(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0029962
(43) 공개일자 2025년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/409 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7003649
(22) 출원일자(국제) 2023년07월07일
심사청구일자 2025년02월05일
(85) 번역문제출일자 2025년02월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/027133
(87) 국제공개번호 WO 2024/015263
국제공개일자 2024년01월18일
(30) 우선권주장
63/389,718 2022년07월15일 미국(US)

(71) 출원인
엔테그리스, 아이엔씨.
미국 매사추세츠 (우편번호 01821) 빌러리카 콩코드 로드 129
(72) 발명자
호턴 아드리안
미국 01821 매사추세츠주 빌러리카 콩코드 로드 129
라네만 스코트 에이
미국 01821 매사추세츠주 빌러리카 콩코드 로드 129
(74) 대리인
양영준, 지형근

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **포스포네이트 에스테르를 제조하는 방법**

(57) 요 약

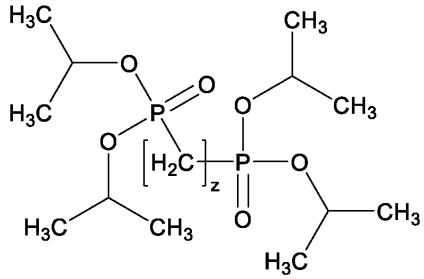
특정 비스포스포네이트 화합물 및 그의 에스테르 유도체의 제조 방법이 제공된다. 이 방법에서 특정 비스포스포네이트 화합물, 예컨대 메드론산은 상응하는 이소프로필 에스테르와 (i) 트리메틸실릴브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드, 또는 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물의 반응에 이어 물을 포함하는 액체로의 처리를 통해 제조된다. 본 방법은 놀랍게도, 출발 물질 비스포스포네이트 에스테르 상에 비교적 벌키한 에스테르 기, 예컨대 이소프로필을 가짐에도 불구하고, 목적 화합물을 제공한다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

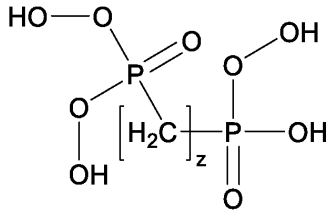
하기 화학식(A)의 화합물을



(A),

(i) 트리메틸실릴브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드, 또는 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물과 접촉시켜 혼합물을 형성하는 단계; 및

상기 혼합물을 물을 포함하는 액체로 처리하고, 그에 따라 하기 화학식(I)의 화합물을 형성하는 단계



(I)

(여기서 z는 1 내지 12의 정수임)

를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식(A)의 화합물을 트리메틸실릴 브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드와 반응시키는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식(A)의 화합물을 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물과 반응시키는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 알칼리 금속 아이오딘화물이 이용되고, 아이오딘화나트륨인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 알칼리 금속 아이오딘화물이 이용되고, 아이오딘화칼륨인 방법.

청구항 6

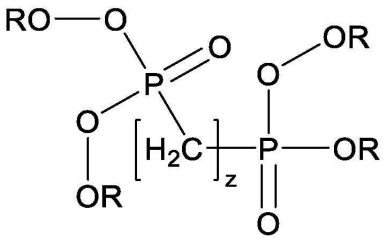
제1항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물이 약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물이 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물을, R이 1차 또는 2차 C_1-C_8 알킬 기인, 화학식 $HC(OR)_3$의 알킬화 화합물과 반응시켜 하기 화학식(II)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법:



(II).

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 R이 메틸, 에틸, n-펜틸, n-옥틸, 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 z가 1이고, R이 메틸인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 z가 1이고, R이 메틸인 방법.

청구항 12

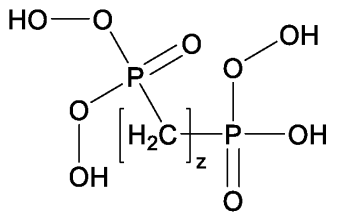
제8항에 있어서, 상기 화학식(II)의 화합물이 약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 화학식(II)의 화합물이 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 따른 방법으로 제조된, 하기 화학식(I)의 화합물.

