



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107266490 B

(45)授权公告日 2019.07.02

(21)申请号 201710192542.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.03.28

C07F 9/09(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 6/00(2006.01)

申请公布号 CN 107266490 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2017.10.20

US 2014296364 A1, 2014.10.02,

(30)优先权数据

JP 2015155396 A, 2015.08.27,

16163455.5 2016.03.31 EP

US 2003167968 A1, 2003.09.11,

(73)专利权人 义获嘉伟瓦登特公司

EP 2470550 A1, 2012.07.04,

地址 列支敦士登沙恩

CN 101547930 A, 2009.09.30,

(72)发明人 N·莫斯奈尔 Y·卡特尔

US 5347029 A, 1994.09.13,

C·德尔斯皮尔格

CN 105283460 A, 2016.01.27,

审查员 王建芳

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理
有限公司 11280

代理人 郭广迅 李渤

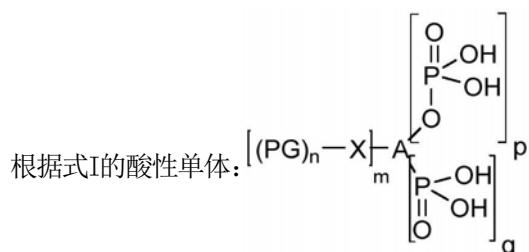
权利要求书4页 说明书20页 附图1页

(54)发明名称

或3;和q=1、2或3。所述单体特别适用作牙科材料的组分。

酸性杂化单体和基于其的牙科材料

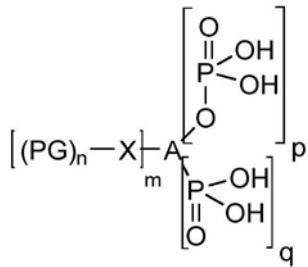
(57)摘要



式 I

其中A为直链或支链脂族C₁-C₁₈-烃基,其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-0-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR¹-中断;R¹为H或C₁-C₆烷基;X不存在或为直链或支链脂族C₁-C₁₀烃基,其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-0-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR²-中断;R²为H或C₁-C₆烷基;PG为可自由基聚合基团,优选为乙烯基、烯丙基、CH₂=CR³-CO-Y-或R⁴O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-;Y=0或NR⁵或不存在;R³为H或CH₃;R⁴为H或C₁-C₇烷基;R⁵为H或C₁-C₇烷基;n为1、2、3或4;m=1或2;p=1、2

1. 根据式I的酸性单体：



式 I

其中

A=直链或支链脂族C₁-C₁₈-烃基，其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-O-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR¹-中断，

R¹=H或C₁-C₆烷基，

X=不存在或为直链或支链脂族C₁-C₁₀烃基，其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-O-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR²-中断，

R²=H或C₁-C₆烷基，

PG=选自乙烯基、烯丙基、CH₂=CR³-CO-Y-或R⁴O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-的可自由基聚合的基团，

Y=O或NR⁵或不存在，

R³=H或CH₃，

R⁴=H或C₁-C₇烷基，

R⁵=H或C₁-C₇烷基，

n=1、2、3或4，

m=1或2，

p=1、2或3，和

q=1、2或3。

2. 权利要求1所述的酸性单体，其中式I的变量具有以下含义：

A=直链或支链C₁-C₁₀脂族基团，其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-O-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR¹-中断，

R¹=H，

X=-CH₂-或不存在，

PG=CH₂=CR³-CO-Y-，

Y=O或NR⁵，

R³=H或CH₃，

R⁵=H或C₁-C₄烷基，

n=1或2，

m=1，

p=1，和

q=1。

3. 权利要求2所述的酸性单体,其中式I的变量具有以下含义:

A=直链或支链C₃-C₁₀脂族基团,其可以被一个-O-、-S-、-CO-0-、-O-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR¹-中断,

R¹=H,

X=不存在,

PG=CH₂=CR³-CO-Y-,

Y=O或NR⁵,

R³=H或CH₃,

R⁵=H或C₁-C₃烷基,

n=1或2,

m=1,

p=1,

q=1。

4. 权利要求2或3所述的酸性单体,其中二氢磷酸酯基-O-P(OH)₂和膦酸基-P(OH)₂结合于相同碳原子。

5. 牙科材料,其包含至少一种根据权利要求1至4中任一项所述的酸性单体。

6. 权利要求5所述的牙科材料,其包含基于所述牙科材料的总重量0.1至50wt.-%的根据式I的酸性单体。

7. 权利要求6所述的牙科材料,其包含基于所述牙科材料的总重量1至20wt.-%的根据式I的酸性单体。

8. 权利要求5至7中任一项所述的牙科材料,其包含至少一种另外的可自由基聚合的单体。

9. 权利要求8所述的牙科材料,其还包含至少一种用于自由基聚合的引发剂

10. 权利要求8所述的牙科材料,其包含至少一种多官能(甲基)丙烯酸酯或单官能(甲基)丙烯酸酯和多官能(甲基)丙烯酸酯的混合物。

11. 权利要求5所述的牙科材料,其包含至少一种填充物。

12. 权利要求5所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:

a) 0.1至50wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体,

b) 0.01至10wt.-%的一种或多种引发剂,

c) 5至80wt.-%的一种或多种另外的单体,

d) 0至80wt.-%的一种或多种填充物,

e) 0至70wt.-%的一种或多种溶剂,和任选的

f) 0.01至10wt.-%的一种或多种另外的添加剂。

13. 权利要求12所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:

a) 1至35wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体。

14. 权利要求13所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:

a) 1至20wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体。

15. 权利要求12所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:

b) 0.1至3.0wt.-%的一种或多种引发剂。

16. 权利要求12所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
c) 5至60wt.-%的一种或多种另外的单体。

17. 权利要求12所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
e) 0至50wt.-%的一种或多种溶剂。

18. 权利要求17所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
e) 0至25wt.-%的一种或多种溶剂。

19. 权利要求12所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
f) 0.01至3wt.-%的一种或多种另外的添加剂。

20. 权利要求12所述的牙科材料,其用作粘结剂,在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:

- a) 0.1至50wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体,
- b) 0.01至10wt.-%的一种或多种引发剂,
- c) 10至70wt.-%的一种或多种另外的单体,
- d) 0至20wt.-%的一种或多种填充物,
- e) 5至50wt.-%的一种或多种溶剂,和任选的
- f) 0.01至3wt.-%的一种或多种另外的添加剂。

21. 权利要求20所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
a) 0.1至35wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体。

22. 权利要求21所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
a) 0.1至20wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体。

23. 权利要求20所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
b) 0.1至3.0wt.-%的一种或多种引发剂。

24. 权利要求20所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
c) 10至40wt.-%的一种或多种另外的单体。

25. 权利要求20所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
e) 5至40wt.-%的一种或多种溶剂。

26. 权利要求25所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
e) 5至30wt.-%的一种或多种溶剂。

27. 权利要求20所述的牙科材料,其中所述溶剂为水或水、乙醇和/或丙酮的混合物。

28. 权利要求12所述的牙科材料,其用作粘固剂,在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:

- a) 0.1至50wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体,
- b) 0.01至10wt.-%的一种或多种引发剂,
- c) 10至70wt.-%的一种或多种另外的单体,
- d) 30至75wt.-%的一种或多种填充物,
- e) 0至5wt.-%的一种或多种溶剂,
- f) 0.01至3wt.-%的另外的添加剂。

29. 权利要求28所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
a) 1至35wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体。

30. 权利要求29所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
a) 1至20wt.-%的一种或多种通式I的酸性单体。

31. 权利要求28所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
b) 0.1至3.0wt.-%的一种或多种引发剂。

32. 权利要求28所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
c) 10至40wt.-%的一种或多种另外的单体。

33. 权利要求28所述的牙科材料,其在每种情况下相对于所述牙科材料的总质量包含:
e) 低于1wt.-%的一种或多种溶剂。

34. 权利要求5至33中任一项所述的牙科材料在制备用于口内修复损坏的牙齿的材料中的用途。

35. 权利要求34所述的用途,其中所述用于口内修复损坏的牙齿的材料为牙科粘固剂、填充复合材料、镶面或共混材料。

36. 根据权利要求5至33中任一项所述的牙科材料在制备用于口外制备或修复牙科修复体的材料中的用途。

酸性杂化单体和基于其的牙科材料

技术领域

[0001] 本发明涉及具有一个或多个膦酸基和一个或多个二氢磷酸酯基的单体，所述单体能够进行自由基聚合。本发明还涉及这样的酸性单体在牙科材料，如粘结剂、粘固剂、复合材料和涂层材料中的用途。

背景技术

[0002] 酸性单体，例如羧酸、磺酸、膦酸和磷酸二氢酯，用于各种牙科材料，如粘结剂、自粘结型树脂粘固剂或复合体（compomer）。自蚀粘结剂（SEA）用于实现修复性复合材料和牙齿硬组织（牙本质和牙釉质）之间的强结合。SEA是包含以下的水溶液：酸性单体，交联二甲基丙烯酸酯，如双-GMA（甲基丙烯酸和双酚-A二缩水甘油醚的加成产物）或UDMA（甲基丙烯酸-2-羟乙酯（HEMA）和2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯的加成产物），单官能共聚单体（例如，HEMA），引发剂和添加剂。由于酸性单体引起牙齿硬组织的腐蚀，因此酸性单体是SEA的关键组分。

