\text{O}\text{H}$ をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含んでもよい。接觸させるステップは、第1の反応混合物に、 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ 、水、または化学構造 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ もしくは $\text{R}^2-\text{O}\text{H}$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップを含んでもよい。接觸させるステップは、第3の添加分を添加するステップを含んでもよく、または、第2の反応混合物は、最終反応混合物である。第3の添加は、実行される場合、 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ 、水、および化学構造 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ もしくは $\text{R}^2-\text{O}\text{H}$ を有するアルコールから選択される化合物を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含んでもよい。最終反応混合物中、少なくとも1種の副生成物として存在するリンのパーセンテージは、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であってもよい。この段落において、 R^1 および R^2 は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり； R^1 および R^2 は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず； X 、 X' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、ホスフィチルビスアリール、ホスフィチルビスヘテロアリール、ヒドロキシビスアリール、ヒドロキシビスヘテロアリール、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択される。 $\text{X} = \text{ホスフィチルビスアリール}$ である実施形態において、いくつかの例では、 X は、以下の構造：

【0066】

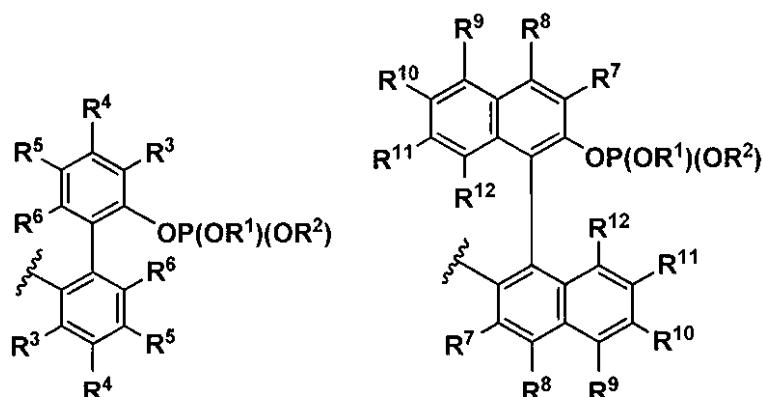
10

20

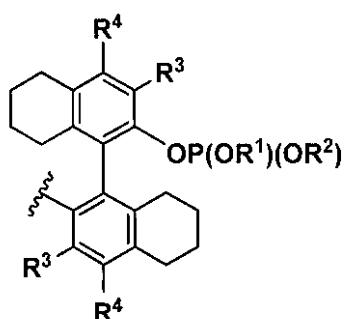
30

40

【化 2 1】



10



20

の 1 つから選択される化学構造を有してもよく、式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択される。

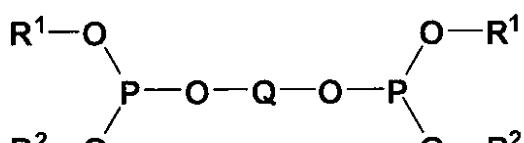
30

【0067】

様々な実施形態において、本発明は、リン含有リガンドを作製する方法を提供し、構造I'のリガンド構造は、構造I

【0068】

【化 2 2】



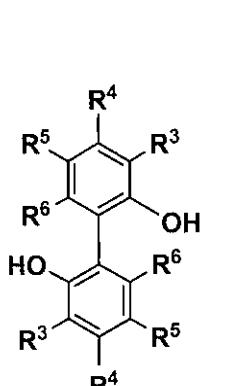
40

構造 I

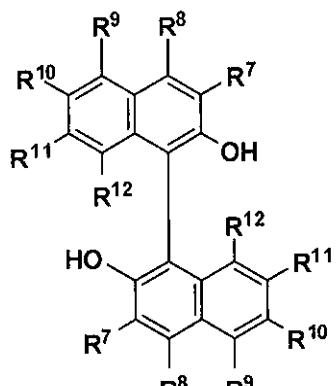
の化学構造を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)であってもよく、X-OHは、構造II'、構造IV、および構造V

【0069】

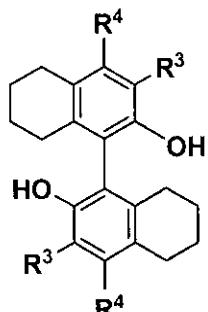
【化 2 3】



構造 III



構造 IV



構造 V

10

からなる群から選択されるビスアリール化合物であってもよい。この段落において示される構造において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され；O - Q - O 20 は、二価種のビスアリール化合物である。

【0070】

本明細書に示される構造において、別段に指定されない限り、XおよびR¹～R¹²は、任意の好適な官能基から独立して選択される。本明細書において、DLSが生成される本発明の特定の実施形態が関与するいくつかの例が示される。しかしながら、DLS生成のための方法は、本発明の方法の特定の実施形態であり、そのように限定されるべきではなく、むしろ、本発明は、リン含有リガンドを作製する方法を概して提供することを理解されたい。

【0071】

本明細書において、DLSがリン含有リガンドである場合を含む、方法の数々の具体例が示される。これらの例は、決して本発明を限定することを意図せず、本発明は、本明細書に記載のような任意の好適なリン含有リガンドの調製のための方法を含む。 30

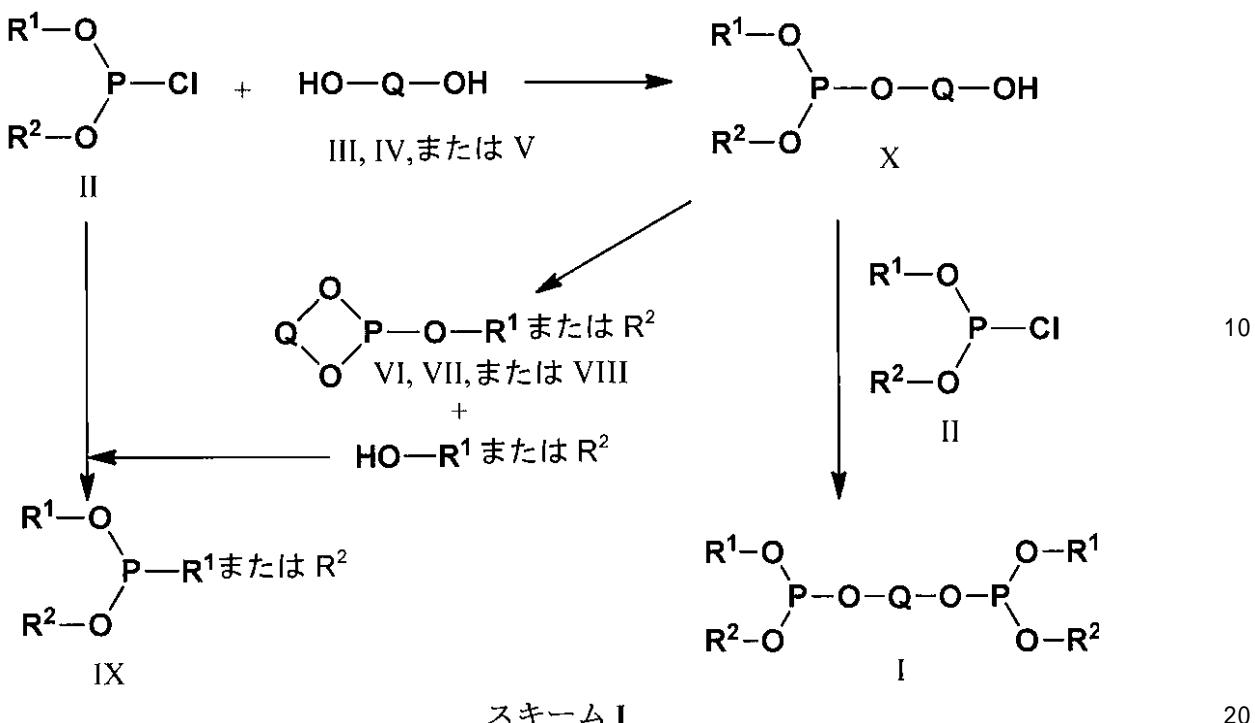
【0072】

一般的反応、C - ファイトリガンド構造 (CLS)、T - ファイトリガンド構造 (TLS)、リガンド加水分解生成物 (LHP)

スキーム I は、生成されるリン含有リガンドがDLSである、方法の特定の実施形態の一般化された反応スキームを示す。当業者は、スキーム I に示される特定の実施形態を、構造 X - OH (X = -Q - OH である) を有する化合物を使用しているものとして容易に認識し、また、示された特定の反応スキームから、HO - Q - OH の代わりに X - OH を使用して一般的な反応スキームを容易に推定することができる。スキーム I は、構造 X のモノホスファイト中間体と、それぞれ構造 VI、VII、およびVIIIを有するC - ファイトリガンド構造 (CLS)、ならびに構造 IXを有するT - ファイトリガンド構造 (TLS) の、環式および非環式両方の単座トリ有機ホスファイト副産物とを示している。R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であってもよい。例えば、R¹およびR²は、置換または非置換フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニル基であってもよい。 40

【0073】

【化24】

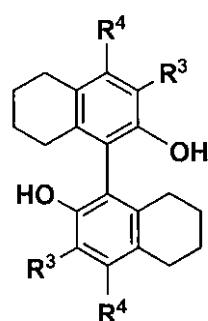
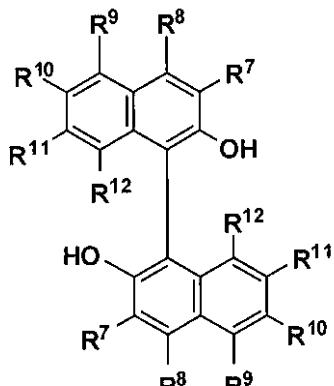
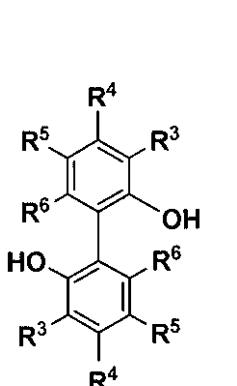


【0074】

ビスアリール化合物 $\text{HO}-\text{Q}-\text{OH}$ は、以下の構造

【0075】

【化25】



を有してもよく、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} のそれぞれは、任意の好適な官能基であってもよい。一例において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され； $\text{O}-\text{Q}-\text{O}$ は、二価種のビスアリール化合物である。一例において、 R^3 から R^{12} は、直鎖、分岐、および環式 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ アルキル；置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{18}$ アリール；置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{18}$ アリールオキシ；直鎖、分岐、および環式 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ アルキルオキシ；直鎖および分岐 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ アルコキシアルキル；置換または非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{18}$ 環式アセタール；置換または非置換 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{18}$ カルボアリールオキシ；直鎖、分岐、および環式 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ カルボアルコキシ；置換または非置換 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{18}$ アリールカルボニル；ならびに置換または非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ アルキルカルボニルであってもよい。

10

20

30

40

50

【0076】

スキーム I に示される一般化された反応スキームの第 1 のステップにおいて、ホスホロクロリダイト (構造 II) は、ビスアリール化合物 $\text{HO}-\text{Q}-\text{OH}$ (構造 III、IV、または V を有する) と反応して、モノホスファイト中間体 (構造 X) を生成する。塩基性窒素原子または複数の窒素原子を含む好適な第三級有機アミン、例えばトリ有機アミンまたは第三級芳香族アミンは、ホスホロクロリダイトのビスアリール化合物との反応から形成される酸 (HC1) を中和するために存在し得る。次いで、モノホスファイト中間体 (構造 X) は、ホスホロクロリダイトと分子間で反応して、所望の DLS (構造 I) を生成し得るか、または、分子内で反応して、本明細書において C-ファイトリガンド構造もしくは CLS と呼ばれる、構造 VI、VII、および VIII の環式トリ有機ホスファイト副産物を生成し得る。10

【0077】

モノホスファイト中間体 (構造 X) の分子内反応は、それぞれ 1 等量の、シクロホスファイトおよびホスホロクロリダイトに由来するアリールアルコール R^1-OH または R^2-OH を生成する。いくつかの例において、アリールアルコール R^1-OH または R^2-OH はまた、本明細書に記載のような他の経路で生成され得る。ホスホロクロリダイトの濃度に依存して、アリールアルコールは、さらなる等量のホスホロクロリダイトと反応して、本明細書において T-ファイトリガンド構造または TLS と呼ばれる、構造 IX の非環式トリ有機ホスファイト副産物を生成し得る。したがって、このモノホスファイト中間体の分子内反応は、ビスアリール化合物およびホスホロクロリダイトの両方を、望ましくない生成物に変換させ、TLS および CLS 生成の結果、DLS 生成の選択性を低下させる可能性がある。いくつかの例において、ビスアリール化合物、ホスホロクロリダイト、またはビスアリール化合物およびホスホロクロリダイトの両方におけるより大きな立体的かさ高さが、より高い割合の TLS および CLS 生成、ならびに DLS 生成のより低い選択性をもたらし得る。20

【0078】

ホスホロクロリダイトは、好適な有機塩基の存在下で PCl_3 をアリールアルコール R^1OH および R^2OH と段階的に反応させ、まずホスホジクロリダイト、例えば $(\text{R}^1\text{O})\text{PCl}_2$ を調製し、続いて、さらに反応させて、本明細書において構造 II として示されるホスホロクロリダイト、例えば $(\text{R}^1\text{O})(\text{R}^2\text{O})\text{PCl}$ を調製することにより合成され得る。構造 II のホスホロクロリダイトの合成は、例えば、PCT 公開 WO 2004 / 050588 に開示されている。30

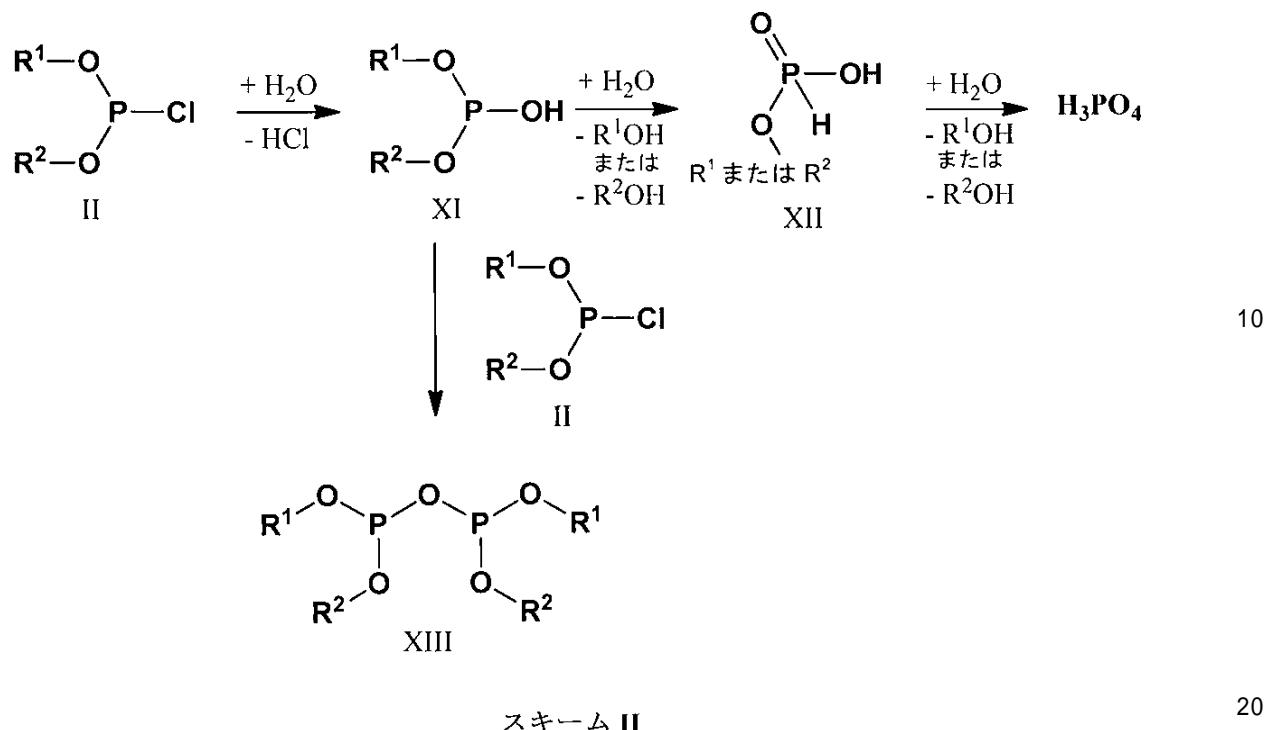
【0079】

スキーム II は、ホスホロクロリダイトの加水分解の一般化された反応スキームを示す。ホスホロクロリダイトは、水と反応して、リガンド加水分解生成物 (LHP) を生成することができ、これは、酸性リン含有化合物 (構造 XI および XII)、リン酸 (H_3PO_3) または他のリン含有酸、ならびにホスホロクロリダイトに由来するアリールアルコール (R^1OH または R^2OH) を含み得る。ホスホロクロリダイトはまた、最初の加水分解生成物 (構造 XI) と反応して、リン含有酸無水物 (構造 XII) を形成し得る。