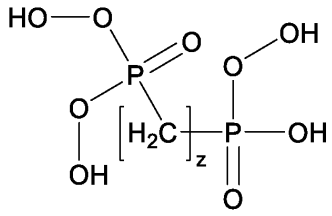


(I)

(여기서 z는 1 내지 12의 정수이다)

청구항 15

약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 하기 화학식(I)의 화합물.



(I)

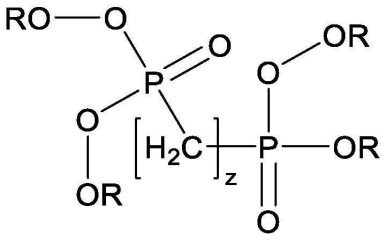
(여기서 z는 1 내지 12의 정수이다)

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 화합물이 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 화합물.

청구항 17

약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 하기 화학식(II)의 화합물.



(II)

(여기서 R은 C_1-C_8 1차 또는 2차 알킬 기이다)

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 화합물이 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 일반적으로 합성 유기 화학 분야에 속한다. 특히, 이는 추가로 그의 상응하는 에스테르로 유도체화될 수 있는, 메드론산을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 메드론산(CAS 번호 1984-15-2)은 핵 의학 절차에서 방사성 테크네튬과의 착물로 사용되어 온, 유용한 디포스포네이트 화합물이다. 공지된 방법은 일반적으로 낮은 수율의 문제가 있고, 공기 및 수분 민감성 시약의 사용을 수반한다.

발명의 내용

[0003] 요약하면, 본 개시내용은 특정 비스포스포네이트 화합물 및 그의 에스테르 유도체의 제조 방법을 제공한다. 이 방법에서 특정 비스포스포네이트 화합물, 예컨대 메드론산(여기서 z는 1 이하임)은 상응하는 이소프로필 에스테르와 (i) 트리메틸실릴브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드, 또는 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물의 반응에 이어 물을 포함하는 액체로의 처리를 통해 제조된다. 본 방법은 놀랍게도, 출발 물질 비스포스포네이트 에스테르 상에 비교적 벌키한 에스테르 기, 예컨대 이소프로필을 가짐에도 불구하고, 목적 화합물을 제공한다.

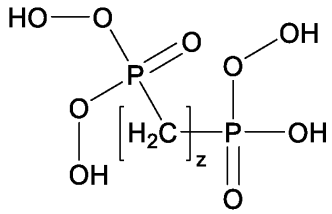
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 내용이 달리 명시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 일반적으로 내용이 달리 명시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다.

[0005] 용어 "약"은 일반적으로 언급된 값과 동등한 것으로 간주되는(예를 들어, 동일한 기능 또는 결과를 갖는) 수의 범위를 지칭한다. 다수의 경우에서, 용어 "약"은 가장 가까운 유효 숫자로 반올림된 수를 포함할 수 있다.

[0006] 끝점을 사용하여 표현된 수치 범위는 그 범위 내에 포함된 모든 수를 포함한다(예를 들어, 1 내지 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4 및 5를 포함함).

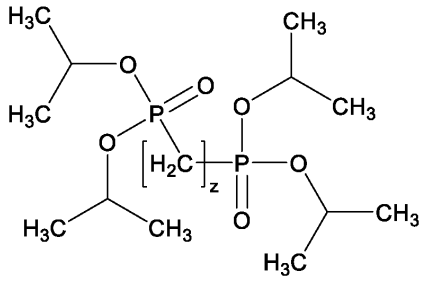
[0007] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법으로서



[0008] (I)