[0003] 自粘结树脂粘固剂（SARC）在不使用另外的粘结剂的情况下粘附到牙本质和牙釉质二者。由于这样的材料应用简单，所以其在牙医中已经受到欢迎。SARC包含大量交联单体（例如，双GMA或UDMA），稀释剂，如三乙二醇二甲基丙烯酸酯（TEGDMA），酸性单体，不同种类的填充物，引发剂和添加剂。在SARC中，酸性单体能够部分脱除牙齿硬组织的矿物质，以及与羟磷灰石形成强的化学粘附。另外，它们可以与填充物反应以释放氟离子。

[0004] 具有酸性基团（例如，膦酸基）的单体在自由基聚合中显示高反应性。已将该现象归因于酸性基团形成强氢键的能力。通常用于牙科材料中的酸性单体是例如，10-（甲基丙烯酰氧基）癸基二氢磷酸酯（MDP）、2-（甲基丙烯酰氧基）乙基二氢磷酸酯（MEP）、4-[4-（甲基丙烯酰氧基）乙氧羰基]邻苯二甲酸（4-MET）或2-[4-（二羟基磷酰基）-2-氧杂-丁基]丙烯酸酯（EAEP）。

[0005] EP1057468A1公开了包含可聚合二氢磷酸酯如MDP的牙科粘结剂。可聚合膦酸在牙科材料中的使用例如描述于EP1374829A1、EP1169996A1和W002/02057A1中。

[0006] SEA和SARC的性能可以通过加入显示强螯合特性的酸性单体改善。已显示β-酮膦酸（ketophosphonic）（EP2816049A1）和二膦酸（W02004/060327A1、EP2755624A1）在SEA中的使用导致牙科复合材料和牙齿硬组织之间的强结合。

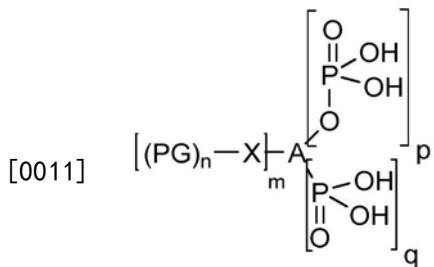
[0007] 具有脲基的膦酸（EP2823801A1）也能够显著改善牙科材料的粘附。

[0008] JP2012-006880A涉及包含具有膦酸和羧酸基团二者的杂化酸性单体的牙科粘结剂。US2010/0076157A1公开了包含羧酸基团的可聚合二氢磷酸酯的制备及其在牙科材料中的用途。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供与牙齿硬组织（牙本质和牙釉质）形成强结合的牙科材料，其显示与包含膦酸基或二氢磷酸酯基的单体相比改善的粘结性能和改善的反应性。

[0010] 该目的是通过包含至少一种根据通式I的酸性单体的牙科材料实现的，



式 I

[0012] 其中

[0013] A=直链或支链脂族C₁-C₁₈-烃基,其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-0-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR¹-中断，

[0014] R¹=H或C₁-C₆烷基，

[0015] X=不存在或为直链或支链脂族C₁-C₁₀烃基,,其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-0-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR²-中断，

[0016] R²=H或C₁-C₆烷基，

[0017] PG=可自由基聚合基团,优选乙烯基、烯丙基、CH₂=CR³-CO-Y-或R⁴O-CO-C(=CH₂)-CH₂-Y-，

[0018] Y=0或NR⁵或不存在，

[0019] R³=H、CH₃,或

[0020] R⁴=H或C₁-C₇烷基，

[0021] R⁵=H或C₁-C₇烷基，

[0022] n=1、2、3或4，

[0023] m=1或2，

[0024] p=1、2或3,和

[0025] q=1、2或3。

[0026] 该式仅扩展至与化学价理论相容的那些化合物。例如如果A是C₁原子团(radical),则m、p和q的总和最多可以为4。指示原子团被一个或多个氨基甲酸酯基、0原子、S原子等中断应理解为表示在每种情况下这些基团被插入到原子团的碳链中。这些基团因此在两侧与C原子邻接(border),并且不能是末端的。C₁原子团不能被中断。一系列杂原子和/或官能团不落入该定义。

[0027] 式I应理解为表示m、p或q个括号中的基团结合于原子团A。优选地,一个或多个可聚合基团PG和酸性基团结合于原子团A的相对端。更优选地,一方面的一个或多个可聚合基团PG和另一方面的酸性基团被至少两个,优选地至少三个,和更优选地至少6个中间原子彼此分开。中间原子包括酸性基团-O-PO(OH)₂和-PO(OH)₂所连接的原子(多个原子)。

[0028] 优选的是其中变量定义如下的式I的化合物:

[0029] A=直链或支链C₁-C₁₀脂族基团,其可以被一个或多个-O-、-S-、-CO-0-、-0-CO-NH-、-HN-CO-NH-或-CO-NR¹-中断，

[0030] R¹=H,

[0031] X=-CH₂-或不存在,

[0032] $\text{PG}=\text{CH}_2=\text{CR}^3-\text{CO}-\text{Y}-$,

[0033] $\text{Y}=0$ 或 NR^5 ,

[0034] $\text{R}^3=\text{H}$ 或 CH_3 ,

[0035] $\text{R}^5=\text{H}$ 或 C_1-C_4 烷基,

[0036] $n=1$ 或 2 ,

[0037] $m=1$,

[0038] $p=1$,

[0039] $q=1$ 。

[0040] 特别优选的是其中变量定义如下的式I的化合物:

[0041] A=直链或支链 C_3-C_{10} 脂族基团,其可以被一个 $-0-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-0-$ 、 $-0-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{HN}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}^1-$ 中断,

[0042] $\text{R}^1=\text{H}$,

[0043] X=不存在,

[0044] $\text{PG}=\text{CH}_2=\text{CR}^3-\text{CO}-\text{Y}-$,

[0045] $\text{Y}=0$ 或 NR^5 ,

[0046] $\text{R}^3=\text{H}$ 或 CH_3 ,

[0047] $\text{R}^5=\text{H}$ 或 C_1-C_3 烷基,

[0048] $n=1$ 或 2 ,

[0049] $m=1$,

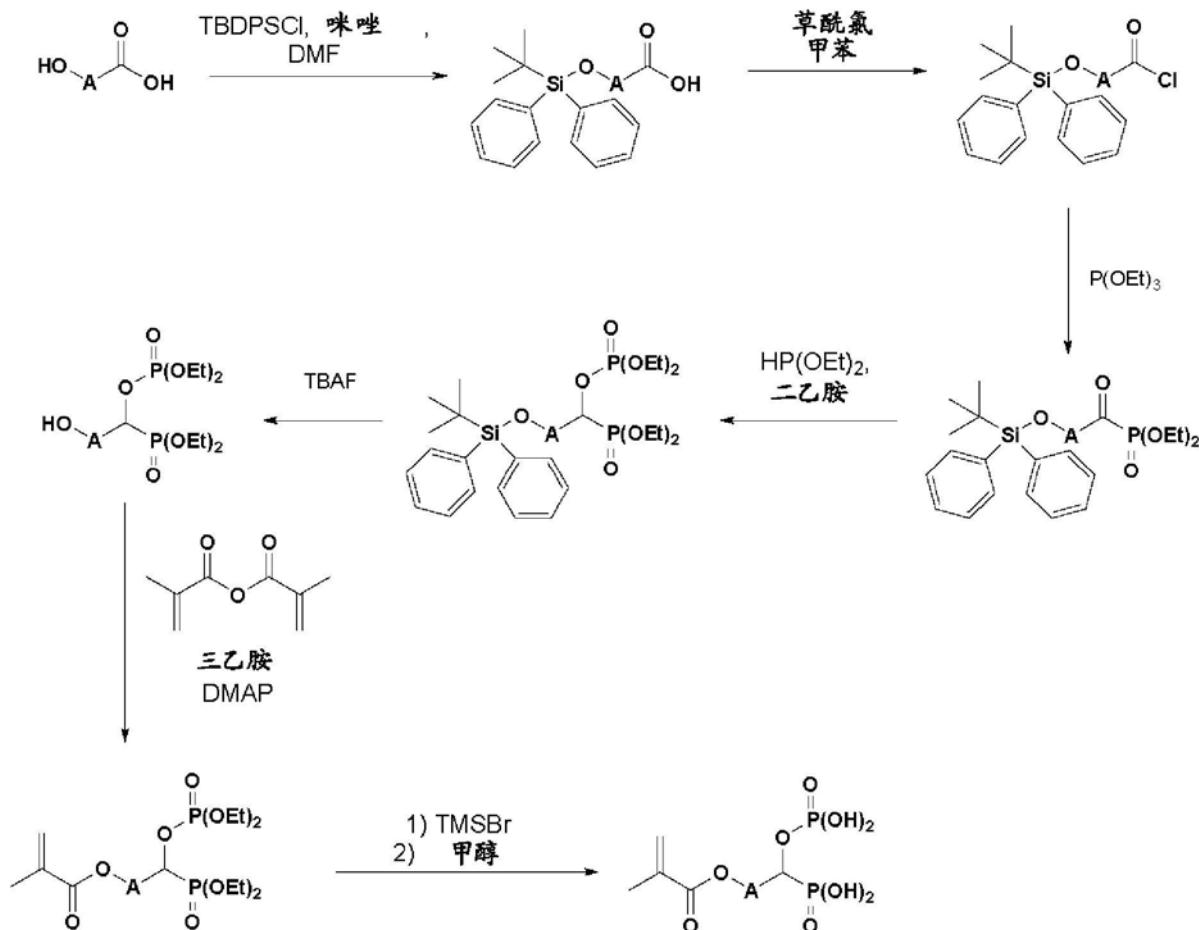
[0050] $p=1$,

[0051] $q=1$ 。

[0052] 在其中 p 为 1 且 q 为 1 的根据式I的化合物中,二氢磷酸酯基 $-0-\text{PO(OH)}_2$ 和膦酸基 $-\text{PO(OH)}_2$ 优先地结合于同一碳原子。