【0080】

10203040

【化26】



【0081】

実験的に、ホスホロクロリダイト変換が増加すると、モノホスファイト中間体（構造X）のCLS（構造VI、VII、またはVIII）への、および次いでTLS（構造IX）への変換のための分子内反応速度が増加し、所望のDLS（構造I）の選択性が低下する。高いホスホロクロリダイト濃度では、モノホスファイト中間体のDLSへの変換のための速度が、より希薄な反応条件下での速度と比較して増加する。さらに、希薄溶液は、CLSを形成する望ましくない分子内反応の触媒として機能し得る酸性リン含有化合物のその後の形成を許容する、ホスホロクロリダイトと存在する任意の水汚染物との反応の追加的な機会を提供し得る。反応混合物中のモノホスファイト中間体（構造X）の濃度の制限は、DLS形成の最大の選択性を達成するのに役立ち得る。反応混合物中のモノホスファイト中間体の濃度の制限は、TLSまたはCLS等の望ましくない副産物の形成を制限し得る。

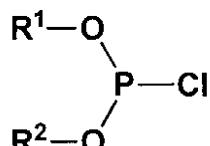
【0082】

接触

本発明の様々な実施形態は、構造II

【0083】

【化27】



構造II

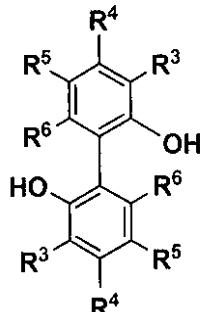
のホスホロクロリダイトを、構造III、構造IV、および構造V

【0084】

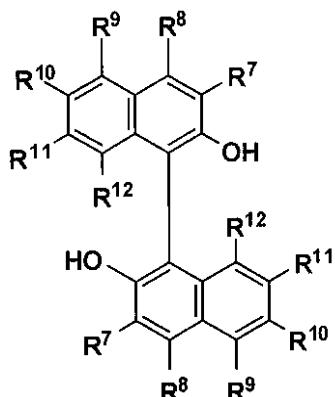
30

40

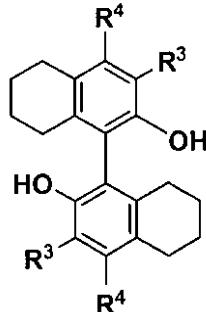
【化 2 8】



構造 III



構造 IV



構造 V

からなる群から選択されるX-OH化合物（例えばビスアリール化合物）および第三級有機アミンと接触させ、構造IのDLSを含む反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップはまた、ビスアリール化合物、水、または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールの少なくとも1つを含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップを含む。接触させるステップは、第3の添加分を添加するステップを含んでもよく、または、第2の反応混合物は、最終反応混合物である。第3の添加は、実行される場合、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含んでもよい。

【 0 0 8 5 】

接触させるステップは、任意の好適な接触させるステップであってもよい。一例において、接触させるステップは、任意の好適な材料または好適な材料の混合物を、任意の他の好適な材料または好適な材料の混合物に添加するステップを含んでもよく、また、連続的に、またはバッチ形式で行われてもよい。1種または複数種の化合物の、1種または複数種の他の化合物への添加は、任意の好適な期間にわたり行われてもよく、当業者には、化学反応、特に大規模化学反応における添加速度の制御の有効性が容易に認識される。一例において、接触させるステップは、ビスアリール化合物を、ホスホロクロリダイトおよび第三級有機アミンの混合物に供給するステップを含んでもよい。別の例において、接触させるステップは、ホスホロクロリダイトにX-OH化合物（例えばビスアリール化合物）および第三級有機アミンを別個に供給するステップを含んでもよい。別の例において、接触させるステップは、ホスホロクロリダイトにX-OH化合物（例えばビスアリール化合物）および第三級有機アミンを混合物として供給するステップを含んでもよい。例えば、接触させるステップは、ホスホロクロリダイトおよび第三級有機アミンを含む攪拌槽に、X-OH化合物（例えばビスアリール化合物）を連続的または不連続的に供給するステップを含んでもよい。別の例において、接触させるステップは、ホスホロクロリダイトおよび第三級有機アミンの混合物の連続流を含む管状反応器に、X-OH化合物（例えばビスアリール化合物）を連続的または不連続的に供給するステップを含んでもよい。

【 0 0 8 6 】

以下でさらに説明されるように、第1の逐次的添加は、X-OHおよび他の材料の添加を含む。例えば、第1の逐次的添加は、ビスアリール化合物、またはビスアリール化合物および他の材料の混合物の添加を含んでもよい。以下でさらに説明されるように、第2または第3の逐次的添加もまた、ビスアリール化合物、またはビスアリール化合物および他の材料の混合物の添加を含んでもよい。しかしながら、いくつかの実施形態において、第2または第3の逐次的添加分は、ビスアリール化合物を含まない。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、十分に混合された反応ゾーン内で行われてもよい。好適な混合方法は、反応槽のサイズおよび形状に適切な方法を含む。混合方法の限定されない例は、機械的攪拌器、静的混合器、ノズル、多孔管およびダウンカマートレイ等の当業者に知られた好適な方法を含む。いくつかの例において、液体は、ノズル、多孔管、およびダウンカマートレイ等の液体分配器を使用して添加され得る。いくつかの例において、上の液面の下に位置する羽根車に向けて液体を誘導する少なくとも1つの供給ラインを通した液体（例えば、ビスアリール溶液および第三級有機アミン）の流動は、反応混合物の乱流混合ゾーン内での液体とホスホロクロリダイトとの効率的混合を確実とするのに役立ち得る。いくつかの実施形態において、ビスアリール化合物またはビスアリール溶液とホスホロクロリダイトとの不十分な混合は、ビスアリール化合物および構造Xのモノホスファイト中間体の両方の局所的な高濃度をもたらす可能性があり、これはDLS形成のより低い選択性をもたらし得る。

【0088】

いくつかの例において、方法は、リン含有リガンド（例えばDLS）としての最終反応混合物中のリンの全モルパーセントが、約55%から約65%の間、または約65%から約75%の間、または約75%から約85%の間、または約85%から約90%の間、または約90%から約95%の間、または約95%から約100%の間であるように、ホスホロクロリダイト化合物からモル選択性をもって最終反応混合物中にリン含有リガンドを生成し得る。

【0089】

いくつかの実施形態において、方法は、接触させる段階の間、ホスホロクロリダイト濃度が反応混合物中1リットル当たり約0.02モルの平均分布以上であるように、供給を制御するステップを含んでもよく、例えば、ホスホロクロリダイト変換は、約0%から約90%である。いくつかの実施形態において、接触させる段階の間、ホスホロクロリダイト濃度は、反応混合物中1リットル当たり約0.02モルから約2.0モルの間の平均分布であり、例えば、ホスホロクロリダイト変換は、約0%から約90%である。

【0090】

様々な態様において、方法は、方法により接触に供されるホスホロクロリダイトの全モルに対して、1時間当たり約0.04モル等量から約10モル等量の間の供給速度でホスホロクロリダイトにビスアリール化合物を供給するステップを含んでもよい。例えば、1時間当たり約0.5モル等量から約10モル等量の間の供給速度でホスホロクロリダイトにビスアリール化合物を供給する。

【0091】

いくつかの例において、第1の反応混合物は、化学量論的に過剰なホスホロクロリダイトを有する。いくつかの例において、第2の反応混合物は、化学量論的に過剰なホスホロクロリダイトを有する。

【0092】

いくつかの実施形態において、水は、DLS形成の選択性に有害となり得る。いくつかの例において、水は、任意の供給ストリームを介して、例えば、ビスアリール化合物、第三級有機アミン、またはビスアリール化合物および第三級有機アミンの組合せと共に、反応混合物に導入され得る。例において、ホスホロクロリダイトと接触させるステップの前に、水は、相分離、蒸留、共沸蒸留、乾燥分子篩との接触、乾燥カラム、および当該技術分野において知られた他の好適な方法により、少なくとも部分的にビスアリール化合物および第三級有機アミンから分離され得る。

【0093】

本発明の一実施形態において、第1の逐次の添加分は、ホスホロクロリダイトの変換が第1の反応混合物中約85%から約95%であるように、十分な量のX-OH化合物（例えばビスアリール化合物）を含んでもよく；第2の逐次の添加分は、第1の逐次の添加において添加されるX-OH化合物の量よりも少ない量のX-OH化合物を含んでもよい。

【0094】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態において、第1の逐次的添加分は、ホスホロクロリダイトの変換が第1の反応混合物中約85%から約91%であるように、十分な量のX-OH化合物を含んでもよく；第2の逐次的添加分は、残りのホスホロクロリダイトが第2の（例えば最終）反応混合物中の好適な副産物（例えばTLS）に変換されるように、十分な量の化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含んでもよい。いくつかの例において、第2の逐次的添加は、第2の反応混合物中、ホスホロクロリダイト変換が約100%であるように、十分な量の化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含んでもよい。

【0095】

当業者に容易に理解されるように、反応混合物は徐々に生成物に変換され、反応生成物が比較的安定した濃度に達する近似的平衡状態が達成されるため、第1、第2、および最終反応混合物は、経時的に変化する組成を有し得る。近似的に平衡した状態に達するまでの時間は、例えば、約1秒から約10日、約1分から約5日、または約10分から約1日、または約1時間から約10時間であってもよい。別の例において、近似的に平衡した状態に達するまでの時間は、例えば、約1秒から約1分、または約1分から約1時間、約1時間から約5時間、または約5時間から約24時間であってもよい。一般に、本明細書において第1、第2、または最終反応混合物の組成が言及される場合、別段に指定されない限り、反応混合物を生じる特定の添加ステップ（例えば、第1の添加、第2の添加、または実行される場合は第3の添加）が完了し、反応が本質的に完了し、近似的に平衡した状態が達成された後の第1の反応混合物の組成に言及している。

【0096】

接触させるステップはまた、少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。接触させるステップはまた、少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。そのような決定における少なくとも1種の副生成物は、例えば、CLS、TLS、LHP、ホスホロクロリダイト、任意の好適な副生成物、またはそれらの任意の組合せであってもよい。

【0097】

炭化水素溶媒

いくつかの実施形態において、反応混合物は、少なくとも1種の芳香族炭化水素溶媒を含んでもよい。炭化水素溶媒は、任意の好適な炭化水素溶媒を含み得る。芳香族炭化水素溶媒は、C₆～C₁₈芳香族炭化水素からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態において、方法は、ホスホロクロリダイトに、X-OH化合物および炭化水素溶媒を含むX-OH化合物の溶液としてX-OH化合物を供給するステップを含んでもよい。いくつかの例において、炭化水素溶媒は、直鎖非環式C₅～C₁₈脂肪族、分岐非環式C₅～C₁₈脂肪族、非置換環式C₅～C₁₈脂肪族、置換環式C₅～C₁₈脂肪族、非置換C₆～C₁₀芳香族、およびC₆～C₁₈置換芳香族炭化水素からなる群から選択される炭化水素であってもよい。炭化水素溶媒は、沸点が大気圧下で70から145の間である炭化水素からなる群から選択され得る。好適な芳香族炭化水素溶媒の例は、C₁～₅-置換ベンゼン、C₁～₅-置換フェノール、および任意の好適な置換パターンのキシレンまたはキシレノールを含む。好適な芳香族炭化水素溶媒の具体例は、トルエンを含む。いくつかの例において、X-OH化合物は、ホスホロクロリダイトに、X-OH化合物および炭化水素溶媒を含む溶液として供給される。

【0098】

接触温度

接触温度は、任意の好適な温度であってもよい。いくつかの実施形態において、接触させるステップは、表1の左側の列に列挙される温度範囲内の温度で行われてもよい。他の

10

20

30

40

50

実施形態において、方法の接触させるステップは、表1の右側の列に列挙される温度範囲内の温度で行われてもよい。本発明の他の態様において、反応混合物は、炭化水素溶媒を含み、表1の右側の列の1気圧(1atm)における反応混合物の沸点は、近似的に炭化水素溶媒の沸点に等しい。様々な実施形態において、炭化水素溶媒は、ホスホロクロリダイトと共に、X-OH化合物(例えばビスアリール化合物)と共に、第三級有機アミンと共に、そのような要素の任意の組合せと共に、またはこれらの反応物質とは独立して、反応混合物中に導入され得る。

【0099】

【表1】

表1 様々な実施形態における、接触させるステップのための好適な温度範囲

温度範囲	温度範囲
約10°Cから約110°C	約10°Cから1atmにおける混合物の沸点
約15°Cから約110°C	約15°Cから1atmにおける混合物の沸点
約20°Cから約110°C	約20°Cから1atmにおける混合物の沸点
約25°Cから約110°C	約25°Cから1atmにおける混合物の沸点
約30°Cから約110°C	約30°Cから1atmにおける混合物の沸点
約35°Cから約110°C	約35°Cから1atmにおける混合物の沸点
約40°Cから約110°C	約40°Cから1atmにおける混合物の沸点
約45°Cから約110°C	約45°Cから1atmにおける混合物の沸点
約50°Cから約110°C	約50°Cから1atmにおける混合物の沸点
約55°Cから約110°C	約55°Cから1atmにおける混合物の沸点
約60°Cから約110°C	約60°Cから1atmにおける混合物の沸点

10

20

【0100】

第三級有機アミン

30

第三級有機アミンは、任意の好適な第三級有機アミンであってもよく、任意の好適な量で添加されてもよい。いくつかの実施形態において、第三級有機アミンは、反応混合物中のHCl副産物を中和するのに十分な量で添加され得る。アミンは、反応速度を加速させることができ、また、DLS形成の選択性を低減し得る酸触媒化学を制限することができる。いくつかの例において、方法は、接触させるステップの間、反応混合物から第三級有機アミン塩化水素塩を沈殿させるステップを含む。いくつかの例において、第三級有機アミンの選択および炭化水素溶媒の存在下での接触の両方が、反応混合物から第三級有機アミン塩化水素塩を沈殿することができてもよい。

【0101】

単一の塩基性窒素原子を含む好適な第三級有機アミンの例は、(R')(R'')(R''')N化合物(式中、R'、R''、およびR'''は、C₁~C₁₀アルキルおよびC₆~C₁₀アリールラジカルからなる群から独立して選択される)であってもよく、第三級芳香族アミン化合物、例えばピリジンであってもよく、または、单一の塩基性窒素原子を含む第三級有機アミンの組合せであってもよい。好適なアミンの一例は、個々に選択され、1個から10個の炭素原子を有するアルキル基を有するトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンを含む。他の例は、N-H結合のない窒素原子を有する、複数の塩基性窒素原子を含む第三級有機アミン、例えばN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンを含む。いくつかの例において、第1の添加、第2の添加、第3の添加(実行される場合)、またはそれらの任意の組合せは、化学量論的に過剰な第三級有機アミンの存在下で実行されてもよい。

40

50

【0102】

成分の重量パーセント範囲

様々な反応物質のモル範囲の他の例を本明細書に示すが、このセクションにおいて示される範囲は、限定されない例である。

【0103】

いくつかの例において、ホスホロクロリダイトは、第1、第2、および第3の添加（実行される場合）の全てにおいて添加されるホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約10wt%から約90wt%、約20wt%から約80wt%、または約30wt%から約70wt%であってもよい。いくつかの実施形態において、ホスホロクロリダイトは、添加されるホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約40wt%から約60wt%、約45wt%から約55wt%、または約48wt%から約52wt%であってもよい。

10

【0104】

いくつかの例において、ビスアリール化合物は、第1、第2、および第3の添加（実行される場合）の全てにおいて添加されるホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約1wt%から約80wt%、約5wt%から約70wt%、または約10wt%から約60wt%であってもよい。いくつかの実施形態において、ビスアリール化合物は、添加されるホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約10wt%から約45wt%、約20wt%から約35wt%、または約25wt%から約30wt%であってもよい。

20

【0105】

いくつかの例において、第三級有機アミンは、第1、第2、および第3の添加（実行される場合）の全てにおいて添加されるホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約1wt%から約99wt%、約5wt%から約70wt%、または約10wt%から約60wt%であってもよい。いくつかの実施形態において、第三級有機アミンは、添加されるホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約5wt%から約40wt%、約15wt%から約30wt%、または約20wt%から約25wt%であってもよい。

【0106】

いくつかの例において、芳香族炭化水素溶媒は、第1、第2、および第3の添加（実行される場合）の全てにおいて添加される芳香族炭化水素溶媒、ホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約1wt%から約99.999wt%、約5wt%から約80wt%、または約10wt%から約60wt%で存在してもよい。いくつかの実施形態において、芳香族炭化水素溶媒は、添加される芳香族炭化水素溶媒、ホスホロクロリダイト、ビスアリール化合物、および第三級有機アミンの総量の、約5wt%から約70wt%、約15wt%から約50wt%、または約25wt%から約40wt%で存在してもよい。

30

【0107】

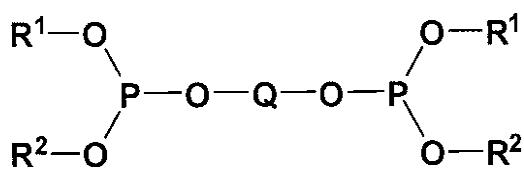
D-ファイトリガンド構造 (DLS)