[0009] (여기서 z는 1 내지 12의 정수임),

[0010] 하기 화학식(A)의 화합물을



[0011] (A),

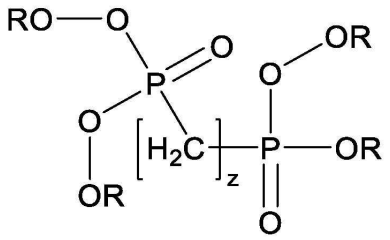
[0012] (i) 트리메틸실릴브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드, 또는 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물과 접촉시키는 단계; 이어서 물을 포함하는 액체로 처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0013] 본 방법에서, 화학식(A)의 화합물은 상업적으로 입수가능하다. 예를 들어, z가 1인 경우에, CAS 번호는 1660-95-3이고, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)로부터 입수가능하다. 예시적인 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물은 아이오딘화나트륨, 아이오딘화칼륨, 브로민화나트륨, 및 브로민화칼륨을 포함한다. 트리메틸실릴 브로마이드 또는 아이오다이드가 이용되는 경우에, 본 방법은 일반적으로 승온, 예를 들어 약 60-80 ℃에서 수행된다. 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물의 조합이 이용되는 경우에, 본 방법은 실온 내지 약 70 ℃에서 수행될 수 있다. 또한, 화학식(A)의 화합물은 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 2족 또는 10족의 아이오딘화물 또는 브로민화물(예를 들어 $MgBr_2$, NiI_2 등)과 반응할 수 있다.

[0014] 어느 경우든, 일반적으로 극성 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 디클로로에탄이 이용될 수 있다.

[0015] 상기 제2 단계에서, 트리메틸실릴 포스페이트 에스테르 중간체는 물, 예를 들어 알콜(들)을 함유하는 물을 포함하는 액체로 계내 가수분해된다. 한 실시양태에서, 트리메틸실릴 포스페이트 에스테르는 실온에서 물로 처리된다.

[0016] 추가 측면에서, 본 개시내용은 화학식(I)의 화합물을, R이 1차 또는 2차 C_1-C_8 알킬 기인, 화학식 $HC(OR)_3$의 알킬화 화합물로 추가로 처리하여 화학식(II)의 화합물을 형성하는 방법을 제공한다:



[0017] (II).

[0018] 이 측면에서, 적합한 알킬화제는 트리메틸 오르토포르메이트, 트리에틸 오르토포르메이트, 트리(n-옥틸) 오르토포르메이트 등을 포함한다.

[0019] 화학식(I)의 화합물을 생성하기 위한 기존의 방법론은, 화학식(A)의 화합물을 오염화인(PCl_5)으로 처리하여 테트라-염소화 중간체를 수득하고, 이를 다시 아민, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 알콜과 반응시키는 것을 포함한다. 이 기존의 방법에서, 포스포릴 클로라이드($POCl_3$)는 계내 생성된다. 유리하게는, 본 개시내용의 방법은 오염화인을 이용하지 않는다. 따라서, 본 방법은 화학식 $PO(OR)_3$의 오염물을 본질적으로 함유하지 않는, 한 실시양태에서의 화학식(I)의 화합물(및 화학식(II)의 화합물)과 그의 부분적으로 염소화된 대응물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 화학식(I) 및 (II)의 화합물은 약 1000 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 700 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 500 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 250 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 100 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 75 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 50 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 약 25 ppm 미만의 $PO(OR)_3$, 또는 약 10 ppm 미만의 $PO(OR)_3$을 갖는다. 이와 관련하여, $PO(OR)_3$은 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)에 의해 측정될 수 있다.

[0020] 실시예

[0021] 일반적 절차: 모든 조작은 달리 언급되지 않는 한 불활성 분위기 하에 수행하였다. NMR 분석은 공기 중에서 수행하였다. NMR 측정은 브루커(Bruker) 400 MHz 상에서 수행하였다.

[0022] 디포스폰산 합성

[0023] 실시예 1: 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(36 mL, 112 mmol)를 채웠고, 50 ℃로 가열하였다. 브로모트리메틸실란(70 mL, 530 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 75 ℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 30 ℃로 냉각시켰고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. NMR에 의한 혼합물의 분석은 테트라키스(트리메틸실릴) 메틸렌 디포스포네이트 중간체로의 완전한 전환을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.29 (t (br), 2H, $^{2}J_{PH}$ = 21Hz, CH_2), 0.27 (s (br), 36H, $SiCH_3$). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, 순수 (neat)): 30.58 (t, $^{1}J_{PC}$ = 139.7 Hz, CH_2), 1.04 (s, $SiCH_3$). $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, 순수): δ = 2.29 (br).