[0053] 可以从相应的羟基链烷酸开始,分7步制备通式I的酸性单体,其中A为 C_1-C_{18} 脂族基团,X不存在, $\text{PG}=\text{CH}_2=\text{CCH}_3-\text{CO}-0-$, $n=1$, $m=1$, $p=1$, $q=1$,并且其中二氢磷酸酯基和膦酸基位于同一碳原子上(方案1)。首先用叔丁基二苯基甲硅烷基保护醇基团。获得的羧酸和草酰氯之间的反应产生希望的酰氯。随后的与亚磷酸三乙酯的反应得到了相应的 α -酮基膦酸酯。 α -酮基膦酸酯与亚磷酸二乙酯在催化量的二乙胺的存在下的反应导致偕膦酸酯-磷酸酯化合物的形成。使用四丁基氟化铵对叔丁基二苯基甲硅烷基进行脱保护,接着用甲基丙烯酸酐酰化醇基团,得到偕-膦酸酯-磷酸酯甲基丙烯酸酯。最后,使用溴三甲基硅烷进行膦酸酯和磷酸酯基团二者的脱保护,随后进行甲醇分解。

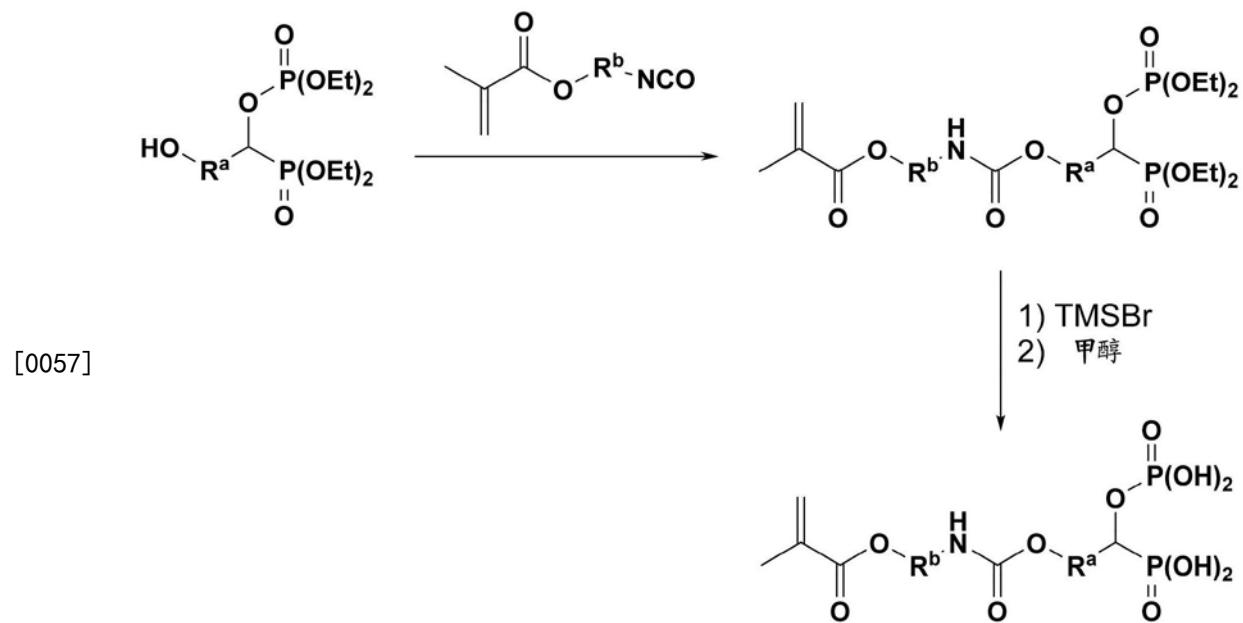
[0054]



方案 I

[0055] TBDPSCl =叔丁基二苯基甲硅烷基氯; DMAP =4-二甲基氨基吡啶, TBAF =四丁基氟化铵; TMSBr =三甲基溴硅烷

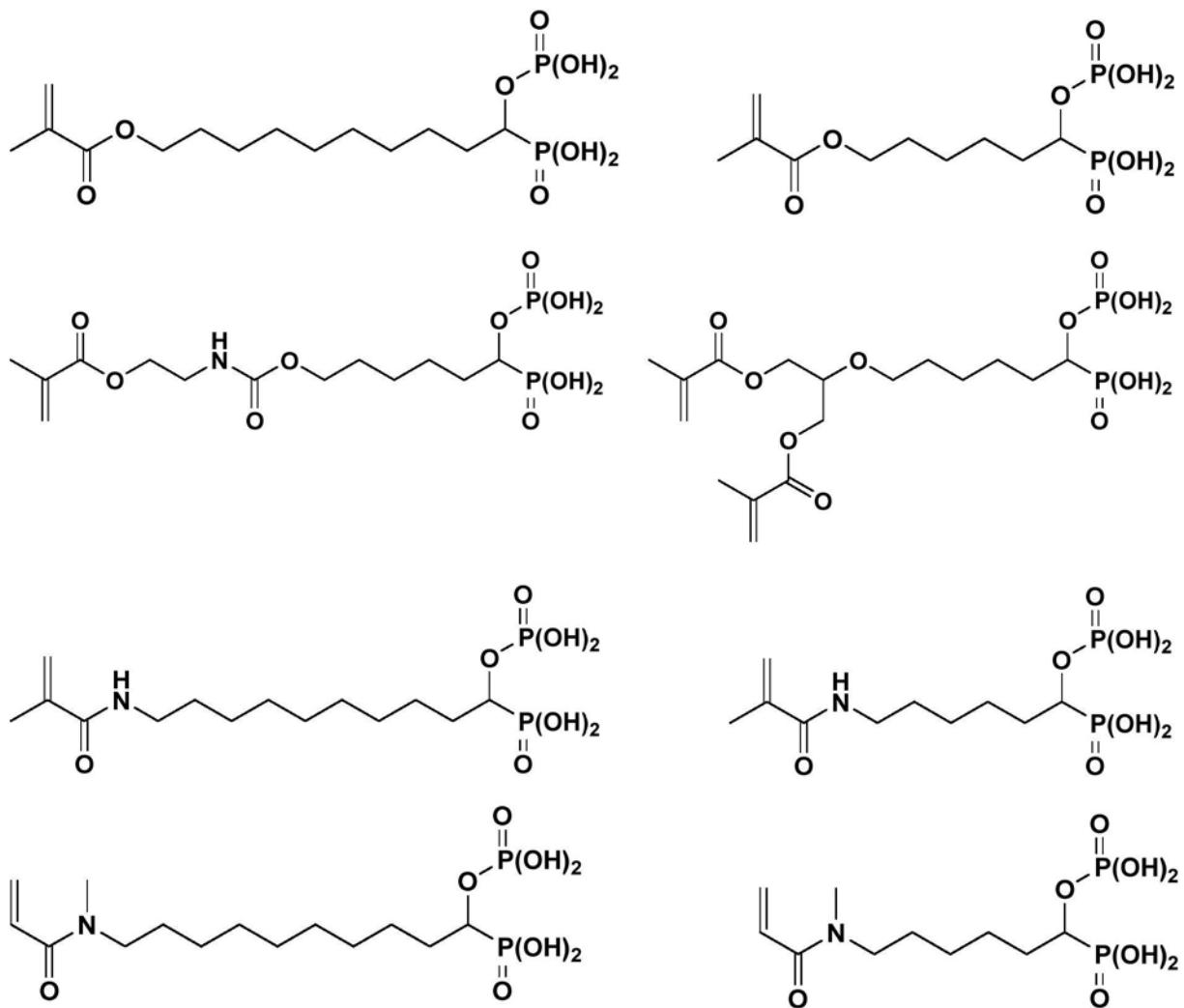
[0056] 可以从具有羟基的偕-膦酸酯-磷酸酯开始, 分2步制备通式I的酸性单体, 其中A为被氨基甲酸酯基中断的C₁-C₁₈脂族基团,X不存在, PG=CH₂=CCH₃-CO-O-, n=1, m=1, p=1, q=1并且其中二氢磷酸酯基和膦酸基二者位于同一碳原子上(方案2)。这样的醇(R^a为C₁-C₁₇亚烷基)与具有甲基丙烯酸酯基的异氰酸酯(R^b为C₁-C₁₇亚烷基链)反应, 接着对膦酸二乙酯基和磷酸二乙酯基脱保护, 产生希望的酸性杂化单体。