上述のように、特定の実施形態において、本発明の方法は、構造I

40

【0108】

【化29】



構造 I

の化学構造を有するジホスファイトリガンド構造 (DLS) を生成し得る。

【0109】

50

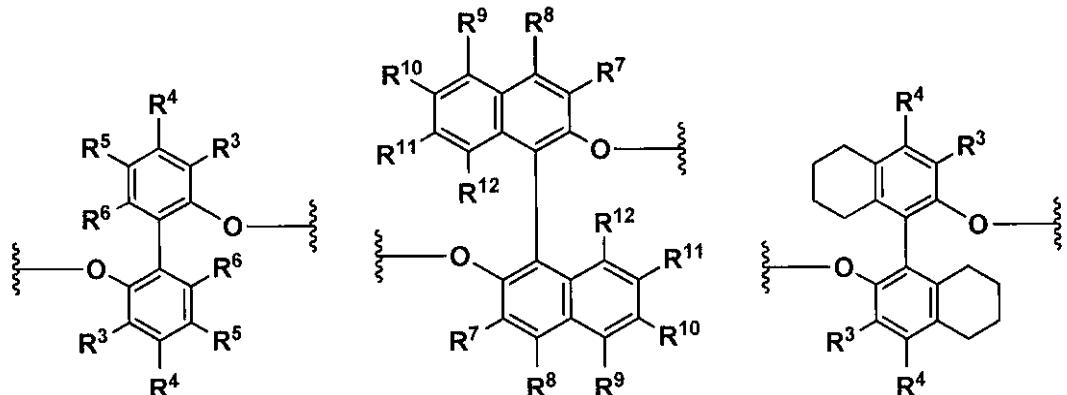
構造 I において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であってもよい。いくつかの例において、R¹およびR²は、置換または非置換アリール基であってもよい。いくつかの例において、R¹およびR²は、C₁～₁₀アルキル置換フェニル基であってもよい。いくつかの例において、R¹およびR²は、同じであってもよい。いくつかの例において、R¹およびR²は、キシレニル基（例えば一価キシレン基）、例えば2,4-キシレニル基であってもよい。

【0110】

構造 I において、O-Q-O は、構造 I I I 、 I V 、および V を有する二価種のビスマスアリール化合物である。したがって、O-Q-O は、以下の 3 つの構造：

【0111】

【化30】



10

20

の 1 つにより表すことができ、式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、任意の好適な官能基であってもよい。一例において、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択される。一例において、R³からR¹²は、直鎖、分岐、および環式C₁～C₁₈アルキル；置換または非置換C₆～C₁₈アリール；置換または非置換C₆～C₁₈アリールオキシ；直鎖、分岐、および環式C₁～C₁₈アルキルオキシ；直鎖および分岐C₂～C₁₈アルコキシアルキル；置換または非置換C₃～C₁₈環式アセタール；置換または非置換C₇～C₁₈カルボアリールオキシ；直鎖、分岐、および環式C₂～C₁₈カルボアルコキシ；置換または非置換C₇～C₁₈アリールカルボニル；ならびに置換または非置換C₂～C₁₈アルキルカルボニルであってもよい。

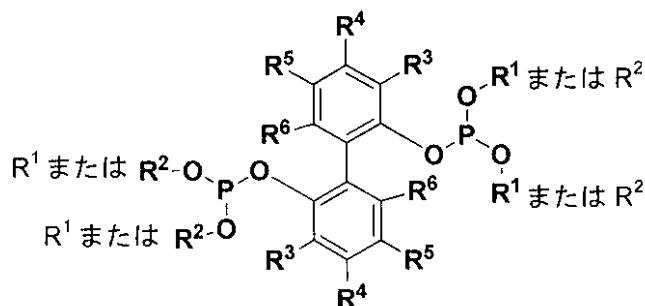
30

【0112】

いくつかの実施形態において、DLS は、以下の構造：

【0113】

【化31】



40

により表すことができ、式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルか

50

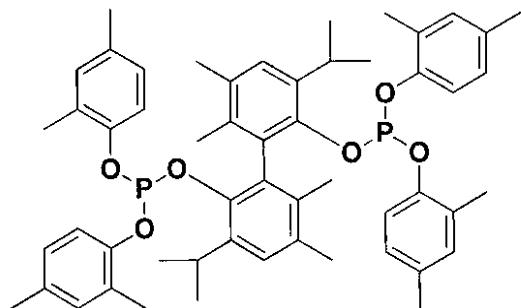
らなる群から独立して選択される。

【0114】

いくつかの実施形態において、DLSは、以下の構造：

【0115】

【化32】



10

により表すことができる。したがって、R¹およびR²は、2,4-キシレニルであってもよく、R³は、イソプロピルであってもよく、R⁴は、水素であってもよく、R⁵およびR⁶は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態において、この段落において説明される化合物等のDLS化合物は、³¹P NMRスペクトルにおいて、約131.8 ppmで生じるピークにより同定され得る。

【0116】

20

いくつかの実施形態において、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージは、約1%から約100%、または約30%から約100%、または約50%から約99%、または約55%から約95%、または約60%から約90%、または約60%から約80%、または約62%から約85%、または約64%から約80%、または約65%、または約70%であってもよい。

【0117】

30

いくつかの実施形態において、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージは、約65%以上であり、LHPとして存在するリンのパーセンテージは、約5%未満または以下である。いくつかの実施形態において、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージは、約70%以上であり、LHPとして存在するリンのパーセンテージは、約3.5%未満または以下である。いくつかの実施形態において、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージは、約65%以上であり、CLSとして存在するリンのパーセンテージは、約5%未満である。いくつかの実施形態において、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージは、約70%以上であり、CLSとして存在するリンのパーセンテージは、約3.5%未満である。

【0118】

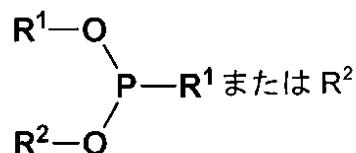
T-ファイトリガンド構造(TLS)およびC-ファイトリガンド構造(CLS)

スキームIにおいて上述したように、いくつかの実施形態において、方法は、最終反応混合物中に、P(OR¹)(OR²)₂、P(OR¹)₂(OR²)、P(OR¹)₃(R²=R¹である場合)、P(OR²)₃(R¹=R²である場合)、以下の構造IX：

40

【0119】

【化33】



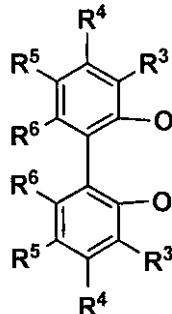
構造IX

として示されるTLS構造、および以下：

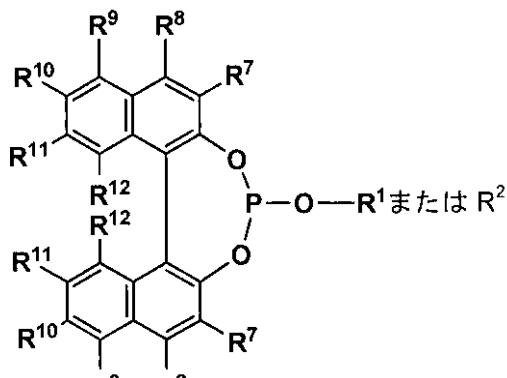
50

【0120】

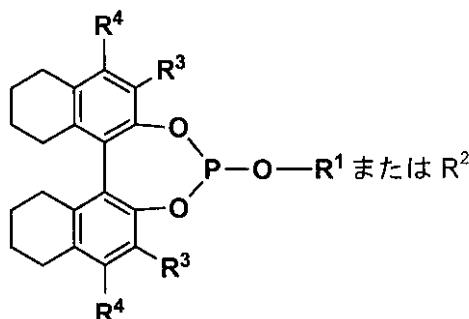
【化34】



構造 VI



構造 VII



構造 VIII

に示される C L S 構造 VI、VII、または VIII の化合物からなる群から選択される、少なくとも 1 種のリン含有副産物を生成し得る。

【0121】

上記の T L S および C L S 構造において、R¹ および R² は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であってもよい。いくつかの例において、R¹ および R² は、置換または非置換アリール基であってもよい。いくつかの例において、R¹ および R² は、C₁ ~ C₁₀ アルキル置換フェニル基であってもよい。いくつかの例において、R¹ および R² は、同じであってもよい。いくつかの例において、R¹ および R² は、キシレニル基（例えば一価キシレン基）、例えば 2, 4 - キシレニル基であってもよい。R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² のそれぞれは、任意の好適な官能基であってもよい。一例において、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択される。一例において、R³ から R¹² は、直鎖、分岐、および環式 C₁ ~ C₁₈ アルキル；置換または非置換 C₆ ~ C₁₈ アリール；置換または非置換 C₆ ~ C₁₈ アリールオキシ；直鎖、分岐、および環式 C₁ ~ C₁₈ アルキルオキシ；直鎖および分岐 C₂ ~ C₁₈ アルコキシアルキル；置換または非置換 C₃ ~ C₁₈ 環式アセタール；置換または非置換 C₇ ~ C₁₈ カルボアリールオキシ；直鎖、分岐、および環式 C₂ ~ C₁₈ カルボアルコキシ；置換または非置換 C₇ ~ C₁₈ アリールカルボニル；ならびに置換または非置換 C₂ ~ C₁₈ アルキルカルボニルであってもよい。

【0122】

いくつかの実施形態において、T L S は、以下の構造：

【0123】

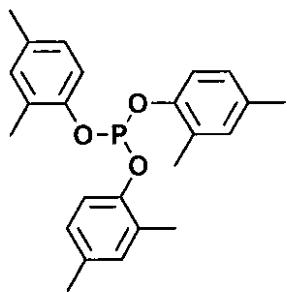
10

20

30

40

【化35】



10

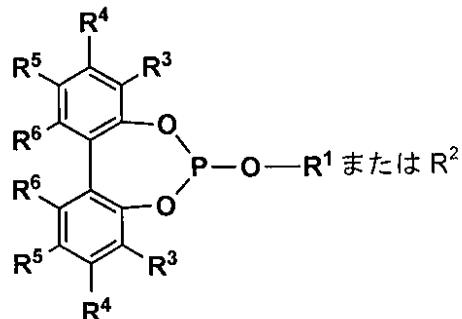
により表すことができる。したがって、R¹またはR²は、2, 4 - キシレニルであってもよい。いくつかの実施形態において、この段落において説明される化合物等のCLS化合物は、³¹P NMRスペクトルにおいて、約131.2 ppmで生じるピークにより同定され得る。

【0124】

いくつかの実施形態において、CLSは、以下の構造：

【0125】

【化36】



20

により表すことができ、式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される。

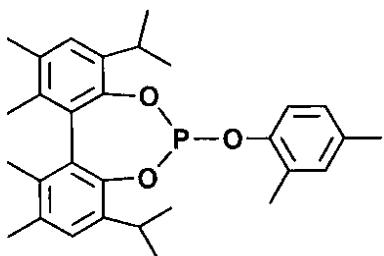
30

【0126】

いくつかの実施形態において、CLSは、以下の構造：

【0127】

【化37】



40

により表すことができる。したがって、R¹またはR²は、2, 4 - キシレニルであってもよく、R³は、イソプロピルであってもよく、R⁴は、水素であってもよく、R⁵およびR⁶は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態において、この段落において説明される化合物等のCLS化合物は、³¹P NMRスペクトルにおいて、約136.0 ppmで生じるピークにより同定され得る。

【0128】

所定の限界値

様々な例において、接触させるステップは、反応混合物中に特定の生成物として、例え

50

ば最終反応混合物中に特定の副生成物として存在するリンのパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。所定の限界値は、任意の好適な所定の限界値であってもよい。所定の限界値は、例えば第1の添加前、第2の添加前、または第3の添加（実行される場合）前等の任意の好適な時間に提供されてもよい。一例において、反応混合物中に特定の生成物として存在するリンのパーセントは、モルパーセントである。別の例において、反応混合物中に特定の生成物として存在するリンのパーセントは、質量に基づいてもよく、または任意の他の好適な尺度に基づいてもよい。所定の限界値は、反応混合物中の全てのリン含有化合物に基づいてもよい。一例において、所定の限界値は、最終反応混合物中に特定の生成物として存在するリンのパーセントに対する所望の仕様限界値であってもよい。別の例において、所定の限界値は、最終反応混合物中に特定の生成物として存在するリンのパーセントに対する所望の仕様限界値未満のある値であってもよい。仕様限界値未満の所定の限界値を選択することにより、これは、最終生成混合物中で実際の仕様限界値が達成されることを確実とするのに役立つことができ、また誤差の範囲を許容することができる。しかしながら、いくつかの実施形態において、誤差の範囲は使用されず、所定の限界値は、最終反応混合物中に特定の生成物として存在するリンのパーセントに対する所望の仕様限界に対応する。

【0129】

いくつかの例において、接触させるステップは、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、任意の好適な所定の限界値であってもよい。一例において、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約0mol%から約99mol%、約0mol%から約50mol%、または約0mol%から約5mol%である。別の例において、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約0mol%から約16mol%、約1mol%から約8mol%、または約2mol%から約4mol%である。別の例において、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約0mol%から約6mol%、約0mol%から約4mol%、または約0mol%から約2mol%である。また、この段落において示されるいかなる所定の限界値も、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのパーセンテージの一例であってもよい。

【0130】

いくつかの例において、接触させるステップは、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む。最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、任意の好適な所定の限界値であってもよい。一例において、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約0mol%から約100mol%、または約0mol%から約50mol%である。別の例において、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約2mol%から約50mol%、約5mol%から約40mol%、または約10mol%から約30mol%である。別の例において、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約3mol%から約80mol%、約7mol%から約40mol%、または約14mol%から約21mol%である。また、この段落において示されるいかなる所定の限界値も、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのパーセンテージの一例であってもよい。

【0131】

一例において、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約0mol%から約99mol%、約0mol%から約50mol%、または約0mol%から約5mol%である。最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、任意の好適な所定の限界値であってもよい。別の例において、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセント

10

20

30

40

50

に対する所定の限界値は、約 0 mol % から約 16 mol %、約 1 mol % から約 8 mol %、または約 2 mol % から約 4 mol % である。別の例において、最終反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値は、約 0 mol % から約 6 mol %、約 0 mol % から約 4 mol %、または約 0 mol % から約 2 mol % である。また、この段落において示されるいかなる所定の限界値も、最終反応混合物中に LHP として存在するリンのパーセンテージの一例であってもよい。

【0132】

所定の限界値を提供するステップは、TLS、CLS、LHP、DLS、任意の他の好適な副生成物の 1 つまたは複数として存在する、最終反応混合物中のリンのパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含んでもよい。

10

【0133】

パーセント変換

いくつかの実施形態において、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値の使用を含む、第 1 の逐次の添加の組成に関する決定が行われてもよい。したがって、接触させるステップは、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含んでもよい。第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、第 1 の添加分が添加される前に提供されてもよい。接触させるステップはまた、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を使用して、第 1 の逐次の添加において添加するビスアリール化合物の量を決定するステップを含んでもよい。例えば、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を使用して、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が所定の目標値以上であるように、第 1 の逐次の添加において添加するビスアリール化合物の量を決定することができる。

20

【0134】

第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、任意の好適な所定の目標値であってもよい。いくつかの実施形態において、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、約 30 % から約 100 %、約 70 % から約 100 %、または約 80 % から約 97 %、または約 85 % から約 95 %、または約 88 % から約 92 %、または約 90 % である。

30

【0135】

いくつかの実施形態において、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値の使用を含む、第 2 の逐次の添加の組成に関する決定が行われてもよい。したがって、接触させるステップは、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含んでもよい。いくつかの実施形態において、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップは、第 1 の逐次の添加分が添加される前に行われてもよい。他の実施形態において、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、第 1 の逐次の添加分が添加された後に提供されてもよい。接触させるステップはまた、第 1 の逐次の添加分の添加後に、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップを含んでもよい。接触させるステップはまた、第 2 の逐次の添加分の添加前に、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第 2 の逐次の添加において添加する特定の化合物の量を決定するステップを含んでもよい。例えば、接触させるステップは、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が所定の目標値以上であるように、X-OH、水、または化学構造 R^1-OH もしくは R^2-OH を有するアルコールからなる群から選択される、第 2 の逐次の添加において添加する化合物の量を決定するステップを含んでもよい。

40

【0136】

50

第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、任意の好適な所定の目標値であってもよい。いくつかの実施形態において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、約50%から約100%、または約70%から約100%、または約90%から約99%、または約95%から約99%、または約98%である。

【0137】

いくつかの実施形態において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、約80%から約100%である。いくつかの例において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、約96%から約99%である。いくつかの例において、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、約85%から約95%である。いくつかの例において、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値は、約90%である。

10

【0138】

リガンド加水分解生成物 (LHP)

いくつかの実施形態において、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値の使用を含む、第2の逐次的添加の組成に関する決定が行われてもよい。

【0139】

いくつかの実施形態において、リガンド加水分解生成物は、反応混合物中に存在する任意の材料の任意の好適な加水分解生成物であってもよい。本明細書においてLHPが議論される場合、一部または全てのLHPを含む任意の好適な数のLHPが言及され得る。LHPは、リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトの加水分解を含むプロセスにより得られる生成物を含んでもよい。LHPは、リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解を含むプロセスにより得られる生成物を含んでもよい。LHPは、リン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、リン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応を含むプロセスにより得られる生成物を含んでもよい。LHPは、DLS、TLS、CLS、またはホスホロクロリダイトの任意の加水分解生成物を含んでもよく、その中の任意の1つのP-O-R結合およびその中の任意の数のP-O-R結合が、P-OH結合で置き換えられている。LHPはまた、例えばP-O-P構造を形成する2つのP-O-R結合の反応により形成される、リガンド加水分解生成物、例えば無水物等から得られる材料を含んでもよい。