[0024] 물을 혼합물에 첨가하였고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 층이 분리되도록 하였고, 유기 층을 폐기하였다. 물을 이소프로판올(4x30 mL)로 트리튜레이션(trituration)하여 제거하였고, 이어서 여과하였고 추가의 이소프로판올(20 mL)로 세척하였고 진공 하에 건조시켜 백색 분말(18.3 g, 92% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 2.29 (t 2H, $^{2}J_{PH}$ = 21 Hz, CH_2). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, D_2O): δ = 26.9 ppm (t, $^{1}J_{CP}$ = 130 Hz). $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, 순수): δ = 18.1 ppm. $^{31}P\{^{1}H\}$ 분석에 의한 순도는 99.8%였다. ^{1}H 분석에 의한 순도는 98.0%였다.

[0025] 실시예 2:

[0026] 플라스크에 디클로로에탄(20 mL) 중 NaI(4.5 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 트리메틸실릴 클로라이드(TMSCl)(9.0 mL, 4.5 당량)를 첨가한다. 혼합물을 70 ℃에서 24시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 디클로로에탄(2x20 mL)으로 세척한다. 이어서, 휘발성 물질을 진공 하에 제거한다. 여기서 후처리는 물의 첨가 후 실시예 1에서와 동일한 방식으로 수행한다. 메드론산을 21% 수율로 수득하였다. 낮은 수율은 초기 여과 동안 형성된 검상의(gummy) 고체로서의, 테트라키스(트리메틸실릴) 메틸렌 디포스포네이트 중간체의 공기 민감성에 기인한다.

[0027] 실시예 3:

[0028] 플라스크에 DCE (20 mL) 중 LiI(9.4 g, 4.5 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 TMSCl(9.0 mL, 4.5 당량)을 첨가한다. 혼합물을 70 ℃에서 50시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, DCE (20 mL)로 추가로 희석하고, 질소 하에 여과하고, DCE (3x10 mL)로 세척한다. 이어서, 휘발성 물질을 60 ℃에서 진공 하에 제거한다. 여기서 후처리는 물의 첨가 후 실시예 1에서와 동일한 방식으로 수행한다. 메드론산을 89% 수율로 수득하였다.

[0029] 실시예 4:

[0030] 플라스크에 DCE (20 mL) 중 KBr(8.4 g, 4.5 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 TMSCl(9.0 mL, 4.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 70 ℃에서 50시간 동안 교반한 다음, ^{31}P NMR (D_2O)은 메드론산(-OH로 전환된 -OiPr 기를 기준으로 함)으로의 77% 전환을 나타내었다. 혼합물은 폐기하였다.

[0031] 실시예 5:

[0032] 플라스크에 MeCN (20 mL) 중 KI(11.6 g, 4.5 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 TMSCl(9.0 mL, 4.5 당량)을 첨가한다. 혼합물을 50 ℃에서 21시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, DCM (40 mL)으로 추가로 희석하고, 질소 하에 여과하고, DCM (3x10 mL)으로 세척한다. 이어서, 휘발성 물질을 60 ℃에서 진공 하에 제거한다. 여기서 후처리는 물의 첨가 후 실시예 1에서와 동일한 방식으로 수행한다. 메드론산을 77% 수율로 수득하였다.

[0033] 실시예 6:

[0034] 플라스크에 MeCN (20 mL) 중 $MgBr_2$(6.3 g, 2.2 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 TMSCl(9.0 mL, 4.5 당량)을 첨가한다. 혼합물을 70 ℃에서 24시간 동안 교반하고, 추가의 $MgBr_2$(1.1 당량) 및 TMSCl(2.25 당량)을 첨가하였다. 70 ℃에서 총 65시간 후, ^{31}P NMR (D_2O)은 착물의 혼합물이 분석에 의해 단지 6% 메드론산만을 함유하였음을 나타내었다(스파이킹에 의해 확인됨). 혼합물은 폐기하였다.

[0035] 실시예 7:

[0036] 플라스크에 MeCN (20 mL) 중 ZnI_2(11.9 g, 2.4 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 TMSCl(9.0 mL, 4.5 당량)을 첨가한다. 혼합물을 70 ℃에서 43시간 동안 교반한 다음, ^{31}P NMR (D_2O)은 메드론산(-OH로 전환된 -OiPr 기를 기준으로 함)으로의 98% 전환을 나타내었다.