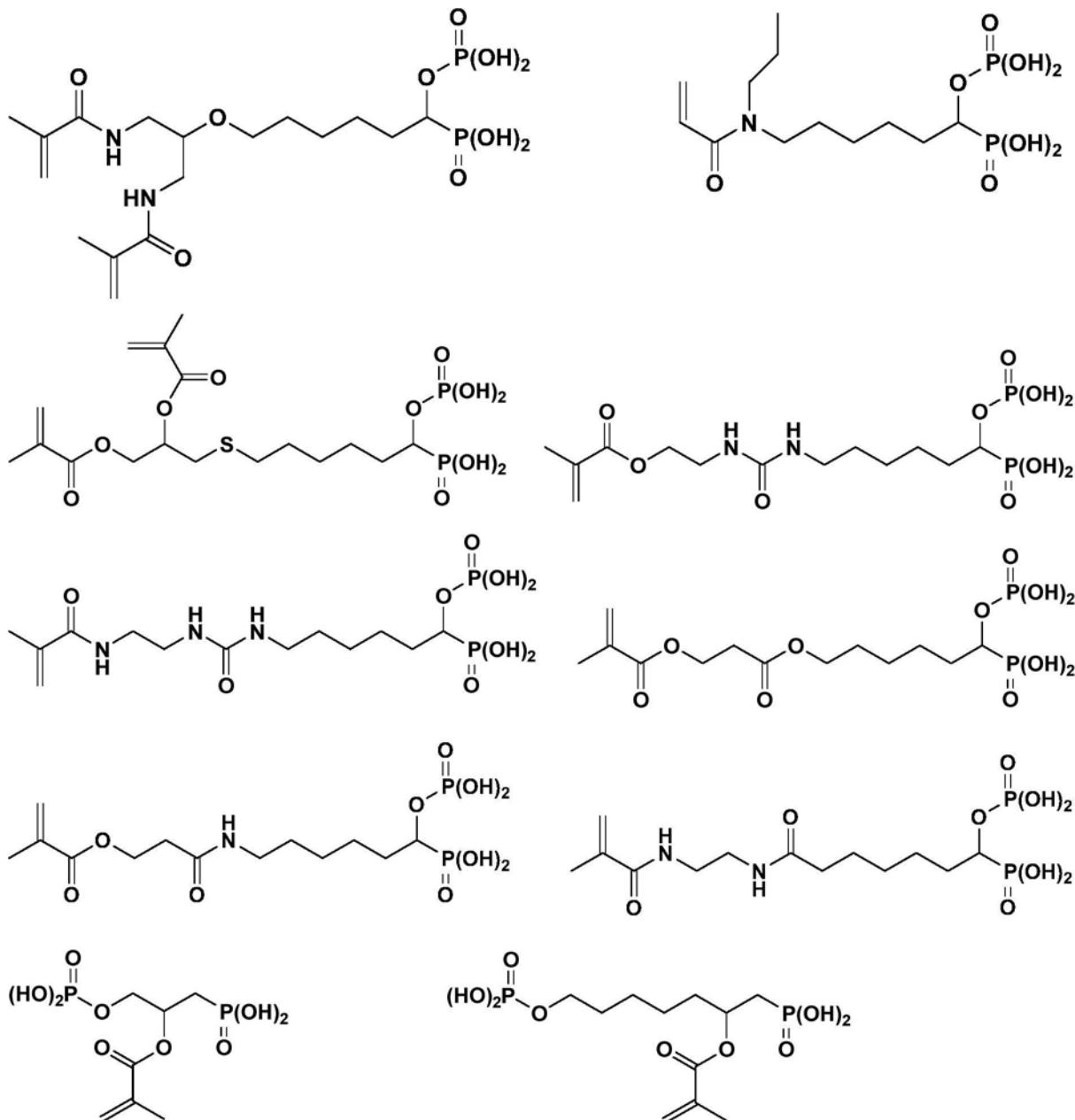
方案 2

[0058] 根据本发明的通式I的可聚合酸性单体的优选的实例为：

[0059]



[0060]



[0061] 通式I的可聚合二氢磷酸酯-膦酸杂化单体特别适用于制备牙科材料，优选地自蚀牙科材料。

[0062] 根据本发明的可聚合二氢磷酸酯-膦酸杂化单体容易溶于醇，如乙醇和异丙醇，和丙酮或其含水混合物中。发现根据式I的单体与相应的膦酸(相同的间隔基长度)相比，提供了更好的对牙本质和牙釉质的粘附。此外，它们在自由基聚合中比相应的可聚合膦酸或二氢磷酸酯更具反应性。

[0063] 根据本发明的牙科材料基于牙科材料的总重量优选地包含0.1至50wt.-%的至少一种根据式I的单体，更优选地1至20wt.-%的至少一种根据式I的单体。

[0064] 除了根据式I的酸性单体(多种酸性单体)以外，根据本发明的牙科材料优选还包含至少一种另外的单体(共聚单体)，其能够进行自由基聚合。优选的共聚单体是单官能或多官能(甲基)丙烯酸酯。包含至少一种多官能(甲基)丙烯酸酯或单官能和多官能(甲基)丙

烯酸酯的混合物作为可自由基聚合单体的材料是特别优选的。单官能(甲基)丙烯酸酯是仅具有一个可聚合基团的单体,而多官能(甲基)丙烯酸酯是具有2个或更多个(优选2至4个)可聚合基团的单体。根据非常特别优选的实施方案,根据本发明的组合物包含至少一种二甲基丙烯酸酯或单和二甲基丙烯酸酯的混合物。包含单官能和多官能(甲基)丙烯酸酯作为可自由基聚合单体的材料特别适用作牙科材料,其中甲基丙烯酸酯优先用于口内固化的材料。

[0065] 优选的(甲基)丙烯酸酯是(甲基)丙烯酸甲酯,(甲基)丙烯酸乙酯,(甲基)丙烯酸羟乙酯,(甲基)丙烯酸丁酯,(甲基)丙烯酸苄酯,(甲基)丙烯酸四氢呋喃酯或(甲基)丙烯酸异冰片酯,乙氧基或丙氧基化双酚A二(甲基)丙烯酸酯,双GMA,甲基丙烯酸和双酚A二缩水甘油醚的加成产物,UDMA(甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)和2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯的加成产物),二、三或四乙二醇二(甲基)丙烯酸酯,三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯,季戊四醇四(甲基)丙烯酸酯和甘油二(甲基)丙烯酸酯,1,4-丁二醇二(甲基)丙烯酸酯,1,10-癸二醇二(甲基)丙烯酸酯和1,12-十二烷二醇二(甲基)丙烯酸酯。

[0066] 另一组优选的共聚单体是N-单取代或N-二取代的丙烯酰胺,如N-乙基丙烯酰胺,N,N-二甲基丙烯酰胺,N-(2-羟乙基)丙烯酰胺或N-甲基-N-(2-羟乙基)丙烯酰胺,或N-单取代的甲基丙烯酰胺,如N-乙基甲基丙烯酰胺或N-(2-羟乙基)丙烯酰胺,和N-乙烯基吡咯烷酮或烯丙基醚。这些单体的特征在于对水解的高稳定性和相对低的粘度,并且因此适合例如作为稀释单体。

[0067] 同样优选的共聚单体是交联吡咯烷酮,如1,6-双(3-乙烯基-2-吡咯烷酮基)己烷,或市售的双丙烯酰胺,如亚甲基或亚乙基双丙烯酰胺,或双(甲基)丙烯酰胺,如N,N'-二乙基-1,3-双(丙烯酰胺基)丙烷,1,3-双(甲基丙烯酰胺基)丙烷,1,4-双(丙烯酰胺基)丁烷或1,4-双(丙烯酰基)哌嗪,其可以通过相应的二胺与(甲基)丙烯酰氯的反应合成。这些单体的特征还在于对水解的高稳定性。它们包含两个或更多个能够进行自由基聚合的基团,并且因此适合用作交联单体。

[0068] 还可以使用一种或多种上述单体与另外的粘结剂单体的混合物,所述的另外的粘结剂单体包含酸性基团并且可以进行自由基聚合(酸性共聚单体)。

[0069] 适合的包含酸性基团的共聚单体为可聚合羧酸,如马来酸,丙烯酸,甲基丙烯酸,2-(羟甲基)丙烯酸,4-(甲基)丙烯酰氧基乙基偏苯三酸酐,10-甲基丙烯酰氧基癸基丙二酸,N-(2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基-丙基)-N-苯基甘氨酸或4-乙烯基苯甲酸。适合的膦酸单体的实例为乙烯基膦酸,4-乙烯基苯基膦酸,4-乙烯基苄基膦酸,2-甲基丙烯酰氧基乙基膦酸,2-甲基丙烯酰胺基乙基膦酸,4-甲基丙烯酰胺基-4-甲基戊基-膦酸,2-[4-(二羟基磷酰基)-2-氧杂丁基]丙烯酸或2-[4-(二羟基磷酰基)-2-氧杂丁基]丙烯酸乙酯或2,4,6-三甲基苯酯。适合的可聚合一氢磷酸酯或二氢磷酸酯的实例为2-甲基丙烯酰氧基丙基一氢磷酸酯或二氢磷酸酯,2-甲基丙烯酰氧基乙基一氢磷酸酯或二氢磷酸酯,2-甲基丙烯酰氧基乙基苯基氢磷酸酯,二季戊四醇五甲基丙烯酰氧基磷酸酯,10-甲基丙烯酰氧基癸基二氢磷酸酯,磷酸单-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)酯,6-(甲基丙烯酰胺基)己基二氢磷酸酯和1,3-双(N-丙烯酰基-N-丙基胺基)丙-2-基二氢磷酸酯。适合的可聚合磺酸的实例为乙烯基磺酸,4-乙烯基苯磺酸或3-(甲基丙烯酰胺基)丙基磺酸。优选选择另外的包含酸基团的单体的总量,使得其不超过根据式I的单体的量。优选地,酸性共聚单体的量低于根据式I的酸性单体的