20

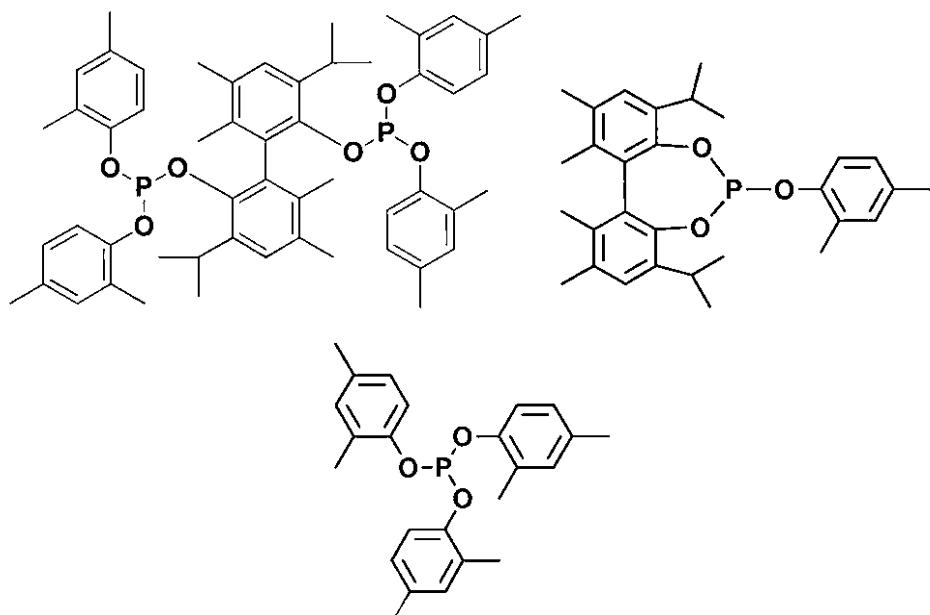
【0140】

いくつかの実施形態において、LHP化合物は、以下に示される構造：

【0141】

30

【化38】



10

から得ることができる。いくつかの実施形態において、この段落において説明されるもの等のLHP化合物は、 ^{31}P NMRを使用して、約30 ppmから約-20 ppmで生じるピークにより同定され得る。

20

【0142】

モルパーセントおよび変換の決定

接触させるステップは、副生成物として第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含んでもよい。例えば、接触させるステップは、CLS、TLS、LHP、または任意の他の好適な副生成物の第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含んでもよい。いくつかの実施形態において、1種または複数種の特定の副生成物として第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップは、例えば、 ^{31}P NMR、 ^1H NMR、液体もしくはガスクロマトグラフィー、質量分析、赤外線もしくはUV分光法、またはそれらの任意の組合せにより液体反応混合物を分析するために、試料を採取するステップを含んでもよい。採取される試料は、任意の好適なサイズであってもよく、使用される分析方法は、任意の好適な分析方法であってもよい。

30

【0143】

例えば、NMR分析技術の使用は当該技術分野において周知であり、特定の化合物に対応するNMRピークの積分を使用して、例えば積分比とモル比との間の比例関係に基づいて反応混合物中の様々な化合物のモル比を計算することができる。添加される試薬、および/または最後の添加の前に既に混合物中に存在する試薬の総量の知識に基づき、モル比を使用して、反応混合物中に特定の生成物として存在するリンのモルパーセントを決定することができる。

40

【0144】

第1の逐次的添加

接触させるステップは、第1の逐次的添加においてX-OH化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップを含む。第1の逐次的添加において、任意の好適な量のX-OH化合物が、任意の好適な量のホスホロクロリダイトに添加されてもよく、添加は、任意の好適な速度で行われてもよい。第1の逐次的添加は、任意の好適な温度で行われてもよい。一例において、X-OH化合物は、ビスアリール化合物であってもよい。

【0145】

いくつかの例において、接触させるステップは、最終反応混合物中に少なくとも1種の

50

副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を使用して、少なくとも 1 種の副生成物として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントの所定の限界値未満とするように、第 1 の逐次的添加において添加する X - OH の量を決定するステップを含んでもよい。

【 0 1 4 6 】

いくつかの実施形態において、第 2 の逐次的添加において添加される X - OH の量は、第 1 の逐次的添加において添加される X - OH の量未満であってもよい。

【 0 1 4 7 】

いくつかの例において、接触させるステップは、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含む。接触させるステップは、第 1 の逐次的添加分の添加前に、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を使用して、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上であるように、第 1 の逐次的添加において添加する X - OH の量を決定するステップをさらに含んでもよい。

10

【 0 1 4 8 】

様々な実施形態において、第 1 の反応混合物は、化学量論的に過剰なホスホロクロリダイトを有してもよい。

【 0 1 4 9 】

20

第 2 の逐次的添加

接触させるステップはまた、第 1 の反応混合物に、X - OH 化合物、水、または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールの少なくとも 1 つを含む第 2 の逐次的添加分を添加し、第 2 の反応混合物を提供するステップを含む。第 2 の逐次的添加において、任意の好適な量の X - OH 化合物、水、または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールの少なくとも 1 つが、第 1 の反応混合物に添加されてもよく、添加は、任意の好適な速度で行われてもよい。第 2 の逐次的添加は、任意の好適な温度で行われてもよい。一例において、X - OH 化合物は、ビスアリール化合物であってもよい。第 3 の添加ステップが実行されない実施形態において、第 2 の反応混合物は、最終反応混合物である。第 3 の添加ステップが実行される実施形態において、第 2 の反応混合物は、最終反応混合物ではない。

30

【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を使用して、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントの所定の限界値未満とするように、第 1 または第 2 の逐次的添加において添加する X - OH の量を決定するステップを含んでもよい。

【 0 1 5 1 】

いくつかの例において、第 2 の逐次的添加において添加される X - OH の量は、ゼロである。

40

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態において、第 2 の逐次的添加において添加される X - OH の量がゼロである場合、第 2 の逐次的添加分は、水または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールの少なくとも 1 つを含む。

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態において、CLS として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 2 の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、CLS として存在する第 2 の反応混合物中のリンのモルパーセントを、

50

最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、 X - O H 、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第 2 の添加において添加するステップを含む。いくつかの例において、 C L S として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、水または化学構造 R¹ - O H もしくは R² - O H を有するアルコールを含む。いくつかの例において、 C L S として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、 X - O H を含まない。

10

【 0 1 5 4 】

いくつかの実施形態において、 T L S として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 2 の逐次の添加において添加する化合物の量を決定するステップは、 T L S として存在する第 2 の反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、 X - O H 、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第 2 の添加において添加するステップを含む。いくつかの例において、 T L S として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、水を含む。いくつかの例において、 T L S として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、 X - O H も化学構造 R¹ - O H もしくは R² - O H を有するアルコールも含まない。

20

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態において、 L H P として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 2 の逐次の添加において添加する化合物の量を決定するステップは、 L H P として存在する第 2 の反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、 X - O H 、水、および化学構造 R¹ - O H または R² - O H を有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第 2 の添加において添加するステップを含む。いくつかの例において、 L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、 X - O H または化学構造 R¹ - O H もしくは R² - O H を有するアルコールを含む。いくつかの例において、 L H P として第 1 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、水を含まない。

30

【 0 1 5 6 】

いくつかの例において、第 1 の反応混合物中、 C L S および T L S として存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中に C L S または T L S として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、水を含む。いくつかの例において、第 1 の反応混合物中、 C L S および T L S として存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中に C L S および T L S として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次の添加分は、 X - O H も化学構造 R¹ - O H もしくは R² - O H を有するアルコールも含まない。

40

【 0 1 5 7 】

いくつかの例において、接触させるステップは、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリ

50

ダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含む。接触させるステップは、第1の逐次の添加分の添加後に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップをさらに含んでもよい。また、接触させるステップは、第2の逐次の添加分の添加前に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第2の逐次の添加において添加するX-OHの量を決定するステップをさらに含んでもよい。

【0158】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含む。接触させるステップは、第1の逐次の添加分の添加後に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップをさらに含んでもよい。接触させるステップは、第2の逐次の添加分の添加前に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第2の逐次の添加において添加するX-OHの量を決定するステップをさらに含んでもよい。いくつかの例において、第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次の添加において添加するX-OHの量は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上とするのに十分である。いくつかの例において、第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次の添加分は、水も化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まない。

【0159】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含んでもよい。接触させるステップは、第1の逐次の添加分の添加後に、第1の反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントを決定するステップをさらに含んでもよい。接触させるステップは、第2の逐次の添加分の添加前に、第1の反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の逐次の添加の組成を決定するステップをさらに含んでもよい。いくつかの例において、第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次の添加分は、化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含む。いくつかの例において、第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合

10

20

30

40

50

、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、X-OHも水も含まない。

【0160】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含んでもよい。接触させるステップは、第1の逐次的添加分の添加後に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップをさらに含んでもよい。第1の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含む。第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第2の逐次的添加分は、水または化学構造 R^1-OH もしくは R^2-OH を有するアルコールを含む。第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応生成物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次的添加分は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上であるように、十分な量のX-OHを含む。いくつかの例において、第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第2の逐次的添加分は、化学構造 R^1-OH または R^2-OH を有するアルコールを含む。

【0161】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップを含む。接触させるステップは、第1の逐次的添加分の添加後に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップと、第1の反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントを決定するステップとをさらに含んでもよい。第1の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含む。第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、化学構造 R^1-OH または R^2-OH を有するアルコールを含み；第1の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応生成物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次的添加分は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上であるように、十分な量のX-OHを含む。いくつかの例において、第1の反応混合物中、CLSと

10

20

30

40

50

して存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、 T L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、 L H P として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第 2 の逐次的添加分は、水または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールを含み；第 1 の反応混合物中、 T L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、 C L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、 L H P として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中の L H P 含量に対する所定の限界値以上でない場合、第 2 の添加分は、水を含む。いくつかの例において、第 1 の反応混合物中、 C L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、 T L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、 L H P として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第 2 の逐次的添加分は、 $X - OH$ を含まず；第 1 の反応混合物中、 T L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、 C L S として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、 L H P として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中の L H P 含量に対する所定の限界値以上でない場合、第 2 の添加分は、水も化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールも含まない。

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態において、第 2 の逐次的添加において添加される $X - OH$ に対する、第 1 の逐次的添加において添加される $X - OH$ の重量比は、 9 . 0 : 1 . 0 から 9 . 9 : 1 . 0 である。

【 0 1 6 3 】

任意選択的な第 3 の逐次的添加

接触させるステップはまた、第 3 の添加ステップを実行するステップを含み、または、最終反応混合物は、第 2 の反応混合物である。接触させるステップが、第 3 の添加ステップを実行するステップを含む場合、最終反応混合物は、第 2 の反応混合物ではない。接触させるステップが、第 3 の添加ステップを実行するステップを含まない場合、最終反応混合物は、第 2 の反応混合物である。

【 0 1 6 4 】

第 3 の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、 $X - OH$ 、水、および化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第 3 の逐次的添加において添加する量を決定するステップを含む。いくつかの実施形態において、第 3 の添加ステップが実行される場合、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、 $X - OH$ 、水、および化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第 3 の逐次的添加において添加する量を決定するステップが実行される。他の実施形態において、第 3 の添加

ステップが実行される場合、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X - OH、水、および化学構造 R¹ - OH または R² - OH を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第 3 の逐次的添加において添加する量を決定するステップは実行されない。第 3 の添加ステップは、実行される場合、任意選択で、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップを含む。いくつかの実施形態において、第 3 の添加ステップが実行される場合、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップが実行される。他の実施形態において、第 3 の添加ステップが実行される場合、少なくとも 1 種の副生成物として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップは実行されない。第 3 の添加ステップは、実行される場合、第 2 の反応混合物に、X - OH、水、および化学構造 R¹ - OH または R² - OH を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第 3 の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップを含む。

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態において、接触させるステップは、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を使用して、少なくとも 1 種の副生成物として最終反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントの所定の限界値未満とするように、第 3 の逐次的添加において添加する X - OH の量を決定するステップを含む。

【 0 1 6 6 】

いくつかの例において、実行される場合、第 3 の逐次的添加において添加される X - OH の量は、第 2 の逐次的添加において添加される X - OH の量以下である。いくつかの例において、第 3 の逐次的添加において添加される X - OH の量は、ゼロである。いくつかの例において、第 3 の逐次的添加において添加される X - OH の量がゼロである場合、第 3 の逐次的添加分は、実行される場合、水または化学構造 R¹ - OH もしくは R² - OH を有するアルコールの少なくとも 1 つを含む。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態において、CLS として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、実行される場合に第 3 の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、CLS として存在する最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、X - OH、水、および化学構造 R¹ - OH または R² - OH を有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第 3 の添加において添加するステップを含む。いくつかの例において、CLS として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 3 の逐次的添加分は、実行される場合、水または化学構造 R¹ - OH もしくは R² - OH を有するアルコールを含む。いくつかの例において、CLS として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 3 の添加分は、実行される場合、X - OH を含まない。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態において、TLS として第 2 の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 3 の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、TLS として存在する最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下

10

20

30

40

50

とするのに十分な量の、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第3の添加において添加するステップを含む。いくつかの例において、TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次の添加分は、実行される場合、水を含む。いくつかの例において、TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次の添加分は、実行される場合、X-OHも化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まない。

【0169】

10

いくつかの実施形態において、TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第3の逐次の添加において添加する化合物の量を決定するステップは、TLSとして存在する最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第3の添加において添加するステップを含む。いくつかの例において、TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次の添加分は、実行される場合、水を含む。いくつかの例において、TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次の添加分は、実行される場合、X-OHも化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まない。

【0170】

20

いくつかの例において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が約100%未満である場合、接触させるステップは、第3の逐次の添加分を第2の反応混合物に添加するステップをさらに含み、第3の逐次の添加分は、第3の逐次の添加後に、最終反応混合物中のホスホロクロリダイト変換が約100%であるように、十分な量の水または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールを含む。

30

【0171】

いくつかの例において、接触させるステップは、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップと、第2の反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントを決定するステップとを含み、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が約100%未満である場合、および、第2の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値未満である場合、第3の逐次の添加分を第2の反応混合物に添加するステップをさらに含み、第3の逐次の添加分は、第3の逐次の添加後に、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるように、十分な量の化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含む。

40

【0172】

いくつかの実施形態において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が約100%未満である場合、および、第2の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値未満である場合、接触させるステップは、第3の逐次の添加分を第2の反応混合物に添加するステップをさらに含み、第3の逐次の添加分は、第3の逐次の添加後に、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるように、十分な量の水を含む。

【0173】

いくつかの実施形態において、第1の逐次の添加分は、第1の反応混合物中のホスホロ

50

クロリダイトの変換が約 85 % から約 95 % であるように、十分な量の X - OH を含む。第 2 の逐次的添加後に、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換は、約 95 % から約 99 % であってもよい。第 3 の逐次的添加分は、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約 100 % であるように、十分な量の水または化学構造 R¹ - OH もしくは R² - OH を有するアルコールを含んでもよい。

【0174】

予測

様々な実施形態において、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第 2 の逐次的添加において添加する X - OH の量を決定するステップは、予測するプロセスを含んでもよい。予測は、任意の好適な予測であってもよく、第 2 の添加において添加する X - OH の量は、副生成物のレベルを最終反応混合物中の副生成物に対する所定の限界値を超えることなく、可能な限り多くの DLS を形成し、可能な限り多くのホスホロクロリダイトを消費するのに十分である。第 2 の添加後、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの残り（存在する場合、例えば、第 2 の反応混合物が最終反応混合物ではない場合）は、水の添加を使用して、または構造 R¹ - OH もしくは R² - OH を有するアルコールの添加により消費され得る。第 3 の添加が使用される場合、ホスホロクロリダイトの残りを消費するために第 3 の添加において添加する水またはアルコールの量は、任意の好適な方法を使用して、例えば後述のような様々な変換範囲における選択性比を使用して推定することができる。

10

20

【0175】

予測するプロセスは、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLSへの少なくとも 1 つの選択性比を使用して、第 2 の反応混合物中、予測されたパーセント変換で、第 2 の反応混合物中に CLS として存在するリンのパーセントが、最終反応混合物中に CLS として存在するリンのパーセントに対する所定の限界値未満であるように、ホスホロクロリダイトの最大パーセント変換を予測するステップを含んでもよい。予測するプロセスは、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を、ホスホロクロリダイトの予測された最大パーセント変換に設定するステップをさらに含んでもよい。予測するプロセスは、第 2 の逐次的添加において、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値にほぼ等しくするために十分な量の X - OH を添加するステップをさらに含んでもよい。