[0037] 실시예 8:

[0038] 플라스크에 MeCN (20 mL) 중 CaI_2(5.5 g, 2.4 당량)의 슬러리를 채운다. 테트라이소프로필 메틸렌 디포스포네이트(5.0 mL, 15.6 mmol)를 50 ℃에서 첨가하고, 이어서 TMSCl(9.0 mL, 4.5 당량)을 첨가한다. 혼합물을 70 ℃에서 43시간 동안 교반한 다음, ^{31}P NMR (D_2O)은 착물의 혼합물이 분석에 의해 단지 8.8% 메드론산만을 함유하였음을 나타내었다(스파이킹에 의해 확인됨). 혼합물은 폐기하였다.

[0039] 실시예 9:

[0040] 테트라에틸 에틸렌 디포스포네이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 절차를 수행한다. 1,2-에틸렌디포스폰산을 53% 수율(0.65 g)로 수득하였다. ^{1}H (400 MHz, D_2O): δ = 1.84 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, D_2O): δ = 20.0 ppm (m). ^{31}P{^{1}H} NMR (162 MHz, D_2O): δ = 28.4 ppm.

[0041] 실시예 10:

[0042] 테트라에틸 도데실렌 디포스포네이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 절차를 수행한다. 1,12-도데실렌디포스폰

산을 43% 수율(0.65 g)로 수득하였다. ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4): δ = 1.33-1.73 ppm (m, 24H). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, MeOH-d_4): δ = 31.8 (d, $^{2}J_{PC}$ = 16 Hz), 30.7 (s), 30.5 (s), 30.3 (s), 28.2 ppm ($^{1}J_{PC}$ = 138 Hz), 23.9 ppm ($^{3}J_{PC}$ = 5.8 Hz). $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, MeOH-d_4): δ = 30.2 ppm.

[0043] 디포스포네이트 합성

[0044] 실시예 11

[0045] 메드론산(17.4 g, 98.8 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트(56 mL, 511 mmol)를 교반 막대 및 수냉식 증류 장치가 장착된 250 mL 플라스크에 채웠다. 혼합물을 90 ℃로 2시간 동안 가열하였고, 이어서 40 ℃로 냉각시켰다. 증류된 부산물을 버렸고, 트리메틸 오르토포르메이트의 또 다른 분취액(46 mL, 420 mmol)을 첨가하였다. 증류기를 100 ℃로 가열하고, 이어서 2.5시간에 걸쳐 점증적으로 120 ℃까지 가열하였다. 120 ℃에서 또 다른 1시간 후, 반응은 $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR에 의해 완결되었다. 증류된 부산물을 버렸고, 모든 다른 휘발성 물질을 60 ℃에서 진공 하에 제거하였다. 생성물은 110-118 ℃/540-570 mTorr에서 증류시켜 테트라메틸 메틸렌 디포스포네이트를 투명한 무색의 액체(20.4 g, 89.1% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.74 (d, 12H, $^{3}J_{PH}$ = 11 Hz, CH_3), 2.31 (t 2H, $^{2}J_{PH}$ = 21 Hz, CH_2). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.58 (m), 22.92 (t, $^{1}J_{PC}$ = 136.5 Hz, CH_2). $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.9. $^{31}P\{^{1}H\}$ 분석에 의한 순도는 99.8%였다. ^{1}H 분석에 의한 순도는 99.1%였다.

[0046] 실시예 12

[0047] 메드론산(0.50 g, 2.84 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트(10 mL, 21 당량)를 합하였고, 120 ℃로 2일 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 50° C에서 제거하여, 테트라에틸 메틸렌 디포스포네이트를 황색 오일로서 본질적으로 정량적인 수율로 수득하였다(0.82 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.18 ppm, (m, 8H, CH_2-O), 2.44 ppm (2H, t, $^{2}J_{PH}$ = 20.9 Hz), 1.34 ppm (12H, t, J = 7.0 Hz), 88% 분석. $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 62.5 ppm (m), 25.5 ppm (t, $^{1}J_{PC}$ = 136 Hz, CH_2), 16.3 (m). $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4(99.8% 분석).