量，并且更优选地，根据本发明的牙科材料不含有酸性共聚单体。

[0070] 根据本发明的牙科材料还可以包含可聚合酸性聚合物。“可聚合酸性聚合物”是指任何种类的聚合物，其包含至少一个酸性基团和至少一个可自由基聚合基团。优选的酸性基团是羧酸基，膦酸基，磺酸基和二氢磷酸酯基。优选的可自由基聚合基团为(甲基)丙烯酸酯基，(N-烷基)丙烯酰胺基和(甲基)丙烯酰胺基。这样的聚合物可以例如通过多元羧酸与甲基丙烯酸-2-异氰基乙酯或甲基丙烯酸缩水甘油酯的反应合成。

[0071] RAFT(可逆加成-断裂链转移)试剂也可以掺入根据本发明的牙科材料中。适合的RAFT试剂的实例在以下综述中报导:Moad,G.,Rizzardo,E.,Thang,S.H.Polymer 2008,49,1079-1131。优选的链转移试剂为二硫酯、三硫代碳酸酯、烯丙基硫醚(allyl sulfide)、烯丙基砜和乙烯基砜酯。

[0072] 根据本发明的牙科材料优选地还包含用于自由基聚合的引发剂。

[0073] 对于光聚合，可以使用包含一种组分、两种组分或多种组分的引发剂。Norrish I型光引发剂是特别适合的。苯偶姻及其衍生物以及酰基或双酰基氧化膦，如2,4,6-三甲基苯甲酰基二苯基氧化膦(Lucirin® TPO,BASF)或双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)苯基氧化膦(Irgacure® 818,BASF)可以优选地用作光引发剂。单酰基三烷基、二酰基二烷基或四酰基𬭸化合物，如苯甲酰基三甲基𬭸、二苯甲酰基二乙基𬭸、双(4-甲氧基苯甲酰基)二乙基𬭸或四苯甲酰基𬭸也是优选的。

[0074] 其它优选的光引发剂是二苯甲酮及其衍生物以及 α -二酮或其衍生物，如樟脑醌、2,2-二甲氧基-2-苯基乙酰苯、1-苯基丙烷-1,2-二酮、二乙酰基或4,4'-二氯苯偶酰，以及香豆素和噻吨酮及其衍生物。这些光引发剂优选地与共引发剂组合使用。优选的共引发剂为脂族胺和芳族胺。优选的芳族胺是4-(二甲基氨基)-苯甲酸酯、N,N-二甲基氨基-对苯甲醛、4-(二甲基氨基)苯腈、N,N,3,5-四甲基苯胺或N,N-二甲基-对甲苯胺。优选的脂族胺为叔胺，如三乙醇胺和甲基丙烯酸-N,N-二甲基氨基乙酯。杂环胺如1,2,2,6,6-五甲基哌啶也是适合的。还可以使用氨基酸，如N-苯基甘氨酸。其他适合的共引发剂为硅烷，例如三(三甲基甲硅烷基)硅烷，硼烷络合物和𬭸烷。

[0075] 在多组分光引发体系中，酮/胺/𬭸盐的组合是最优选的。例如，碘𬭸盐如二苯基碘𬭸六氟磷酸盐可以与樟脑醌和胺组合使用。还可以使用各种光引发剂的混合物，例如二苯甲酰基二乙基𬭸与樟脑醌和4-二甲基氨基苯甲酸乙酯的组合。

[0076] 优先用于在室温下进行的聚合的引发剂是氧化还原引发剂组合，例如过氧化苯甲酰与N,N,3,5-四甲基苯胺、N,N-二甲基-对甲苯胺、N,N-二乙基-3,5-二叔丁基苯胺或N,N-二乙醇对甲苯胺的组合。特别优选的是包含过氧化物或氢过氧化物和还原剂的氧化还原体系，所述还原剂例如抗坏血酸、巴比妥酸盐、硫脲或亚磺酸。与用于ARGET ATRP的系统类似，卤素化合物(引发剂)/过渡金属/配体/还原剂的组合也可用于产生自由基(Jakubowski,W.,Matyjaszewski,K.Angew.Chem.2006,118,4594-4598;Kamigaito,M.,Abdo,T.,Sawamoto,M.Chem.Rev.2001,101,3689-3745)。

[0077] 根据本发明的牙科材料优先地包含光引发剂或光引发剂和氧化还原引发剂的组合，优先过氧化物。用于双重固化的特别优选的引发剂组合是樟脑醌和过氧化苯甲酰的混合物，其中这些引发剂还优先地与胺组合。

[0078] 此外，根据本发明的牙科材料优先地还包含至少一种填充物，优先有机或无机填

充颗粒,用于改善机械性能或用于调节粘度。用于调整机械性能的填充物优选地具有范围为10nm至10μm,优选为10nm至1.0μm的平均粒径,用于调节粘度的填充物优选地具有10至1,000nm,优选为10至200nm的平均粒径。这些填充物类型优选一起使用。除非另有说明,平均粒径是重均值。

[0079] 优选的无机颗粒填充物是基于氧化物的无定形球形材料,如ZrO₂和TiO₂或SiO₂、ZrO₂和/或TiO₂的混合氧化物,纳米颗粒或微细填充物,如热解二氧化硅或沉淀二氧化硅,和微型填充物(mini-filler),如石英,平均粒径范围为0.01至1μm的玻璃陶瓷或玻璃粉末,以及不透射线的填充物,如氟化镱或纳米颗粒氧化钽(V)或硫酸钡。优选的有机填充物是基于聚(甲基)丙烯酸酯的填充物,例如PMMA,或纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素,其在固化后被研磨至上述粒径。有机填充物也(in turn)可以具有所述无机填充物的填充物含量。

[0080] 为了改善填充物颗粒和交联的聚合基质之间的结合,可以用(甲基)丙烯酸酯官能化的硅烷对SiO₂基填充物进行表面改性。这样的硅烷的实例是3-(甲基)丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷。为了表面改性非硅酸盐填充物,例如,ZrO₂或TiO₂的填充物,也可以使用官能化的酸性磷酸酯,例如10-(甲基)丙烯酰氧基癸基二氢磷酸酯。

[0081] 含溶剂的牙科材料代表本发明的进一步优选的实施方案。优选的溶剂是水和极性有机溶剂,例如丙酮,异丙醇,特别是乙醇和这些溶剂的混合物。水和极性有机溶剂的混合物,特别是水和乙醇的混合物,水和丙酮的混合物,或水、乙醇和丙酮的混合物是特别优选的。

[0082] 此外,根据本发明的牙科材料可任选地包含另外的添加剂,例如稳定剂、调味物质、着色剂、杀微生物活性化合物、释放氟离子的添加剂、光学增白剂、增塑剂和/或UV吸收剂。

[0083] 特别优选的是包含以下组分的根据本发明的牙科材料:

[0084] a) 0.1至50wt.-%,优选为1至35wt.-%和最优选为1至20wt.-%的通式I的酸性单体(多种酸性单体),

[0085] b) 0.01至10wt.-%,优选为0.1至3.0wt.-%的引发剂(多种引发剂),

[0086] c) 5至80wt.-%,优选为5至60wt.-%的另外的单体(多种另外的单体),

[0087] d) 0至80wt.-%的填充物(多种填充物),

[0088] e) 0至70wt.-%,优选为0至50wt.-%和最优选为0至25wt.-%的溶剂(多种溶剂),和任选地

[0089] f) 0.01至10wt.-%,优选为0.01至3wt.-%的另外的添加剂(多种另外的添加剂)。

[0090] 填充物或多种填充物(d)的量取决于预期用途。用作粘结剂的牙科材料优选包含0至20wt.-%的填充物,用作粘固剂或填充材料(复合材料)的牙科材料优选包含30至80wt.-%的填充物。用作粘固剂或填充材料的牙科材料优选不含溶剂。

[0091] 用作粘结剂的牙科材料优选地具有以下组成:

[0092] a) 0.1至50wt.-%,优选为1至35wt.-%和最优选为1至20wt.-%的通式I的酸性单体(多种酸性单体),

[0093] b) 0.01至10wt.-%,优选为0.1至3.0wt.-%的引发剂(多种引发剂),

[0094] c) 10至70wt.-%,优选为10至40wt.-%的另外的单体(多种另外的单体),

[0095] d) 0至20wt.-%的填充物(多种填充物),

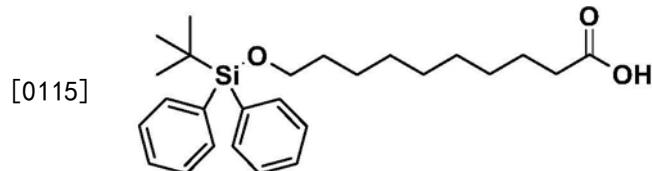
- [0096] e) 5至50wt.-%，优选为5至40wt.-%和最优选为5至30wt.-%的溶剂(多种溶剂)，优选为水或水、乙醇和/或丙酮的混合物，和任选地
- [0097] f) 0.01至3wt.-%的另外的添加剂(多种另外的添加剂)。
- [0098] 用作粘固剂的牙科材料优选地具有以下组成：
- [0099] a) 0.1至50wt.-%，优选为1至35wt.-%和最优选为1至20wt.-%的通式I的酸性单体(多种酸性单体)，
- [0100] b) 0.01至10wt.-%，优选为0.1至3.0wt.-%的引发剂(多种引发剂)，
- [0101] c) 10至70wt.-%，优选为10至40wt.-%的另外的单体(多种另外的单体)，
- [0102] d) 30至75wt.-%的填充物(多种填充物)，
- [0103] e) 0至5wt.-%，优选为低于1wt.-%的溶剂(多种溶剂)，
- [0104] f) 0.01至3wt.-%的另外的添加剂。
- [0105] 所有百分比在每种情况下涉及牙科材料的总重量。
- [0106] 此外，优选其中单个组分在每种情况下选自上述优选和特别优选的物质的那些材料。
- [0107] 根据本发明的材料特别适合作为牙科材料，特别是作为牙科粘结剂、粘固剂、填充复合材料、镶面和涂层材料。
- [0108] 牙科材料主要适于由牙医在口内应用以修复损坏的牙齿(临床材料)，即用于治疗应用，例如作为牙科粘固剂、填充复合材料和镶面或共混材料。然而，它们也可以在口外使用，例如在牙科修复体，例如假体、义齿、嵌体、高嵌体、齿冠和齿桥(技术材料)的制备或修复中。

附图说明

- [0109] 图1显示了实施例1(根据本发明)的单体、MDP或MDPA与HEMA的混合物的共聚合的聚合速率(R_p)与照射时间的关系。图1显示实施例1的单体比已知的酸性单体MDP和MDPA显著更具反应性。
- [0110] 以下实施例更详细地解释本发明。

具体实施方式

- [0111] 实施例
- [0112] 实施例1：
- [0113] 10-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-癸基膦酸7的合成
- [0114] a) 10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)癸酸1的合成

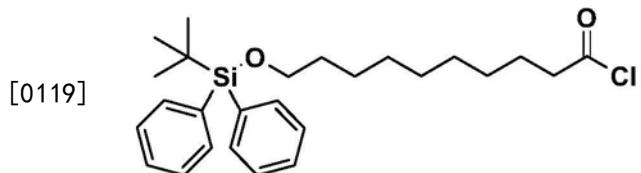


- [0116] 在氩气氛下将叔丁基氯二苯基硅烷(16.06g, 58.4mmol)添加到10-羟基癸酸(10.0g, 53.1mmol)和咪唑(8.14g, 119.5mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液。在50℃下搅拌溶液15h。将溶液倒入200mL盐水中，并用乙酸乙酯(3*200mL)萃取混合物。收集有机层

并用去离子水(2*300mL)洗涤。用硫酸钠干燥有机层,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化粗产物(洗脱剂=乙酸乙酯/己烷:2/8)。分离出17.3g希望的羧酸1,为无色油状物。产率=76%。

[0117] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.05$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.20–1.40 (m, 10H, CH_2) ; 1.50–1.69 (m, 4H, CH_2) ; 2.35 (t , $^3J_{\text{HH}} = 7.6\text{Hz}$, 2H, CH_2COOH) ; 3.65 (t , $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 7.35–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.65–7.70 (m, 4H, CH_{Ar}) 。

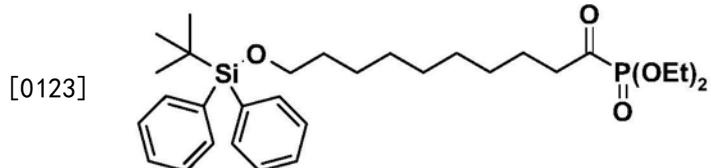
[0118] b) 10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-癸酰氯2的合成



[0120] 将草酰氯(0.48mL, 5.62mmol)滴加至羧酸1(2.0g, 4.69mmol)的无水甲苯(15mL)溶液。在室温下搅拌溶液4h。减压浓缩溶液。获得2.09g的无色油状物。产率=100%。

[0121] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.06$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.22–1.40 (m, 10H, CH_2) ; 1.56 (q t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8\text{Hz}$, 2H, CH_2) ; 1.71 (q t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{Hz}$, 2H, CH_2) ; 2.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{Hz}$, 2H, CH_2COCl) ; 3.66 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 7.35–7.46 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.65–7.71 (m, 4H, CH_{Ar})。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 19.2$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) , 25.1 (CH_2) ; 25.7 (CH_2) ; 26.9 (CH_3) ; 28.4 (CH_2) ; 29.0 (CH_2) ; 29.2 (CH_2) ; 29.3 (CH_2) ; 32.5 (CH_2) ; 41.1 (CH_2COCl) ; 64.0 (CH_2OSi) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 129.5 (C_{Ar}) ; 134.2 (C_{Ar}) ; 135.6 (C_{Ar}) ; 173.9 (COCl) 。

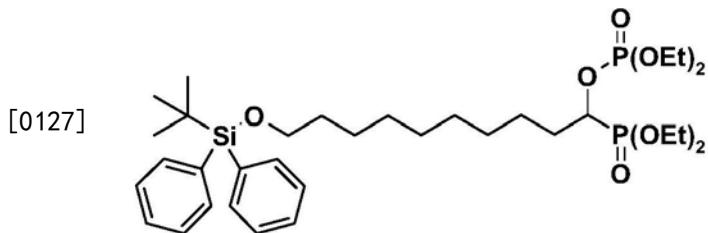
[0122] c) 10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-氧化-癸基膦酸二乙酯3的合成



[0124] 在氩气气氛下,在0°C下将亚磷酸三乙酯(0.81mL, 4.72mmol)滴加至酰氯2(2.09g, 4.69mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液。在室温下搅拌溶液1h。减压浓缩溶液。获得2.40g的无色油状物。产率=94%。

[0125] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.04$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.19–1.38 (m, 10H, CH_2) ; 1.37 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{Hz}$, 6H, POCH_2CH_3) ; 1.49–1.66 (m, 4H, CH_2) ; 2.83 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3\text{Hz}$, 2H, CH_2COP) ; 3.64 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 4.17–4.27 (m, 4H, POCH_2CH_3) ; 7.34–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.64–7.69 (m, 4H, CH_{Ar})。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -2.7$ 。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.4$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) , 22.4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COP}$) ; 25.8 (CH_2) ; 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 28.9 (CH_2) ; 29.2 (CH_2) ; 29.3 (CH_2) ; 29.4 (CH_2) ; 32.5 (CH_2) ; 43.4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 53.8\text{Hz}$, CH_2COP) ; 63.7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.3\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.0 (CH_2OSi) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 129.5 (C_{Ar}) ; 134.2 (C_{Ar}) ; 135.6 (C_{Ar}) ; 211.4 (d, $^1J_{\text{CP}} = 164.8\text{Hz}$, COP) 。

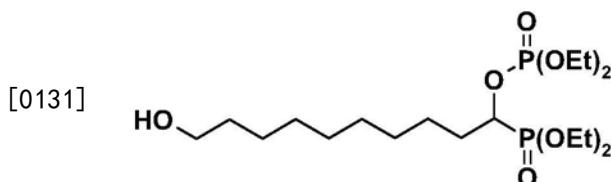
[0126] d) 10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-二乙氧基磷酰氧基-癸基膦酸二乙酯4的合成



[0128] 在0℃下将酮基膦酸酯3(15.4g,28.2mmol)的乙醚(50mL)溶液缓慢添加至亚磷酸二乙酯(3.63mL,28.2mmol)和二乙胺(2.92mL,28.2mmol)的乙醚(80mL)溶液。在0℃下搅拌反应混合物30min并在室温下搅拌24h。减压浓缩溶液。通过快速柱色谱纯化粗产物(洗脱剂=乙酸乙酯)。分离出16.1g的希望的化合物4,为浅黄色油状物。产率=83%。

[0129] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.04$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.19–1.66 (m, 26H, CH_2 and POCH_2CH_3) ; 1.76–1.98 (m, 2H, CH_2) ; 3.64 (t, $^3J_{\text{HH}}=6.5\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 4.07–4.26 (m, 8H, POCH_2CH_3) ; 4.57–4.69 (m, 1H, CHP) ; 7.33–7.46 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.63–7.70 (m, 4H, CH_{Ar})。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -1.0$ (d, $^3J_{\text{PP}}=21.6\text{Hz}$, CHOP) ; 20.3 (d, $^3J_{\text{PP}}=21.6\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.0$ (d, $^3J_{\text{CP}}=4.4\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.1 (d, $^3J_{\text{CP}}=4.2\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.4 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.5 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.7\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 25.4 (d, $^2J_{\text{CP}}=10.7\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 25.8 (CH_2) ; 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 29.3 (2C, CH_2) ; 29.4 (CH_2) ; 29.5 (CH_2) ; 31.0 (CH_2) ; 32.6 (CH_2) ; 62.8 (d, $^2J_{\text{CP}}=6.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.0 (d, $^2J_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.0 (CH_2OSi) ; 73.2 (dd, $^1J_{\text{CP}}=169.7\text{Hz}$, $^2J_{\text{CP}}=7.4\text{Hz}$, CHP) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 129.5 (C_{Ar}) ; 134.2 (C_{Ar}) ; 135.6 (C_{Ar})。