30

【0176】

いくつかの実施形態において、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよび CLSへの選択性比は、約 98 % までの変換において、例えば約 90 % から約 98 % の変換において、約 1 : 6 の CLS 対リン含有リガンドのモル選択性比を含む。いくつかの例において、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよび CLSへの選択性比は、約 98 % から約 100 % の間の変換において、約 1 : 1 の CLS 対リン含有リガンドのモル選択性比を含む。

【0177】

40

実施形態において、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよび CLSへの選択性比は、任意の好適な変換範囲で生じ得る。例えば、ホスホロクロリダイトの変換範囲は、約 0 % から約 20 %、約 0 % から約 50 %、約 0 % から約 90 %、約 0 % から約 95 %、約 0 % から約 100 %、約 20 % から約 40 %、約 40 % から約 60 %、約 60 % から約 80 %、または約 80 % から約 100 % であってもよい。実施形態において、所与の変換範囲における選択性比は、任意の好適な選択性比であってもよく、例えば、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよび CLSへの選択性比は、約 1 : (0.001 ~ 1000)、例えば約 1 : 0.001、1 : 0.01、1 : 0.1、1 : 0.1、1 : 1、1 : 2、1 : 4、1 : 6、1 : 8、1 : 10、1 : 12、1 : 14、1 : 16、1 : 18、1 : 20、1 : 100、または約 1 : 1000 のモル比

50

であってもよい。いくつかの例において、選択性比は、実験的に決定されてもよい。

【0178】

いくつかの実施形態において、予測するプロセスは、所与の変換範囲におけるホスホクロリダイトのリン含有リガンドおよびT L Sに対する少なくとも1つの選択性比を使用して、第2の反応混合物中、予測されたパーセント変換で、第2の反応混合物中にT L Sとして存在するリンのパーセントが、最終反応混合物中にT L Sとして存在するリンのパーセントに対する所定の限界値未満であるように、ホスホクロリダイトの最大パーセント変換を予測するステップを含んでもよい。予測するプロセスは、第2の反応混合物中のホスホクロリダイトの変換に対する所定の目標値を、ホスホクロリダイトの予測された最大パーセント変換に設定するステップをさらに含んでもよい。予測するプロセスは、第2の逐次的添加において、第2の反応混合物中のホスホクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホクロリダイトのパーセント変換に対する所定の目標値にほぼ等しくするために十分な量のX-OHを添加するステップをさらに含んでもよい。10

【0179】

いくつかの実施形態において、所与の変換範囲におけるホスホクロリダイトのリン含有リガンドおよびT L Sへの選択性比は、約98%までの変換において、例えば約90%から約98%の変換において、約1:6のT L S対リン含有リガンドのモル選択性比を含む。いくつかの例において、所与の変換範囲におけるホスホクロリダイトのリン含有リガンドおよびT L Sへの選択性比は、約98%から約100%の間の変換において、約1:1のT L S対リン含有リガンドのモル選択性比を含む。20

【0180】

実施形態において、所与の変換範囲におけるホスホクロリダイトのリン含有リガンドおよびT L Sへの選択性比は、任意の好適な変換範囲で生じ得る。例えば、ホスホクロリダイトの変換範囲は、約0%から約20%、約0%から約50%、約0%から約90%、約0%から約95%、約0%から約100%、約20%から約40%、約40%から約60%、約60%から約80%、または約80%から約100%であってもよい。実施形態において、所与の変換範囲における選択性比は、任意の好適な選択性比であってもよく、例えば、所与の変換範囲におけるホスホクロリダイトのリン含有リガンドおよびT L Sへの選択性比は、約1:(0.001~100)、例えば約1:0.001、1:0.01、1:0.1、1:1、1:2、1:4、1:6、1:8、1:10、1:12、1:14、1:16、1:18、1:20、1:100、または約1:1000のモル比であってもよい。いくつかの例において、選択性比は、実験的に決定されてもよい。30

【0181】

再現性

本発明のいくつかの実施形態において、最終反応混合物の不純物レベルまたは収率は、厳しい許容範囲内で極めて再現性がある。これは、リン含有リガンドを作製する他の方法に勝る本発明の大きな利点となり得る。

【0182】

例えば、いくつかの実施形態において、方法の反復間のリン含有リガンドのパーセント収率は、5%以内である。様々な実施形態において、反復間のリン含有リガンドのパーセント収率は、一貫して1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%以内であってもよい。一貫性に関して、許容範囲は、確実に2回、3回、4回、5回、10回、15回、20回、40回、60回、80回、100回、500回、または1000回超達成され得る。40

【0183】

いくつかの実施形態において、最終生成混合物中にT L Sとして存在するリンのパーセンテージは、方法の反復間で、T L Sとして存在するリンのパーセンテージの5%以内である。様々な実施形態において、反復間の最終生成混合物中にT L Sとして存在するリンのパーセンテージは、一貫して1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%50

、10%、15%、20%、25%以内であってもよい。一貫性に関して、許容範囲は、確実に2回、3回、4回、5回、10回、15回、20回、40回、60回、80回、100回、500回、または1000回超達成され得る。

【0184】

いくつかの実施形態において、最終生成混合物中にCLSとして存在するリンのパーセンテージは、方法の反復間で、CLSとして存在するリンのパーセンテージの5%以内である。様々な実施形態において、反復間の最終生成混合物中にTLSとして存在するリンのパーセンテージは、一貫して1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%以内であってもよい。一貫性に関して、許容範囲は、確実に2回、3回、4回、5回、10回、15回、20回、40回、60回、80回、100回、500回、または1000回超達成され得る。 10

【0185】

いくつかの実施形態において、最終生成混合物中にLHPとして存在するリンのパーセンテージは、方法の反復間で、LHPとして存在するリンのパーセンテージの5%以内である。様々な実施形態において、反復間の最終生成混合物中にTLSとして存在するリンのパーセンテージは、一貫して1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%以内であってもよい。一貫性に関して、許容範囲は、確実に2回、3回、4回、5回、10回、15回、20回、40回、60回、80回、100回、500回、または1000回超達成され得る。 20

【0186】

いくつかの実施形態において、様々な副生成物に対する許容範囲または収率の任意の1つまたは任意の組合せが達成され得る。

【0187】

実施例

【0188】

本発明は、例示を目的として提供される以下の例を参照することによって、より良く理解され得る。本発明は、本明細書に記載の例に限定されない。

【0189】

以下の実施例において使用される機器は、ガラスライニング反応器（公称容量約630L、内径約1,000mm、ジャケット表面積約3.2m²）、羽根車（直径約480m、4つのピッチブレード、下方ポンピング、最大攪拌器速度188rpm）、反応器の両側の2つのフィンガーバッフル、羽根車先端近くに位置する2つの別個の供給管（フィンガーバッフル内の直径4mmのポリテトラフルオロエチレン（PTFE）チューブ）、試料採取システム、および熱電対（フィンガーバッフル内）であった。流体、ガラスライニング反応器、ガラス被覆攪拌器およびバッフル、またはPTFE供給チューブに接触する金属部品はなかった。 30

【0190】

操作中、手動制御式容積型ピストンポンプを使用して、重量損失（計量器）に基づき調節しながら反応器に供給物を注入した。注入中、反応混合物を攪拌し、ジャケット冷却を使用することにより反応温度を約50℃に制御した。 40

【0191】

以下の実施例において、プロセスの目標は、最大約3モルパーセントのCLSとして存在するリン、および最大約3モルパーセントのLHPとして存在するリンまで最終反応混合物中の副生成物の量を制限しながら、DLS収率を最大化することであった。

【0192】

全ての実施例において、PCT公開WO2004/050588により説明されるものと同様の方法を使用して、ホスホクロリダイト出発混合物を生成した。トルエン（300kg）中の三塩化リン（25kg）の混合物中に、2,4-キシレノール（45.5kg）およびトリエチルアミン（39kg）を、約50℃で攪拌しながら添加した。

【0193】

50

20

40

50

全ての実施例において、以下の手順を使用した：(a) リン核磁気共鳴分光法(³¹P NMR)を使用して、出発混合物のリン分布を測定し、この分析を使用して、第1の反応混合物中約90%のホスホクロリダイト変換を目標として、トリエチルアミンおよびビス・アリール化合物の第1の逐次的注入量を計算した。(b) 第1の逐次的注入後、³¹P

NMRを使用して、第1の反応混合物のリン分布を測定し、この分析を使用して、第2の反応混合物中のCLS含量を、最大約3モルパーセントのリンまで制限するための(例えば、第2の反応混合物中のCLS含量を、最終反応混合物中のCLS含量に対する所定の限界値を超えさせることなく、可能な限り多くのビスアリールを添加するため)、ビスアリール化合物の第2の逐次的注入量を計算(例えば予測)した。(c) 第2の反応混合物を生成する第2の逐次的添加後、第2の反応混合物への第3の添加分、若干過剰の2,4-キシレノールの添加により、ホスホクロリダイト変換を完了させ、最終反応混合物を生成した。どの場合においても、2,4-キシレノールの代わりに水を第2の反応混合物に添加して、ホスホクロリダイト変換を完了させる選択肢は、LHP濃度最大値を超える(例えば、最終反応混合物中のLHP含量に対する所定の限界値を超える)であるため却下された。(d) 第3の添加後、³¹P NMRを使用して、最終生成混合物のリン分布を測定し、この分析を使用して、プロセスの目標が達成されたことを確認した。

【0194】

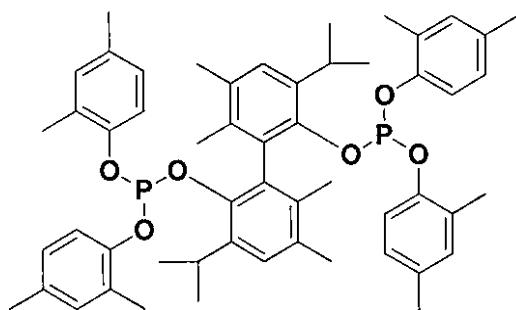
以下の例において、様々な範囲のホスホクロリダイト変換に対して特定の選択性比が使用される。これらは、様々な範囲の変換に対する特定の選択性比の例に過ぎず、他の選択性比が使用されてもよい。一例において、特定の選択性比は、実験的に決定されてもよい。

【0195】

以下の例において、形成されたDLS構造は、以下の化学構造：

【0196】

【化39】



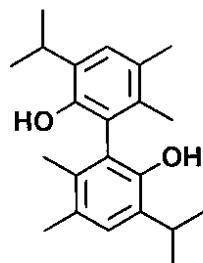
を有していた。

【0197】

以下の例において、添加されたビスアリール化合物は、以下の構造：

【0198】

【化40】



を有していた。

【0199】

10

20

30

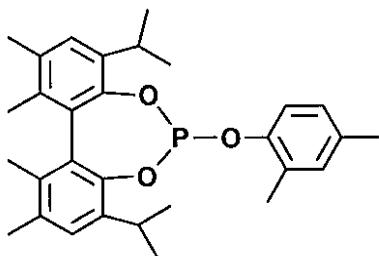
40

50

以下の例において、形成された C L S 構造は、以下の構造：

【0200】

【化41】



10

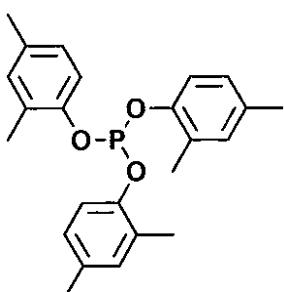
を有していた。

【0201】

以下の例において、形成された T L S 構造は、以下の構造：

【0202】

【化42】



20

を有していた。

【実施例1】

【0203】

【表2】

リン分布-出発混合物

30

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	0	0
TLS	8	5.7
CLS	0	0
ホスホロクロリダイト	87	48.7
LHP	2	
その他	3	

【0204】

第1の逐次的注入-攪拌懸濁液に、化学量論的に過剰なトリエチルアミン(20.3kg)を一度に添加し、続いて、トルエン(36wt%)に溶解したビスアリール化合物(22.3kg)を、約2時間にわたり連続的に注入した。次いで、反応混合物を³¹P-NMRにより分析した。

40

【0205】

【表3】

リン分布-第1の反応混合物

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	69	54.7
TLS	14	10.1
CLS	2	1.7
ホスホロクロリダイト	10	5.6
LHP	3	
その他	2	

10

【0206】

第2の逐次的注入-副生成物蓄積モデルを実行することにより第2の逐次的注入量を計算した。ホスホロクロリダイト変換のそれぞれの範囲に対し選択性比を使用して、ホスホロクロリダイトの変換を完了させるためにビスアリール添加が継続された場合、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントが3%を超えることが予測された。

【0207】

【表4】

様々な変換範囲における選択性比

ホスホロクロリダイト変換	モル選択性比		
	DLS	CLS	TLS
90%から 98%	6	1	1
98%から 100%	1	1	1

20

【0208】

【表5】

副生成物蓄積モデル

ホスホロクロリダイトパーセント変換	CLS(モル)	TLS(モル)
10	2.00	14.00
9	2.13	14.13
8	2.25	14.25
7	2.38	14.38
6	2.50	14.50
5	2.63	14.63
4	2.75	14.75
3	2.88	14.88
2	3.00	15.00
1	3.33	15.33
0	3.67	15.67

30

【0209】

第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの約2%の変換を目標として、攪拌懸濁液に約60分にわたりさらなる量のビスアリール化合物(2.7kg)を添加した。これに続いて、ホスホロクロリダイトの変換を完了させるために十分な注入量および若干過剰な2,4-キシレノール(0.5kg)を添加した。次いで、最終反応混合物を³¹P-NMRにより分析した。

【0210】

40

【表 6】

リン分布-最終反応混合物

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	76	60.3
TLS	16	11.5
CLS	3	2.6
ホスホロクロリダイト	0	0
LHP	2	
その他	3	

10

【実施例 2】

【0 2 1 1】

【表 7】

リン分布-出発混合物

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	0	0
TLS	9	6.5
CLS	0	0
ホスホロクロリダイト	86	48.1
LHP	1	
その他	4	

20

【0 2 1 2】

第1の逐次的注入-攪拌懸濁液に、化学量論的に過剰なトリエチルアミン(22kg)を一度に添加し、トルエン(30.5wt%)に溶解したビスアリール化合物(22.8kg)を、約2時間にわたり連続的に注入した。次いで、反応混合物を³¹P-NMRにより分析した。

【0 2 1 3】

【表 8】

リン分布-第1の反応混合物

30

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	68	53.9
TLS	15	10.5
CLS	2.4	2.1
ホスホロクロリダイト	10.3	5.6
LHP	2.3	
その他	2	

【0 2 1 4】

第2の逐次的注入-第2の反応混合物中のCLSとして存在するリンのパーセンテージは、約95%のホスホロクロリダイト変換において3%に達することが予測された。

40

【0 2 1 5】

【表 9】

様々な変換範囲における選択性比

ホスホロクロリダイト変換	モル選択性比		
	DLS	CLS	TLS
90%から 98%	6	1	1
98%から 100%	1	1	1

【0216】

10

【表 10】

副生成物蓄積モデル

ホスホロクロリダイトパーセント変換	CLS (モル)	TLS (モル)
10	2.40	14.60
9	2.53	14.73
8	2.65	14.85
7	2.78	14.98
6	2.90	15.10
5	3.03	15.23
4	3.15	15.35
3	3.28	15.48
2	3.40	15.60
1	3.73	15.93
0	4.07	16.27

20

【0217】

約 5 % のホスホロクロリダイト変換を目標として、攪拌懸濁液に約 60 分にわたりさらなる量のビスアリール化合物 (2.5 kg) を添加し、続いて少量の 2,4-キシレノール (0.9 kg) を注入した。次いで、最終反応混合物を ^{31}P NMR により分析した。

30

【0218】

【表 11】

リン分布-最終生成混合物

リン含有成分	Mol%P (近似)	Kg (近似)
DLS	75	57.1
TLS	19	14.4
CLS	3	2.6
ホスホロクロリダイト	0	0
LHP	2	
その他	1	

40

【実施例 3】

【0219】

【表12】
リン分布-出発混合物

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	0	0
TLS	11.4	8.3
CLS	0	0
ホスホロクロリダイト	81	45.6
LHP	3.6	
その他	4	

10

【0220】

第1の逐次的注入-攪拌懸濁液に、化学量論的に過剰なトリエチルアミン(21kg)を一度に添加し、トルエン(35.4wt%)に溶解したビスアリール化合物(22.3kg)を、約2時間にわたり連続的に注入した。次いで、第1の反応混合物を³¹P-NMRにより分析した。

【0221】

【表13】
リン分布-第1の反応混合物

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	66.6	52.8
TLS	13.3	9.5
CLS	2	1.7
ホスホロクロリダイト	11.8	6.6
LHP	2.6	
その他	3.7	

20

【0222】

第2の逐次的注入-第2の反応混合物中のCLSとして存在するリンのモルパーセンテージは、約96%のホスホロクロリダイト変換において約3%に達することが予測された。

30

【0223】

【表14】

様々な変換範囲における選択性比

ホスホロクロリダイト変換	モル選択性比		
	DLS	CLS	TLS
90%から 98%	6	1	1
98%から 100%	1	1	1

【0224】

40

【表15】

副生成物蓄積モデル

ホスホロクロリダイトパーセント変換	CLS(モル)	TLS(モル)
11.8	2.00	13.30
10	2.23	13.53
9	2.35	13.65
8	2.48	13.78
7	2.60	13.90
6	2.73	14.03
5	2.85	14.15
4	2.98	14.28
3	3.10	14.40
2	3.43	14.73
1	3.77	15.07
0	4.10	15.40