[0048] 실시예 13

[0049] 메드론산(0.50 g, 2.84 mmol) 및 트리이소프로필 오르토포르메이트(13 mL, 20 당량)를 조합하였고, 120-140 ℃로 3일 동안 가열한 다음, ^{31}P NMR ($CDCl_3$)은 테트라이소프로필메틸렌 디포스포네이트로의 98% 전환을 나타내었다.

[0050] 실시예 14(예측)

[0051] 알킬화제로서 트리부틸 오르토포르메이트와 함께, 실시예 13과 유사한 절차를 사용한다. ^{31}P NMR ($CDCl_3$)에 의해 테트라부틸 메틸렌 디포스포네이트로의 98.5% 전환을 달성하였다. $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5.

[0052] 실시예 15

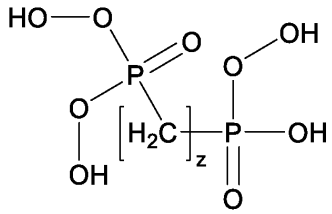
[0053] 기질로서 에틸렌 디포스폰산과 함께, 실시예 12와 유사한 절차를 사용한다. 테트라메틸에틸렌-1,2-디포스포네이트를 황색 오일로서 정량적 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.72 (m, 12H, CH_3), 1.96 (m, 4H, CH_2), 92% 분석. $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.4 ppm (m, CH_3), 18.0 ppm (m, CH_2). $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 32(95.2% 분석).

[0054] 실시예 16

[0055] 기질로서 도데실렌 디포스폰산과 함께, 실시예 12와 유사한 절차를 사용한다. 테트라메틸도데실렌-1,12-디포스포네이트를 점착성 고체로서 정량적 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 12H, CH_3), 1.96 (m, 4H, CH_2), 92% 분석. $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.5 (d, $^{2}J_{PC}$ = 6.6 Hz, CH_3), 30.5 (d, $^{2}J_{PC}$ = 17 Hz), 29.5, 29.3, 29.1, 24.6 (d, $^{1}J_{PC}$ = 140 Hz, P-CH_2), 22.2 (d, J = 5.5 Hz), $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ = 35.2(89.8% 분석).

[0056] 측면

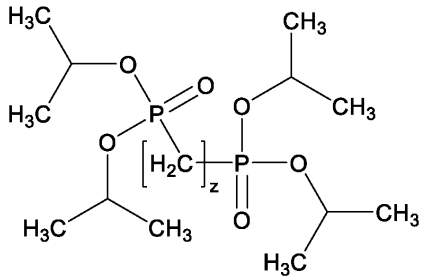
[0057] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며



[0058] (I)

[0059] (여기서 z는 1 내지 12의 정수임),

[0060] 하기 화학식(A)의 화합물을



[0061] (A),

[0062] (i) 트리메틸실릴브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드, 또는 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물과 접촉시키는 단계; 이어서 물을 포함하는 액체로 처리하는 단계를 포함한다.

[0063] 제2 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면에 있어서, 화학식(A)의 화합물을 트리메틸실릴 브로마이드 또는 트리메틸실릴 아이오다이드와 반응시키는 방법을 제공한다.

[0064] 제3 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면에 있어서, 화학식(A)의 화합물을 (ii) 트리메틸실릴 클로라이드 및 알칼리 금속 아이오딘화물 또는 브로민화물과 반응시키는 방법을 제공한다.

[0065] 제4 측면에서, 본 개시내용은 제3 측면에 있어서, 알칼리 금속 아이오딘화물이 이용되고, 아이오딘화나트륨인 방법을 제공한다.

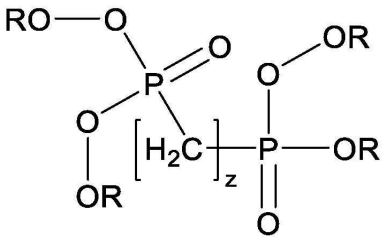
[0066] 제5 측면에서, 본 개시내용은 제3 측면에 있어서, 알칼리 금속 아이오딘화물이 이용되고, 아이오딘화칼륨인 방법을 제공한다.