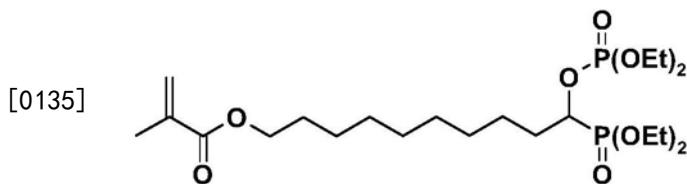
[0130] e) 10-羟基-1-二乙氧基磷酰氧基-癸基膦酸二乙酯5的合成



[0132] 将四丁基氟化铵(2.15g,6.82mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液滴加至化合物4(3.89g,5.68mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物3h。添加氯化铵的饱和溶液(1mL)。减压浓缩溶液。添加去离子水(20mL)并使用乙酸乙酯(3*20mL)萃取溶液。使用硫酸钠干燥合并的有机层并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化粗产物(洗脱剂=乙酸乙酯/甲醇:9/1)。分离出2.35g的希望的醇5,为无色油状物。产率=93%。

[0133] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.20$ –1.62 (m, 26H, CH_2 and POCH_2CH_3) ; 1.73–1.98 (m, 3H, CH_2 and OH) ; 3.59 (t, $^3J_{\text{HH}}=6.6\text{Hz}$, 2H, CH_2OH) ; 4.05–4.22 (m, 8H, POCH_2CH_3) ; 4.54–4.66 (m, 1H, CHP)。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -1.1$ (d, $^3J_{\text{PP}}=21.8\text{Hz}$, CHOP) ; 20.2 (d, $^3J_{\text{PP}}=21.8\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.0$ (d, $^3J_{\text{CP}}=4.5\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.1 (d, $^3J_{\text{CP}}=4.4\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.4 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.5 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.7\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 25.3 (d, $^2J_{\text{CP}}=10.6\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 25.7 (CH_2) ; 29.1 (CH_2) ; 29.2 (CH_2) ; 29.3 (CH_2) ; 29.4 (CH_2) ; 30.9 (CH_2) ; 32.7 (CH_2) ; 62.8 (d, $^2J_{\text{CP}}=6.2\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 62.9 (CH_2OH) ; 64.0 (d, $^2J_{\text{CP}}=6.1\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 73.2 (dd, $^1J_{\text{CP}}=169.8\text{Hz}$, $^2J_{\text{CP}}=7.3\text{Hz}$, CHP)。

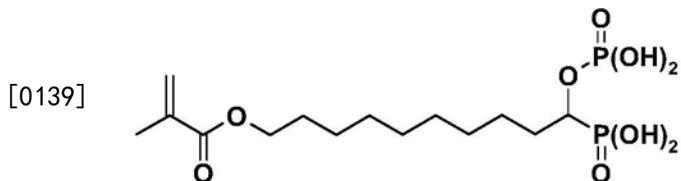
[0134] f) 10-甲基丙烯酰氧基-1-二乙氧基磷酰氧基-癸基膦酸二乙酯6的合成



[0136] 在氩气气氛下将甲基丙烯酸酐(1.15mL, 7.73mmol)添加至醇5(2.30g, 5.15mmol)、4-二甲氨基吡啶(31mg, 0.26mmol)和三乙胺(1.08mL, 7.73mmol)的干燥二氯甲烷(20mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物6h。减压浓缩溶液。添加乙酸乙酯(50mL)并使用饱和碳酸氢钠溶液(2*50mL)洗涤该溶液。使用硫酸钠干燥合并的有机层并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化粗产物(洗脱剂=乙酸乙酯)。分离出2.29g的希望的单体6,为无色油状物。产率=86%。

[0137] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.23\text{--}1.72$ (m, 26H, CH_2 和 POCH_2CH_3) ; 1.77\text{--}1.98 (m, 5H, CH_2 和 CH_3) ; 4.08\text{--}4.25 (m, 10H, POCH_2CH_3 和 CH_2OCO) ; 4.58\text{--}4.68 (m, 1H, CHP) ; 5.53\text{--}5.57 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; 6.10 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$)。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -1.0$ (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 21.7\text{Hz}$, CHOP) ; 20.3 (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 21.7\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.0$ (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 4.4\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.1 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 4.2\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.4 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5.7\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.5 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5.8\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 18.3 (CH_3) ; 25.3 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 10.5\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 26.0 (CH_2) ; 28.6 (CH_2) ; 29.2 (2C, CH_2) ; 29.3 (CH_2) ; 29.4 (CH_2) ; 31.0 (CH_2) ; 62.8 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 6.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.0 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 5.9\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.8 (CH_2OCO) ; 73.2 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 169.6\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7.2\text{Hz}$, CHP) ; 125.2 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 136.5 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 167.6 ($\text{C}=\text{O}$)。

[0138] g) 10-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-癸基膦酸7的合成



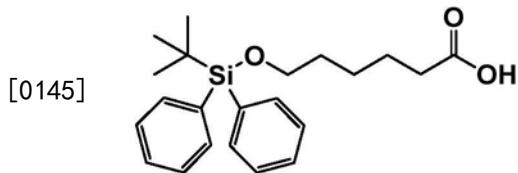
[0140] 在氩气气氛下将三甲基溴硅烷(3.0mL, 22.7mmol)添加至单体6(1.95g, 3.79mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液。在30℃下搅拌5h后,减压浓缩混合物。添加甲醇(200mL)并在室温下搅拌该混合物30min。蒸发溶剂并在真空下将产物干燥至恒重。分离出1.52g的希望的酸性单体,为高粘性黄色油状物。产率=100%。

[0141] ^1H NMR (400MHz, MeOD) : $\delta = 1.26\text{--}1.73$ (m, 14H, CH_2) ; 1.75\text{--}1.96 (m, 5H, CH_2 和 CH_3) ; 4.13 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.6\text{Hz}$, 2H, CH_2OCO) ; 4.35\text{--}4.46 (m, 1H, CHP) ; 5.59\text{--}5.62 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; 6.07 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$)。 ^{31}P NMR (162MHz, MeOD) : $\delta = 0.3$ (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 18.7\text{Hz}$, CHOP) ; 19.5 (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 18.7\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, MeOD) : $\delta = 17.1$ (CH_3) ; 25.1 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 10.4\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 25.7 (CH_2) ; 28.3 (CH_2) ; 28.9 (CH_2) ; 29.0 (CH_2) ; 29.1 (CH_2) ; 29.2 (CH_2) ; 30.7 (CH_2) ; 64.6 (CH_2OCO) ; 73.2 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 165.9\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7.2\text{Hz}$, CHP) ; 124.7 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 136.5 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 167.5 ($\text{C}=\text{O}$)。

[0142] 实施例2:

[0143] 6-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-己基膦酸14的合成

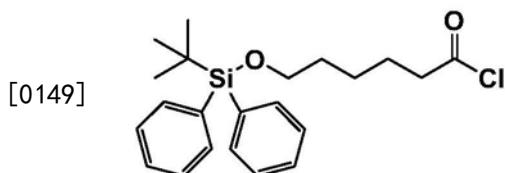
[0144] a) 6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)己酸8的合成



[0146] 根据所述的用于合成10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)癸酸1的相同过程,由6-羟基己酸(25.0g,0.189mol)合成6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)己酸8。分离出46.1g希望的羧酸8,为无色油状物。产率=66%。

[0147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.04$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.36-1.47 (m, 2H, CH_2) ; 1.52-1.67 (m, 4H, CH_2) ; 2.33 (t , $^3J_{\text{HH}}=7.6\text{Hz}$, 2H, CH_2COOH) ; 3.65 (t , $^3J_{\text{HH}}=6.4\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 7.34-7.45 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.63-7.69 (m, 4H, CH_{Ar})。

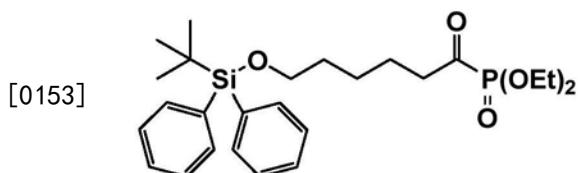
[0148] b) 6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-己酰氯9的合成



[0150] 根据所述的用于合成10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-癸酰氯2的相同过程,由羧酸8(10.0g,27.0mmol)合成6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-己酰氯9。分离出10.5g希望的酰氯9,为无色油状物。产率=100%。

[0151] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.05$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.37-1.48 (m, 2H, CH_2) ; 1.51-1.61 (m, 2H, CH_2) ; 1.69 (qt , $^3J_{\text{HH}}=7.6\text{Hz}$, 2H, CH_2) ; 2.86 (t , $^3J_{\text{HH}}=7.4\text{Hz}$, 2H, CH_2COCl) ; 3.66 (t , $^3J_{\text{HH}}=6.2\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 7.35-7.46 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.62-7.69 (m, 4H, CH_{Ar})。