10

【0225】

第2の反応混合物中約4%のホスホロクロリダイト変換を目標として、攪拌懸濁液に約60分にわたりさらなる量のビスアリール化合物(2.7kg)を添加し、続いて少量の2,4-キシレノール(1.0kg)を注入した。次いで、最終反応混合物を³¹P-NMRにより分析した。

20

【0226】

【表16】

リン分布-最終生成混合物

リン含有成分	Mol%P(近似)	Kg(近似)
DLS	71.5	56.3
TLS	20.5	14.1
CLS	3.4	2.9
ホスホロクロリダイト	0	0
LHP	2.6	
その他	2	

30

【0227】

使用されている用語および表現は、説明のために用いられており、限定を目的とせず、そのような用語および表現の使用において、示され説明される特徴またはその一部のいかなる均等物をも除外する意図はなく、請求される本発明の範囲内で様々な修正が可能であることが認識される。したがって、本発明は好ましい実施形態および任意選択の特徴により具体的に開示されているが、本明細書において開示される概念の修正および変型が当業者により成されてもよく、またそのような修正および変型は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲内とみなされることが理解されるべきである。

40

【0228】

追加の実施形態

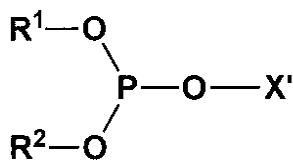
本発明は、以下の例示的実施形態を提供し、その付番は、重要性のレベルを指定するものと解釈されるべきではない。

【0229】

以下の化学構造

【0230】

【化43】



構造I'

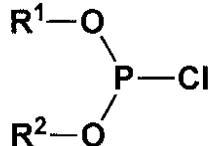
を有するリン含有リガンド構造を生成するための方法であって、

以下の構造

【0231】

10

【化44】



構造II

のホスホロクロリダイトを、化学構造 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ を有する化合物および第三級有機アミンと接觸させ、リガンド構造を含む最終反応混合物を提供するステップを含み；

接觸させるステップは、

20

最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

第1の逐次的添加において $\text{X}-\text{O}\text{H}$ をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップと；

少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

少なくとも1種の副生成物として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ 、水、および化学構造 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ または $\text{R}^2-\text{O}\text{H}$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

30

第1の反応混合物に、 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ 、水、または化学構造 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ もしくは $\text{R}^2-\text{O}\text{H}$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ 、水、および化学構造 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ または $\text{R}^2-\text{O}\text{H}$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

40

第2の反応混合物に、 $\text{X}-\text{O}\text{H}$ 、水、および化学構造 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ または $\text{R}^2-\text{O}\text{H}$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップと；

を含む、第3の添加ステップを実行するステップとを含み；

あるいは、

最終反応混合物は、第2の反応混合物であり；

構造I'およびIIにおいて、 R^1 および R^2 は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり； R^1 および R^2 は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず； X および X' のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール

50

オキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、ホスフィチルビスアリール、ホスフィチルビスヘテロアリール、ヒドロキシビスアリール、ヒドロキシビスヘテロアリール、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択される方法を提供する。

【0232】

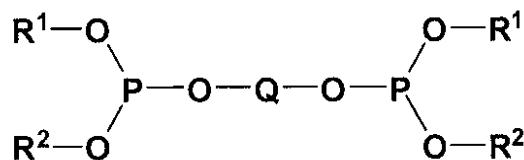
実施形態2は、第3の添加ステップが実行され、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される、第3の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップとをさらに含む実施形態1の方法を提供する。

【0233】

実施形態3は、構造I'のリガンド構造が、構造I

【0234】

【化45】

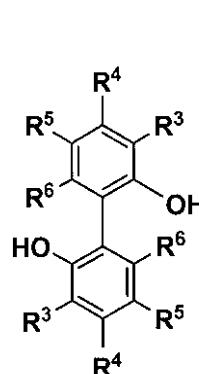


構造I

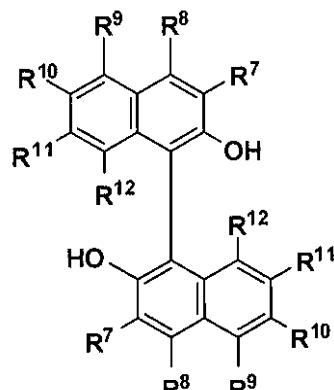
の化学構造を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)であり、X-OHが、構造II、構造IV、および構造V

【0235】

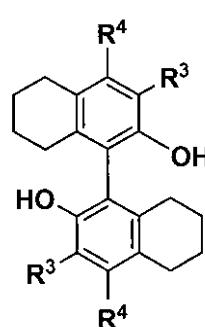
【化46】



構造III



構造IV



構造V;

からなる群から選択されるビスアリール化合物であり；

構造I～Vにおいて、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され；O-Q-Oは、二価種のビスアリール化合物である、実施形態1～2の任意の1つの方法を提供

10

20

30

40

50

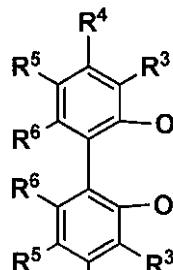
する。

【0236】

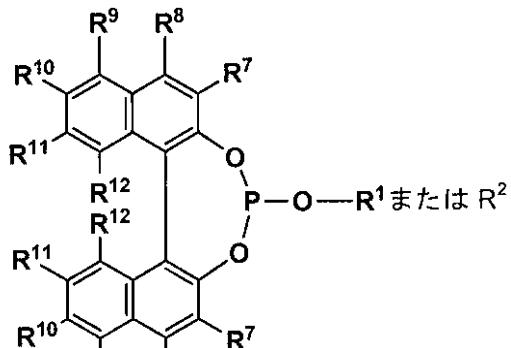
実施形態4は、少なくとも1種の副生成物が、以下の構造VI、VII、またはVIII

【0237】

【化47】

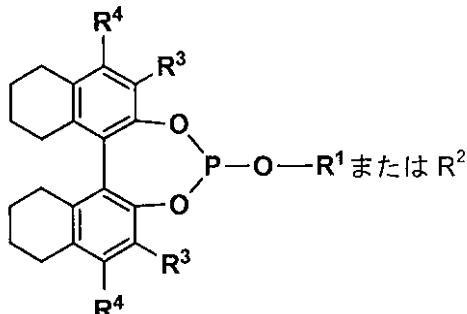


構造 VI



構造 VII

10



構造 VIII

20

として示される化学構造を有するC-ファイトリガンド構造(CLS)を含み、

構造V I ~ V I I Iにおいて、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され；

最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む、実施形態1~3の任意の1つの方法を提供する。

【0238】

実施形態5は、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージが、約65%以上であり、CLSとして存在するリンのパーセンテージが、約5%未満である、実施形態4の方法を提供する。

【0239】

実施形態6は、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージが、約70%以上であり、CLSとして存在するリンのパーセンテージが、約3.5%未満である、実施形態4~5の任意の1つの方法を提供する。

【0240】

実施形態7は、少なくとも1種の副生成物が、以下の構造IX

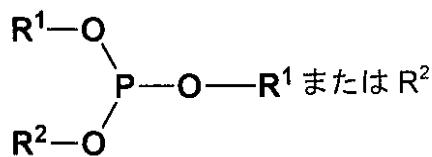
30

40

50

【0241】

【化48】



構造 IX;

として示される化学構造を有する T - ファイトリガンド構造 (T L S) を含み；
 構造 IXにおいて、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；
 最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む、実施形態 1 ~ 6 の任意の 1 つの方法を提供する。

【0242】

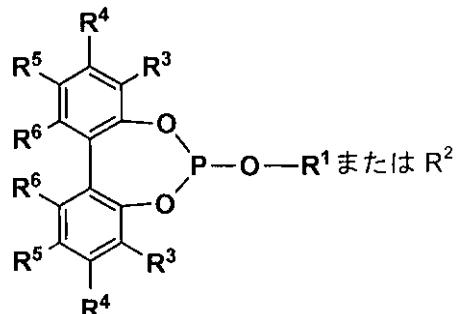
実施形態 8 は、少なくとも 1 種の副生成物が、以下の構造 VI、VII、または VIII

【0243】

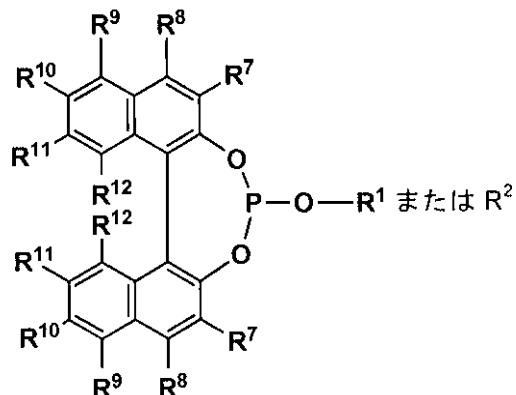
【化49】

10

20

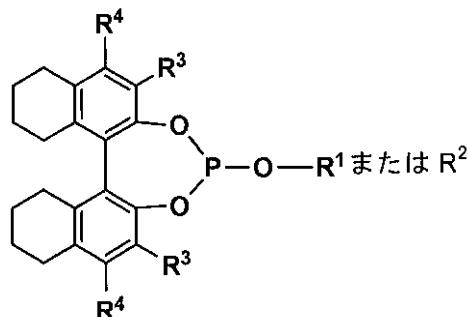


構造 VI



構造 VII

30



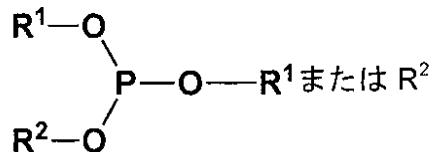
構造 VIII;

40

として示される化学構造を有する C - ファイトリガンド構造 (C L S) を含み；
 少なくとも 1 種の副生成物が、以下の構造 IX

【0244】

【化 5 0】



構造 IX;

として示される化学構造を有する T - ファイトリガンド構造 (T L S) をさらに含み；構造 V I ~ V I I I および I X において、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R¹およびR²は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず；R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され；最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含み；最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む、実施形態 1 ~ 7 の任意の 1 つの方法を提供する。

10

【 0 2 4 5 】

実施形態 9 は、少なくとも 1 種の副生成物が、リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトの加水分解；リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解；あるいはリン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、リン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応を含むプロセスにより得られる生成物を含む、リガンド加水分解生成物 (L H P) を含み、最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む、実施形態 1 ~ 8 の任意の 1 つの方法を提供する。

20

【 0 2 4 6 】

実施形態 10 は、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージが、約 65 % 以上であり、L H P として存在するリンのパーセンテージが、約 5 % 未満または以下である、実施形態 9 の方法を提供する。

30

【 0 2 4 7 】

実施形態 11 は、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージが、約 70 % 以上であり、L H P として存在するリンのパーセンテージが、約 3.5 % 未満または以下である、実施形態 9 ~ 10 の任意の 1 つの方法を提供する。

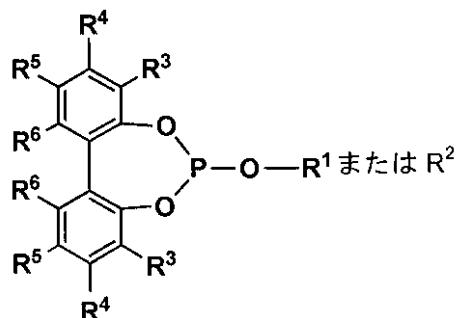
40

【 0 2 4 8 】

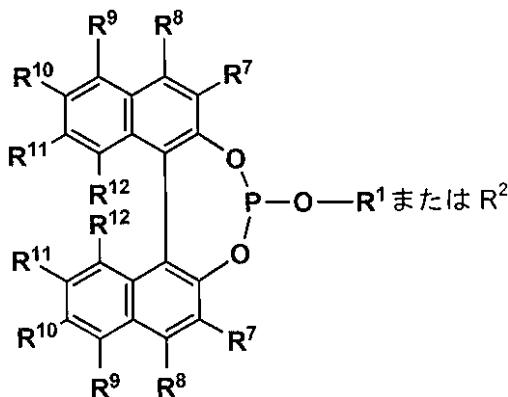
実施形態 12 は、少なくとも 1 種の副生成物が、以下の構造 V I 、 V I I 、または V I I I

【 0 2 4 9 】

【化 5 1】

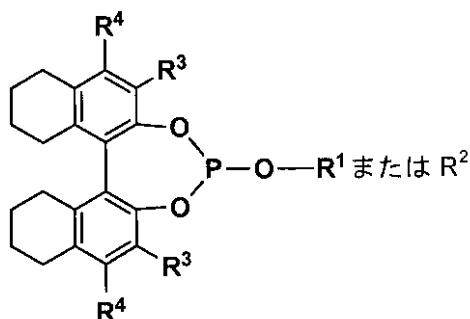


構造 VI



構造 VII

10



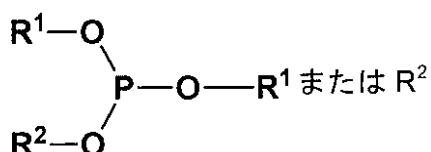
20

構造 VIII;

として示される化学構造を有する C - ファイトリガンド構造 (C L S) を含み ;
少なくとも 1 種の副生成物が、以下の構造 IX

【0 2 5 0】

【化 5 2】



30

構造 IX;

として示される化学構造を有する T - ファイトリガンド構造 (T L S) をさらに含み ;
構造 V I ~ V I I I および I X において、R¹ および R² は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり ; R¹ および R² は、互いに架橋している、または互いに架橋しておらず ; R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² のそれぞれ

40

は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルオキシ、アルコキシアルキル、アセタール、カルボアリールオキシ、カルボアルコキシ、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、オキサゾール、アミン、アミド、ニトリル、メルカプチル、およびハロゲン基からなる群から独立して選択され ;
最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に T L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含み ;
最終反応混合物中に少なくとも 1 種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中に C L S として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含み、

少なくとも 1 種の副生成物が、

リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトの加水分解 ;

リン含有リガンドまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解 ; あるいは

50

リン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、リン含有リガンドもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応を含むプロセスにより得られる生成物を含む、リガンド加水分解生成物（LHP）をさらに含み；

最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップは、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップを含む、実施形態1～11の任意の1つの方法を提供する。

【0251】

実施形態13は、接触させるステップが、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を使用して、少なくとも1種の副生成物として第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントの所定の限界値未満とするように、第1または第2の逐次的添加において添加するX-OHの量を決定するステップをさらに含む、実施形態1～12の任意の1つの方法を提供する。

10

【0252】

実施形態14は、接触させるステップが、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を使用して、少なくとも1種の副生成物として最終反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントの所定の限界値未満とするように、第3の逐次的添加において添加するX-OHの量を決定するステップをさらに含む、実施形態2～13の任意の1つの方法を提供する。

20

【0253】

実施形態15は、第2の逐次的添加において添加されるX-OHの量が、第1の逐次的添加において添加されるX-OHの量未満であり；実行される場合、第3の逐次的添加において添加されるX-OHの量が、第2の逐次的添加において添加されるX-OHの量以下である、実施形態1～14の任意の1つの方法を提供する。

【0254】

実施形態16は、第2または第3の逐次的添加において添加されるX-OHの量が、ゼロである、実施形態1の方法を提供する。

30

【0255】

実施形態17は、第2の逐次的添加において添加されるX-OHの量がゼロである場合、第2の逐次的添加分は、水または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールの少なくとも1つを含み；第3の逐次的添加において添加されるX-OHの量がゼロである場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、水または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールの少なくとも1つを含む、実施形態1～16の任意の1つの方法を提供する。

【0256】

実施形態18は、CLSとして第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の逐次的添加、または、実行される場合は第3の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、CLSとして存在する第2または最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第2または第3の添加において添加するステップを含む、実施形態4～17の任意の1つの方法を提供する。

40

【0257】

実施形態19は、CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値

50

以上である場合、第2の逐次的添加分は、水または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールを含み；CLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、水または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールを含む、実施形態18の方法を提供する。

【0258】

実施形態20は、CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、X-OHを含まず；CLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の添加分は、実行される場合、X-OHを含まない、実施形態18～19の任意の1つの方法を提供する。

【0259】

実施形態21は、TLSとして第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2または第3の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、TLSとして存在する第2または最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、X-OH、水、および化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第2または第3の添加において添加するステップを含む、実施形態7～20の任意の1つの方法を提供する。

【0260】

実施形態22は、TLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含み；TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、水を含む、実施形態21の方法を提供する。

【0261】

実施形態23は、TLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、X-OHも化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールも含まず；TLSとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、X-OHも化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールも含まない、実施形態21～22の任意の1つの方法を提供する。

【0262】

実施形態24は、LHPとして第1または第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2または第3の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップは、LHPとして存在する第2または最終反応混合物中のリンのモルパーセントを、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下とするのに十分な量の、X-OH、水、および化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物を、第2または第3の添加において添加するステップを含む、実施形態9～23の任意の1つの方法を提供する。