[0067] 제6 측면에서, 본 개시내용은 임의의 선행하는 측면에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법을 제공한다.

[0068] 제7 측면에서, 본 개시내용은 임의의 선행하는 측면에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법을 제공한다.

[0069] 제8 측면에서, 본 개시내용은 임의의 선행하는 측면에 있어서, 화학식(I)의 화합물을, R이 1차 또는 2차 C_1-C_8

알킬 기인, 화학식 $HC(OR)_3$의 알킬화 화합물과 반응시켜 하기 화학식(II)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법을 제공한다:



[0070] (II).

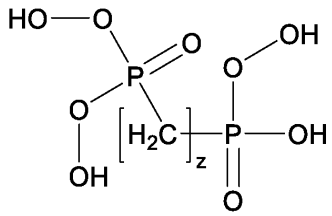
[0071] 제9 측면에서, 본 개시내용은 제8 측면에 있어서, R이 메틸, 에틸, n-펜틸, n-옥틸 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 방법을 제공한다.

[0072] 제10 측면에서, 본 개시내용은 제8 측면에 있어서, z가 1이고, R이 메틸인 방법을 제공한다.

[0073] 제11 측면에서, 본 개시내용은 제8 측면 내지 제10 측면 중 임의의 측면에 있어서, 화학식(II)의 화합물이 약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법을 제공한다.

[0074] 제12 측면에서, 본 개시내용은 제8 측면 내지 제11 측면 중 임의의 측면에 있어서, 화학식(II)의 화합물이 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 것인 방법을 제공한다.

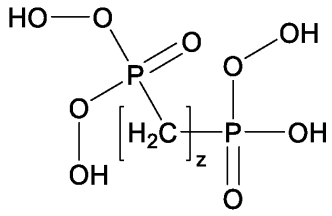
[0075] 제13 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면 내지 제7 측면 중 임의의 측면에 따른 방법으로 제조된 하기 화학식(I)의 화합물을 제공한다.



[0076] (I)

[0077] (여기서 z는 1 내지 12의 정수이다)

[0078] 제14 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식(I)의 화합물을 제공하며



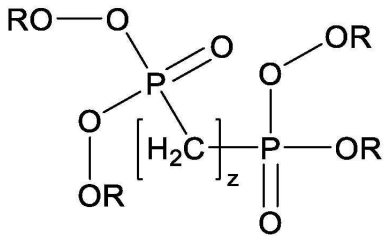
[0079] (I)

[0080] (여기서 z는 1 내지 12의 정수임), 약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유한다.

[0081] 제15 측면에서, 본 개시내용은 제14 측면에 있어서, 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 화합물을 제공한다.

[0082] 제16 측면에서, 본 개시내용은 제14 측면에 있어서, 약 10 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 화합물을 제공한다.

[0083] 제17 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식(II)의 화합물을 제공하며:



[0084] (II)

[0085] (여기서 R은 C_1-C_8 1차 또는 2차 알킬 기임), 약 1000 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유한다.

[0086] 제18 측면에서, 본 개시내용은 제17 측면에 있어서, 약 100 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 화합물을 제공한다.

[0087] 제19 측면에서, 본 개시내용은 제17 측면에 있어서, 약 10 ppm 미만의 화학식 $PO(OR)_3$의 화합물을 함유하는 화합물을 제공한다.

[0088] 본 개시내용의 여러 예시적 실시양태를 이와 같이 기재하였지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 첨부된 청구범위의 범주 내에서 또 다른 실시양태가 제조되고 사용될 수 있음을 용이하게 인지할 것이다. 본 문헌에 의해 다뤄지는 본 개시내용의 수많은 이점이 상기 설명에 제시되었다. 그러나, 본 개시내용은, 많은 측면에서, 단지 예시적인 것으로 이해될 것이다. 물론, 본 개시내용의 범주는 첨부된 청구범위가 표현되는 언어로 정의된다.