【0263】

実施形態25は、LHPとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが

10

20

30

40

50

、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、X-OHまたは化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールを含み；LHPとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、X-OHまたは化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールを含む、実施形態24の方法を提供する。

【0264】

実施形態26は、LHPとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含まず；LHPとして第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、水を含まない、実施形態24～25の任意の1つの方法を提供する。

10

【0265】

実施形態27は、第1の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含み；第2の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、水を含む、実施形態8～26の任意の1つの方法を提供する。

20

【0266】

実施形態28は、第1の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、X-OHも化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まず；第2の反応混合物中、CLSおよびTLSとして存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第3の逐次的添加分は、実行される場合、X-OHも化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まない、実施形態8～27の任意の1つの方法を提供する。

30

【0267】

実施形態29は、接触させるステップが、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップと；第1の逐次的添加分の添加後に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップと；第2の逐次的添加分の添加前に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第2の逐次的添加において添加するX-OHの量を決定するステップとをさらに含む、実施形態1～28の任意の1つの方法を提供する。

40

【0268】

実施形態30は、接触させるステップが、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップと；第1の逐次的添加分の添加後に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップと；第2の逐次的添加分の添加前に、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との

50

比較を使用して、第2の逐次的添加において添加するX-OHの量を決定するステップとをさらに含む、実施形態8～29の任意の1つの方法を提供する。

【0269】

実施形態31は、第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次的添加において添加するX-OHの量は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上とするのに十分である、実施形態30の方法を提供する。

10

【0270】

実施形態32は、第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次的添加分は、水も化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まない、実施形態30～31の任意の1つの方法を提供する。

20

【0271】

実施形態33は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が約100%未満である場合、第3の逐次的添加分を第2の反応混合物に添加するステップをさらに含み、第3の逐次的添加分は、第3の逐次的添加後に、最終反応混合物中のホスホロクロリダイト変換が約100%であるように、十分な量の水または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールを含む、実施形態1または29の任意の1つの方法を提供する。

20

【0272】

実施形態34は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップと、第2の反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントを決定するステップとをさらに含み、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が約100%未満である場合、および、第2の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値未満である場合、第3の逐次的添加分を第2の反応混合物に添加するステップをさらに含み、第3の逐次的添加分は、第3の逐次的添加後に、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるように、十分な量の化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含む、実施形態7～33の任意の1つの方法を提供する。

30

【0273】

実施形態35は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が約100%未満である場合、および、第2の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値未満である場合、第3の逐次的添加分を第2の反応混合物に添加するステップをさらに含み、第3の逐次的添加分は、第3の逐次的添加後に、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるように、十分な量の水を含む、実施形態9～34の任意の1つの方法を提供する。

40

【0274】

実施形態36は、第3の逐次的添加後に、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージが、約65%以上であり、LHPとして存在するリンのパーセンテージが、約5%未満である、実施形態35の方法を提供する。

【0275】

50

実施形態 37 は、第 3 の逐次的添加後に、最終反応混合物中、リン含有リガンド構造として存在するリンのパーセンテージが、約 70 % 以上であり、LHP として存在するリンのパーセンテージが、約 3.5 % 未満である、実施形態 35 ~ 36 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0276 】

実施形態 38 は、接触させるステップが、
第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップと；

第 1 の逐次的添加分の添加前に、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を使用して、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上であるように、第 1 の逐次的添加において添加する X-OH の量を決定するステップと
をさらに含む、実施形態 1 ~ 37 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0277 】

実施形態 39 は、接触させるステップが、
最終反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

第 1 の逐次的添加分の添加後に、第 1 の反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

第 2 の逐次的添加分の添加前に、第 1 の反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 2 の逐次的添加の組成を決定するステップとをさらに含む、実施形態 9 ~ 38 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0278 】

実施例 40 は、接触させるステップが、
最終反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

第 1 の逐次的添加分の添加後に、第 1 の反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

第 2 の逐次的添加分の添加前に、第 1 の反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に LHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第 2 の逐次的添加の組成を決定するステップとをさらに含む、実施形態 12 ~ 39 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0279 】

実施例 41 は、第 1 の反応混合物中、CLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、TLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、LHP として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次的添加分は、化学構造 R¹-OH または R²-OH を有するアルコールを含む、実施形態 40 の方法を提供する。

【 0280 】

実施形態 42 は、第 1 の反応混合物中、CLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、TLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、LHP として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次的添加分は、X-OH も水も含まない、実施形

10

20

30

40

50

態 4 0 ~ 4 1 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 2 8 1 】

実施形態 4 3 は、接触させるステップが、

第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップと；

第 1 の逐次的添加分の添加後に、

第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップとをさらに含み；

第 1 の反応混合物中、CLS および TLS として存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLS または TLS として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次的添加分は、水を含み；

第 1 の反応混合物中、CLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、TLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第 2 の逐次的添加分は、水または化学構造 $R^1 - OH$ もしくは $R^2 - OH$ を有するアルコールを含み；

第 1 の反応混合物中、CLS として、および TLS として存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLS または TLS として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第 1 の反応生成物中のホスホロクロリダイトの変換が、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第 2 の逐次的添加分は、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上であるように、十分な量のX-OHを含む、実施形態 8 ~ 4 2 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 2 8 2 】

実施形態 4 4 は、第 1 の反応混合物中、CLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、TLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第 2 の逐次的添加分は、化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールを含む、実施形態 4 3 の方法を提供する。

【 0 2 8 3 】

実施形態 4 5 は、接触させるステップが、

第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップと；

第 1 の逐次的添加分の添加後に、

第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップと；

第 1 の反応混合物中にLHP として存在するリンのモルパーセントを決定するステップとをさらに含み；

第 1 の反応混合物中、CLS および TLS として存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLS または TLS として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次的添加分は、水を含み；

第 1 の反応混合物中、CLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第 1 の反応混合物中、TLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第 1 の反応混合物中、LHP として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第 2 の逐次的添加分は、化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコ-

10

20

30

40

50

ルを含み；

第1の反応混合物中、CLSとして、およびTLSとして存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLSまたはTLSとして存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応生成物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次の添加分は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上であるように、十分な量のX-OHを含む、実施形態12～44の任意の1つの方法を提供する。

【0284】

10

実施形態46は、接触させるステップが、

第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第2の逐次の添加分は、水または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールを含み；

第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中のLHP含量に対する所定の限界値以上でない場合、第2の添加は、水を含む、実施形態45の方法を提供する。

【0285】

20

実施形態47は、接触させるステップが、

第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、第2の逐次の添加分は、X-OHを含まず；

第1の反応混合物中、TLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、CLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中のLHP含量に対する所定の限界値以上でない場合、第2の添加は、水も化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールも含まないことを含む、実施形態45～46の任意の1つの方法を提供する。

【0286】

30

実施形態48は、第1の反応混合物が、化学量論的に過剰なホスホロクロリダイトを有する、実施形態1～47の任意の1つの方法を提供する。

【0287】

40

実施形態49は、接触させるステップが、化学量論的に過剰な第三級有機アミンの存在下で行われる、実施形態1～48の任意の1つの方法を提供する。

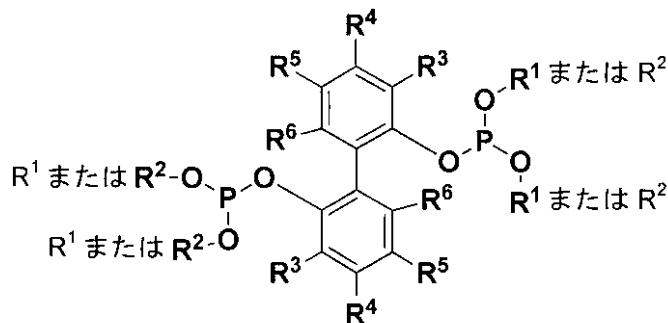
【0288】

50

実施形態 5 0 は、リン含有リガンドが、以下の化学構造：

【0289】

【化53】



10

を有し、式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態1～49の任意の1つの方法を提供する。

【0290】

実施形態51は、R² = R¹であり、R¹は、一価キシレン基である、実施形態1～50の任意の1つの方法を提供する。

【0291】

20

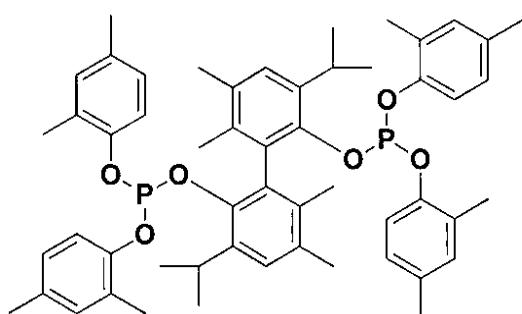
実施形態52は、R² = R¹であり、R¹は、一価2，4-キシレン基である、実施形態1～51の任意の1つの方法を提供する。

【0292】

実施形態53は、リン含有リガンドが、以下の化学構造：

【0293】

【化54】



30

を有する、実施形態1～52の任意の1つの方法を提供する。

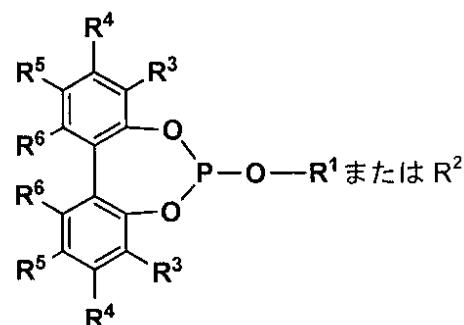
【0294】

実施形態54は、CLSが、以下の化学構造：

【0295】

【化55】

40



50

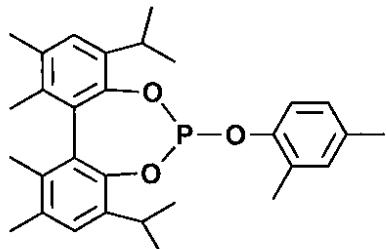
を有し、式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される、実施形態4～53の任意の1つの方法を提供する。

【0296】

実施形態55は、CLSが、以下の化学構造：

【0297】

【化56】



10

を有する、実施形態4～54の任意の1つの方法を提供する。

【0298】

実施形態56は、TLSが、化学構造P(OR¹)₃を有し、式中、R¹は、置換または非置換アリール基である、実施形態7～55の任意の1つの方法を提供する。

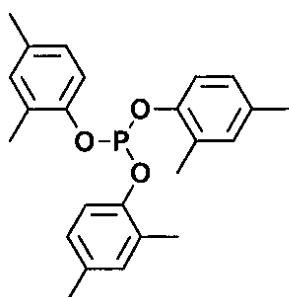
【0299】

20

実施形態57は、TLSが、以下の化学構造：

【0300】

【化57】



30

を有する、実施形態7～56の任意の1つの方法を提供する。

【0301】

実施形態58は、第三級有機アミンが、トリアルキルアミンを含む、実施形態1～57の任意の1つの方法を提供する。

【0302】

実施形態59は、第三級有機アミンが、トリエチルアミンを含む、実施形態1～58の任意の1つの方法を提供する。

【0303】

実施形態60は、最終反応混合物中にCLSとして存在するモルパーセントのリンに対する所定の限界値が、約5%以下である、実施形態4～59の任意の1つの方法を提供する。

【0304】

実施形態61は、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値が、約3%以下である、実施形態4～60の任意の1つの方法を提供する。

【0305】

実施形態62は、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第2の逐次的添加において添加するX-OHの量を決定するステップが、

40

50

所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLSへの少なくとも1つの選択性比を使用して、第2の反応混合物中、予測されたパーセント変換で、第2の反応混合物中にCLSとして存在するリンのパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのパーセントに対する所定の限界値未満であるように、ホスホロクロリダイトの最大パーセント変換を予測するステップと；

第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を、ホスホロクロリダイトの予測された最大パーセント変換に設定するステップと；

第2の逐次的添加において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値にほぼ等しくするために十分な量のX-OHを添加するステップとを含む、実施形態30、43または45の任意の1つの方法を提供する。 10

【0306】

実施形態63は、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLSへの選択性比が、約98%までの変換において、約1:6のCLS対リン含有リガンドのモル選択性比を含む、実施形態62の方法を提供する。

【0307】

実施形態64は、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLSへの選択性比が、約98%から約100%の間の変換において、約1:1のCLS対リン含有リガンドのモル選択性比を含む、実施形態62～63の任意の1つの方法を提供する。 20

【0308】

実施形態65は、最終反応混合物中にTlSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値が、約30%以下である、実施形態7～64の任意の1つの方法を提供する。

【0309】

実施形態66は、最終反応混合物中にTlSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値が、約22%以下である、実施形態7～65の任意の1つの方法を提供する。

【0310】

実施形態67は、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して、第2の逐次的添加において添加するX-OHの量を決定するステップが、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびTlSへの少なくとも1つの選択性比を使用して、第2の反応混合物中、予測されたパーセント変換で、第2の反応混合物中にTlSとして存在するリンのパーセントが、最終反応混合物中にTlSとして存在するリンのパーセントに対する所定の限界値未満であるように、ホスホロクロリダイトの最大パーセント変換を予測するステップと； 30

第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を、ホスホロクロリダイトの予測された最大パーセント変換に設定するステップと；

第2の逐次的添加において、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換に対する所定の目標値にほぼ等しくするために十分な量のX-OHを添加するステップとを含む、実施形態30、43または45の任意の1つの方法を提供する。 40

【0311】

実施形態68は、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLSへの選択性比が、約98%までの変換において、約1:6のCLS対リン含有リガンドのモル選択性比を含む、実施形態67の方法を提供する。

【0312】

実施形態69は、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLSへの選択性比が、約98%から約100%の間の変換において、約1:1のC 50

L S 対 リン含有リガンドのモル選択性比を含む、実施形態 6 7 ~ 6 8 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 1 3 】

実施形態 7 0 は、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値が、約 9 5 % から約 1 0 0 % である、実施形態 2 9 、 3 0 、 4 3 、または 4 5 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 1 4 】

実施形態 7 1 は、第 2 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値が、約 9 6 % から約 9 9 % である、実施形態 2 9 、 3 0 、 4 3 、または 4 5 の任意の 1 つの方法を提供する。

10

【 0 3 1 5 】

実施形態 7 2 は、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値が、約 8 5 % から約 9 5 % である、実施形態 3 8 ~ 7 1 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 1 6 】

実施形態 7 3 は、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値が、約 9 0 % である、実施形態 3 8 ~ 7 2 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 1 7 】

実施形態 7 4 は、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値が、約 5 % である、実施形態 3 9 、 4 0 または 4 5 の任意の 1 つの方法を提供する。

20

【 0 3 1 8 】

実施形態 7 5 は、最終反応混合物中に L H P として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値が、約 3 % である、実施形態 3 9 、 4 0 または 4 5 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 1 9 】

実施形態 7 6 は、接触させるステップが、

(i) ホスホロクロリダイトおよび第三級有機アミンの混合物に X - O H を供給するステップ；

(i i) ホスホロクロリダイトに X - O H および第三級有機アミンを別個に供給するステップ；または

30

(i i i) ホスホロクロリダイトに X - O H および第三級有機アミンを混合物として供給するステップ

からなる群から選択される少なくとも 1 つのステップにより行われる、実施形態 1 ~ 7 5 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 2 0 】

実施形態 7 7 は、反応混合物が、少なくとも 1 種の芳香族炭化水素溶媒をさらに含む、実施形態 1 ~ 7 6 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 2 1 】

実施形態 7 8 は、芳香族溶媒が、トルエンを含む、実施形態 7 7 の方法を提供する。

40

【 0 3 2 2 】

実施形態 7 9 は、ホスホロクロリダイトに、X - O H および炭化水素溶媒を含む溶液として X - O H を供給するステップをさらに含む、実施形態 7 7 ~ 7 8 の任意の 1 つの方法を提供する。

【 0 3 2 3 】

実施形態 8 0 は、実施形態 1 ~ 7 9 の任意の 1 つの方法により作製された、構造 I のリン含有リガンドを提供する。

【 0 3 2 4 】

実施形態 8 1 は、第 1 の逐次的添加分が、第 1 の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約 8 5 % から約 9 5 % であるように、十分な量の X - O H を含み；

50

第2の逐次的添加分が、第1の逐次的添加において添加されるX-OHの量よりも少ない量のX-OHを含む、実施形態1～80の任意の1つの方法を提供する。

【0325】

実施形態82は、第1の逐次的添加分が、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約85%から約90%であるように、十分な量のX-OHを含み；

第2の逐次的添加分が、第2の反応混合物中、ホスホロクロリダイト変換が約100%であるように、十分な量の化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールを含む、実施形態1～81の任意の1つの方法を提供する。

【0326】

実施形態83は、第1の逐次的添加分が、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約85%から約95%であるように、十分な量のX-OHを含み；

第2の逐次的添加後に、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約95%から約99%であり；

第3の逐次的添加分が、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるように、十分な量の水または化学構造R¹-OHもしくはR²-OHを有するアルコールを含む、実施形態1～82の任意の1つの方法を提供する。

【0327】

実施形態84は、方法が、第1の最終反応混合物である最終反応混合物を提供し、方法が、第2の最終反応混合物を提供するように繰り返され、第1の最終反応混合物中のリン含有リガンドの収率が、第2の最終反応混合物中のリン含有リガンドの収率の5%以内である、実施形態1～83の任意の1つの方法を提供する。

【0328】

実施形態85は、方法が、第1の最終反応混合物である最終反応混合物を提供し、方法が、第2の最終反応混合物を提供するように繰り返され、リン含有リガンド、TLSおよびCLSとして存在する、第1の最終反応混合物中のリンの各パーセンテージが、それぞれ、リン含有リガンド、TLSおよびCLSとして存在する、第2の最終反応混合物中のリンのパーセンテージの5%以内である、実施形態4～84の任意の1つの方法を提供する。

【0329】

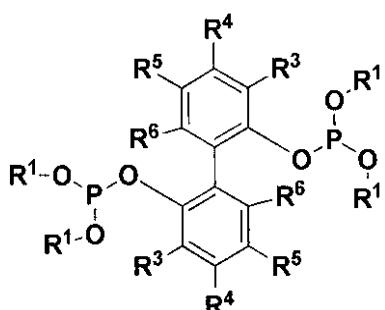
実施形態86は、方法が、第1の最終反応混合物である最終反応混合物を提供し、方法が、第2の最終反応混合物を提供するように繰り返され、CLSとして存在する、第1の最終反応混合物中のリンのパーセンテージが、CLSとして存在する、第2の最終反応混合物中のリンのパーセンテージの5%以内である、実施形態4～85の任意の1つの方法を提供する。

【0330】

実施形態87は、以下の構造

【0331】

【化58】



を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)を生成するための方法であって、以下の構造

【0332】

10

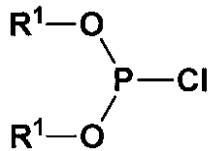
20

30

40

50

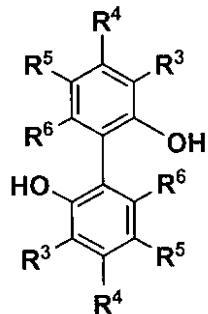
【化 5 9】



を有するホスホロクロリダイトを、以下の構造

【0333】

【化 6 0】



10

を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含み；

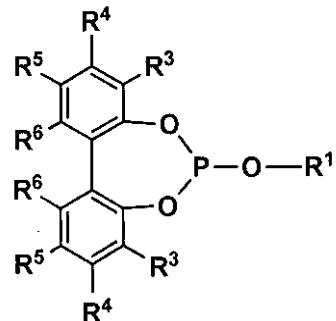
20

接触させるステップは、

最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0334】

【化 6 1】



30

を有するC - ファイトリガンド構造 (CLS) として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと、

第1の添加において添加されるホスホロクロリダイトのモルが、第1の添加において添加されるビスアリール化合物のモル数よりも大きいように、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップと；

40

CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

CLSとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、CLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLSとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であるように、ビスアリール化合物、水、および化学構造 R^1-OH を有するアルコールの少なくとも1つからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造 R^1-OH または R^2-OH を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加

50

し、第2の反応混合物を提供するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

第2の反応混合物に、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップと

を含む、第3の添加ステップを実行するステップとを含み；

あるいは、

最終反応混合物は、第2の反応混合物であり；

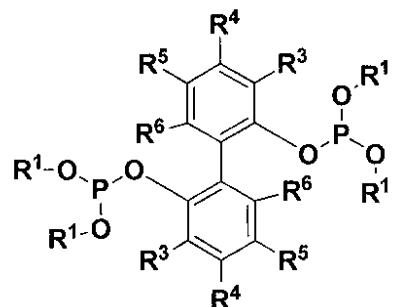
式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される方法を提供する。

【0335】

実施形態88は、以下の構造

【0336】

【化62】



10

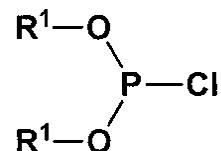
20

30

を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)を生成するための方法であって、以下の構造

【0337】

【化63】

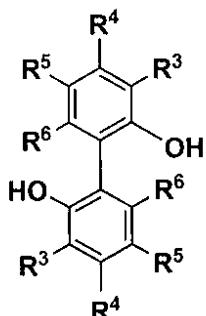


を有するホスホロクロリダイトを、以下の構造

【0338】

40

【化64】



10

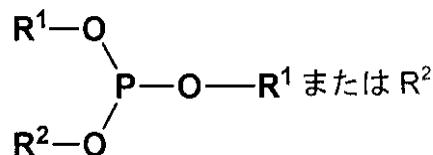
を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含み；

接触させるステップは、

最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0339】

【化65】



20

を有するT-ファイトリガンド構造 (T L S) として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと、

第1の添加において添加されるホスホロクロリダイトのモルが、第1の添加において添加されるビアリールのモル数よりも大きいように、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップと；

T L Sとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

T L Sとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、T L Sとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の反応混合物中にT L Sとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にT L Sとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であるように、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第3の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

第2の反応混合物に、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップと

を含む、第3の添加ステップを実行するステップとを含み；

あるいは、

最終反応混合物は、第2の反応混合物であり；

30

40

50

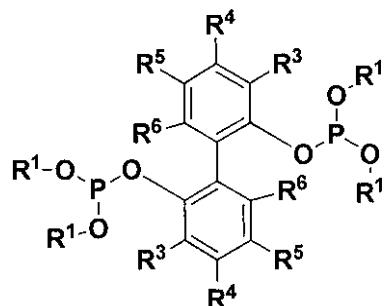
式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される方法を提供する。

【0340】

実施形態89は、以下の構造

【0341】

【化66】



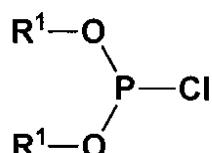
10

を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)を生成するための方法であって、以下の構造

【0342】

【化67】

20

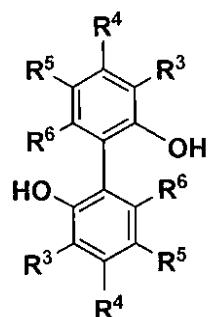


を有するホスホロクロリダイトを、以下の構造

【0343】

【化68】

30



を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含み；

接触させるステップは、

最終反応混合物中に、

DLSまたはホスホロクロリダイトの加水分解；

DLSまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解；あるいは

DLSもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、DLSもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応

を含むプロセスにより得られる生成物を含む、リガンド加水分解生成物(LHP)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

第1の添加において添加されるホスホロクロリダイトのモルが、第1の添加において添加されるビスアリールのモル数よりも大きいように、第1の逐次的添加においてビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップと；

40

50

LHPとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

LHPとして第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、LHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、第2の反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHPとして存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以下であるように、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物の、第2の逐次的添加において添加する量を決定するステップと；

第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される、第3の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップと；

第2の反応混合物に、X-OH、水、および化学構造R¹-OHまたはR²-OHを有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップと；

を含む、第3の添加ステップを実行するステップとを含み；

あるいは、

最終反応混合物は、第2の反応混合物であり；

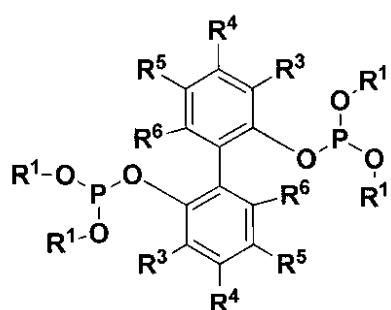
式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される方法を提供する。

【0344】

実施形態90は、以下の構造

【0345】

【化69】

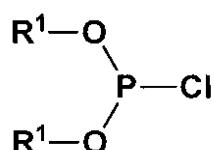


を有するジホスファイトリガンド構造(DLS)を生成するための方法であって、

以下の構造

【0346】

【化70】



を有するホスホクロリダイトを、以下の構造

10

20

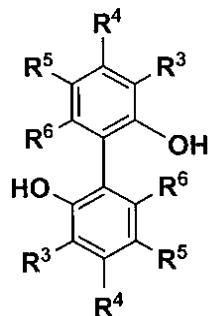
30

40

50

【0347】

【化71】



10

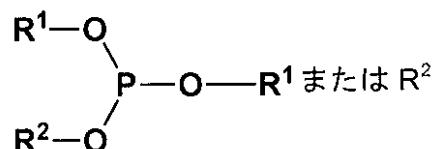
を有するビスアリール化合物および第三級有機アミンと接触させ、ジホスファイトを含む最終反応混合物を提供するステップを含み；

接触させるステップは、

最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0348】

【化72】



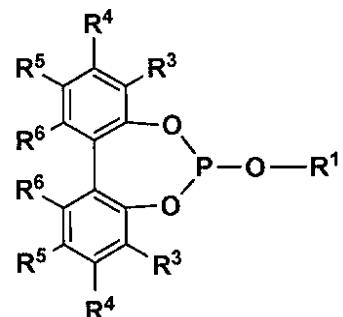
20

を有するT-ファイトリガンド構造(TLS)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

最終反応混合物中に、以下に示される化学構造

【0349】

【化73】



30

を有するC-ファイトリガンド構造(CLS)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

最終反応混合物中に、

DLSまたはホスホロクロリダイトの加水分解；

DLSまたはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解；あるいは

DLSもしくはホスホロクロリダイトの加水分解生成物の反応、または、DLSもしくはホスホロクロリダイトから得られる生成物の加水分解生成物の反応

を含むプロセスにより得られる生成物を含む、リガンド加水分解生成物(LHP)として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値を提供するステップと；

第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を提供するステップと；

第1の逐次的添加において、ビスアリール化合物をホスホロクロリダイトに添加し、第1の反応混合物を提供するステップであって、添加されるビスアリール化合物の量は、第1

40

50

の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値以上とするのに十分であるステップと；

TLS として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

CLS として第1の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を決定するステップであって；

第1の反応混合物中、CLS およびTLS として存在するリンのモルパーセントの両方が、最終反応混合物中にCLS またはTLS として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、水を含み；

第1の反応混合物中、CLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、および、第1の反応混合物中、TLS として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にTLS として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上でない場合、および、第1の反応混合物中、LHP として存在するリンのモルパーセントが、最終反応混合物中にLHP として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値以上である場合、第2の逐次的添加分は、化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールを含み；

第1の反応混合物中、CLS として、およびTLS として存在するリンのモルパーセントがいずれも、最終反応混合物中にCLS またはTLS として存在するリンのモルパーセントに対するそれぞれの所定の限界値以上でない場合、ならびに、第1の反応生成物中のホスホロクロリダイトの変換が、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値未満である場合、第2の逐次的添加分は、ビスアリール化合物を含み、第2の逐次的添加において添加するビスアリール化合物の量は、第2の逐次的添加において添加するビスアリール化合物の量を決定するために、第1の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換の、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値との比較を使用して決定され、

第1の反応混合物中のTLS およびCLS の決定されたモルパーセントと組み合わせて、所与の変換範囲におけるホスホロクロリダイトのリン含有リガンドおよびCLS への少なくとも1つの選択性比を使用して、第2の反応混合物における予測されたパーセント変換で、第2の反応混合物中にCLS として存在するリンのパーセントが、最終反応混合物中にCLS として存在するリンのパーセントに対する所定の限界値未満であるように、ホスホロクロリダイトの最大パーセント変換を予測するステップと、

第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値を、ホスホロクロリダイトの予測された最大パーセント変換に設定するステップとを含むステップと；

第1の反応混合物に、ビスアリール化合物、水、および化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールからなる群から選択される化合物を含む第2の逐次的添加分を添加し、第2の反応混合物を提供するステップであって、ビスアリール化合物が第2の逐次的添加において添加される場合、第2の逐次的添加におけるビスアリール化合物の量は、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトのパーセント変換を、第2の反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換に対する所定の目標値にほぼ等しくするために十分であるステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントを決定するステップと；

任意選択で、少なくとも1種の副生成物として第2の反応混合物中に存在するリンのモルパーセントの、最終反応混合物中に少なくとも1種の副生成物として存在するリンのモルパーセントに対する所定の限界値との比較を使用して、水および化学構造 $R^1 - OH$ または $R^2 - OH$ を有するアルコールからなる群から選択される、第3の逐次的添加において添加する化合物の量を決定するステップと；

10

20

30

40

50

第2の反応混合物に第3の逐次的添加分を添加し、最終反応混合物を提供するステップであって、第3の添加において添加される1種または複数種の化合物の量は、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるような量であるステップとを含む、第3の添加ステップを実行するステップとを含み；

あるいは、

最終反応混合物は、第2の反応混合物であり、第2の添加において添加される1種または複数種の化合物の量は、最終反応混合物中のホスホロクロリダイトの変換が約100%であるような量であり；

式中、R¹およびR²は、同じまたは異なる、置換または非置換一価アリール基であり；R³、R⁴、R⁵、R⁶のそれぞれは、水素およびC₁～₁₀アルキルからなる群から独立して選択される方法を提供する。

【0350】

実施形態91は、列挙される全ての要素または選択肢が使用または選択に利用可能であるように任意選択で構成される、実施形態1～90の任意の1つまたは任意の組合せの装置または方法を提供する。

【0351】

例示的実施形態

接触の間のモル比

いくつかの実施形態において、ホスホロクロリダイトの最適な変換と共に、CLSおよびTLS形成を最適に最小限化すると同時に、DLSの形成の最適な選択性を提供するよう、ある特定のモル比を制御することができる。反応手順の最適化をもたらし得るモル比を制御する様々な方法と共に、制御され得る様々なモル比が存在する。このセクションに記載のモル比は、最適化の単なる例であり、いくつかの例において、これらのモル比の制御のみを使用して方法を最適化することができ；また、このセクション以外でも他の最適化方法（例えば、少なくともいくつかのモル比の分析を含み得る）が提供され、これらは、様々な実施形態において、単独で、またはこのセクションにおいて示される方法と共に使用され得る。

【0352】

モル比Aは、反応混合物に供給されるビスアリール化合物のモルに対する、反応混合物中のホスホロクロリダイトのモルの比、例えば、反応混合物に供給されるビスアリール化合物のモルで除した、反応混合物中のホスホロクロリダイトのモルとして定義される。いくつかの実施形態において、DLS形成の高い選択性は、接触させる段階中に、モル比Aが少なくとも約2であるように供給を制御することにより得ることができる。モル比Aが約2未満である場合、CLSおよびTLSの形成が増加し、これはDLSの選択性を低下させる。いくつかの実施形態において、例えば約90%から約100%の間の高いホスホロクロリダイト変換で接触させる段階中、所望のジホスファイトのより高い選択性はまた、モル比Aが約2.1から約2.7の間であるように供給を制御することにより達成することができる。ホスホロクロリダイト変換は、他の材料に変換された、反応混合物に添加されるホスホロクロリダイトの全モルのパーセントである。

【0353】

モル比Bは、反応混合物中のホスホロクロリダイトのモルに対する、反応混合物に供給される第三級有機アミンからの塩基性窒素原子のモル、例えば、反応混合物中のホスホロクロリダイトのモルで除した、反応混合物に供給される第三級有機アミンからの塩基性窒素原子のモルとして定義される。いくつかの実施形態において、DLS形成の高い選択性は、接触させる段階中に、モル比Bが少なくとも約1であるように供給を制御することにより得ることができる。いくつかの実施形態において、モル比Bが約1未満である場合、CLSおよびTLSの形成が増加し、DLS形成の選択性を低下させ得る。いくつかの実施形態において、所望のジホスファイトのより高い選択性は、モル比Bが約1.0から約1.5の間であるように供給を制御することにより達成することができる。

【0354】

10

20

30

40

50

モル比 A または B は、現在反応混合物中にあるホスホロクロリダイトの全モルを計算または別様に決定し、反応混合物に供給される第三級有機アミンからの塩基性窒素原子のモルまたは反応混合物に供給されるビスアリール化合物のモルの少なくとも 1 つを計算または別様に決定することにより制御することができる。モル比 A または B が決定されたら、次いで、ホスホロクロリダイト、第三級有機アミン、またはビスアリール化合物の少なくとも 1 つの供給速度または添加量をそれに伴って調節することができる。いくつかの実施形態において、ビスアリール化合物、第三級有機アミン、芳香族炭化水素溶媒、炭化水素溶媒、またはそれらの成分の組合せと共に反応混合物に進入する顕著な水の非存在下（例えば約 300 重量 ppm 未満の H_2O ）で、これらの量がより容易に計算または別様に決定され得る。いくつかの実施形態において、モル比 A および B を決定するステップは、例えば、 ^{31}P NMR、液体もしくはガスクロマトグラフィー、質量分析、またはそれらの任意の組合せにより液体反応混合物を分析するために、試料を採取するステップを含んでもよい。

10

フロントページの続き

(72)発明者 フォーサイズ, スチュワート
アメリカ合衆国 19808 デラウェア州 ウィルミントン, イエースレイ プレイス 102

(72)発明者 ターナー, ジョン, アーサー
イギリス ティーエス9 6エスエー クリーブランド, ミドルズブラ, グレート エイトン, ザ
グリーン, リーチャードソン ホール 19

(72)発明者 ウィストン, キース
イギリス ディーエル3 8 イーワイ ダラム, ダーリントン, ハートフォード ロード 12

(72)発明者 ヴォス, トーマス, イー.
アメリカ合衆国 77707-6401 テキサス州 ボーモント, パルメント デューンズ サ
ークル 8085

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 國際公開第2010/123747 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/145

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)