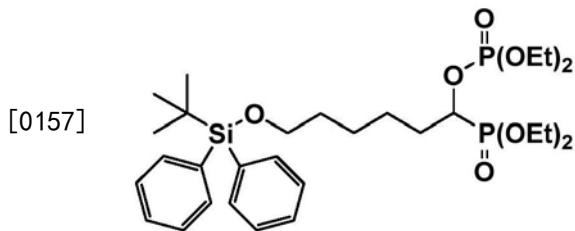
[0152] c) 6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-氧化己基膦酸二乙酯10的合成



[0154] 根据所述的用于合成10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-氧化-癸基膦酸二乙酯3的过程,由酰氯9(10.5g,26.9mmol)合成6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-氧化-己基膦酸酯10。分离出13.1g希望的 α -酮基膦酸酯10,为浅黄色油状物。产率=100%。

[0155] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.04$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.32-1.44 (m, 2H, CH_2) ; 1.37 (t , $^3J_{\text{HH}}=7.1\text{Hz}$, 6H, POCH_2CH_3) ; 1.50-1.67 (m, 4H, CH_2) ; 2.83 (t , $^3J_{\text{HH}}=7.3\text{Hz}$, 2H, CH_2COP) ; 3.65 (t , $^3J_{\text{HH}}=6.3\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 4.17-4.27 (m, 4H, POCH_2CH_3) ; 7.33-7.46 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.62-7.69 (m, 4H, CH_{Ar})。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -2.7$ 。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.4$ (d, $^3J_{\text{CP}}=5.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) , 22.2 (d, $^3J_{\text{CP}}=3.9\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COP}$) ; 25.2 (CH_2) ; 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 32.2 (CH_2) ; 43.4 (d, $^2J_{\text{CP}}=54.0\text{Hz}$, CH_2COP) ; 63.6 (CH_2OSi) ; 63.7 (d, $^2J_{\text{CP}}=7.3\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 129.6 (C_{Ar}) ; 134.0 (C_{Ar}) ; 135.6 (C_{Ar}) ; 211.2 (d, $^1J_{\text{CP}}=165.2\text{Hz}$, COP)。

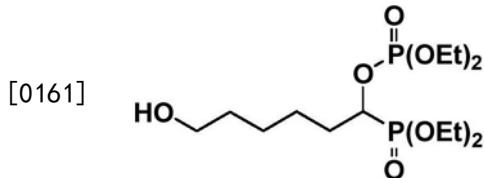
[0156] d) 6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-二乙氧基磷酰基-己基膦酸二乙酯11的合成



[0158] 根据与所述的用于合成10-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-二乙氧基磷酰氧基-癸基膦酸二乙酯4的过程,由 α -酮基膦酸酯10(13.1g,26.6mmol)合成6-(叔丁基-二苯基甲硅烷基氧基)-1-二乙氧基磷酰氧基己基膦酸酯11。分离出12.0g希望的化合物11,为浅黄色油状物。产率=72%。

[0159] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.04$ (s, 9H, CH_3tBu) ; 1.26–1.66 (m, 18H, CH_2 和 POCH_2CH_3) ; 1.76–1.99 (m, 2H, CH_2) ; 3.65 (t, $^3J_{\text{HH}}=6.4\text{Hz}$, 2H, CH_2OSi) ; 4.05–4.25 (m, 8H, POCH_2CH_3) ; 4.56–4.68 (m, 1H, CHP) ; 7.34–7.45 (m, 6H, CH_{Ar}) ; 7.63–7.69 (m, 4H, CH_{Ar})。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -1.0$ (d, $^3J_{\text{PP}}=21.6\text{Hz}$, CHOP) ; 20.2 (d, $^3J_{\text{PP}}=21.6\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.0$ (d, $^3J_{\text{CP}}=3.4\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.1 (d, $^3J_{\text{CP}}=3.2\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.4 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.5 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) , 25.3 (d, $^2J_{\text{CP}}=10.5\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 25.6 (CH_2) ; 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ; 31.0 (CH_2) ; 32.4 (CH_2) ; 62.8 (d, $^2J_{\text{CP}}=6.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 63.8 (CH_2OSi) ; 64.0 (d, $^2J_{\text{CP}}=5.9\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 73.2 (dd, $^1J_{\text{CP}}=169.5\text{Hz}$, $^2J_{\text{CP}}=7.2\text{Hz}$, CHP) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 129.5 (C_{Ar}) ; 134.1 (C_{Ar}) ; 135.6 (C_{Ar})。

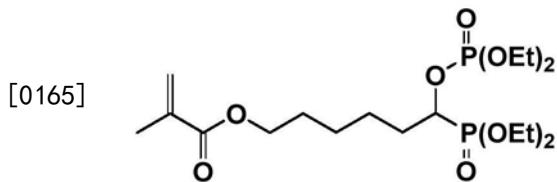
[0160] e) 6-羟基-1-二乙氧基磷酰氧基-己基膦酸二乙酯12的合成



[0162] 根据与所述的用于合成10-羟基-1-二乙氧基磷酰氧基-癸基膦酸二乙酯5的过程,由化合物11(12.0g,19.1mmol)合成6-羟基-1-二乙氧基磷酰氧基-己基膦酸二乙酯12。分离出6.4g希望的醇12,为浅黄色油状物。产率=86%。

[0163] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.26–1.66$ (m, 18H, CH_2 和 POCH_2CH_3) ; 1.83–1.95 (m, 2H) ; 2.28 (1s, 1H, OH) ; 3.55–3.66 (m, 2H, CH_2OH) ; 4.06–4.22 (m, 8H, POCH_2CH_3) ; 4.57–4.68 (m, 1H, CHP)。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -1.0$ (d, $^3J_{\text{PP}}=22.1\text{Hz}$, CHOP) ; 20.1 (d, $^3J_{\text{PP}}=22.1\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.0$ (d, $^3J_{\text{CP}}=3.3\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.1 (d, $^3J_{\text{CP}}=3.2\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.4 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.5 (d, $^3J_{\text{CP}}=5.5\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 24.5 (d, $^2J_{\text{CP}}=10.9\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 24.8 (CH_2) ; 30.8 (CH_2) ; 32.3 (CH_2) ; 62.0 (CH_2OH) ; 62.8 (d, $^2J_{\text{CP}}=6.2\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 62.9 (d, $^2J_{\text{CP}}=7.1\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.1 (d, $^2J_{\text{CP}}=5.7\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.1 (d, $^2J_{\text{CP}}=5.7\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 72.7 (dd, $^1J_{\text{CP}}=170.2\text{Hz}$, $^2J_{\text{CP}}=7.2\text{Hz}$, CHP)。

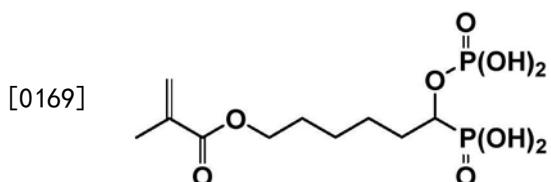
[0164] f) 6-甲基丙烯酰氧基-1-二乙氧基磷酰氧基-己基膦酸二乙酯13的合成



[0166] 根据与所述的用于合成10-甲基丙烯酰氧基-1-二乙氧基磷酰氧基-癸基膦酸二乙酯6的过程,由醇12(3.12g,8.0mmol)合成6-甲基丙烯酰氧基-1-二乙氧基磷酰氧基己基膦酸二乙酯13。分离出2.84g希望的单体13,为浅黄色油状物。产率=78%。

[0167] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.28\text{--}1.76$ (m, 18H, CH_2 和 POCH_2CH_3) ; 1.81-2.03 (m, 5H, CH_2 和 CH_3) ; 4.07-4.28 (m, 10H, POCH_2CH_3 和 CH_2OCO) ; 4.57-4.72 (m, 1H, CHP) ; 5.53-5.59 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; 6.10 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$)。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) : $\delta = -1.1$ (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 21.8\text{Hz}$, CHOP) ; 19.9 (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 21.8\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) : $\delta = 16.0$ (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 4.9\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.1 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 4.8\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.4 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5.8\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 16.5 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5.6\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 18.3 (CH_3) ; 25.0 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 10.5\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 25.7 (CH_2) ; 28.4 (CH_2) ; 30.9 (CH_2) ; 62.8 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 6.7\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.0 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 5.9\text{Hz}$, POCH_2CH_3) ; 64.5 (CH_2OCO) ; 73.0 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 169.9\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7.3\text{Hz}$, CHP) ; 125.3 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 136.4 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 167.5 ($\text{C}=\text{O}$)。

[0168] g) 6-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-己基膦酸14的合成



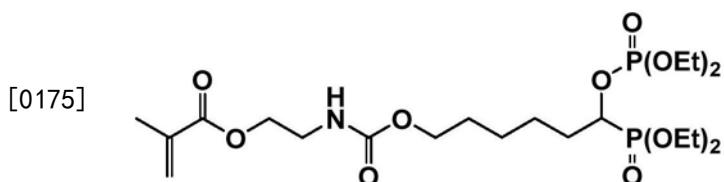
[0170] 根据与所述的用于合成10-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-癸基膦酸7的过程,由单体13(2.75g,6.0mmol)合成6-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-己基膦酸14。分离出1.96g希望的单体14,为高粘性黄色油状物。产率=95%。

[0171] ^1H NMR (400MHz, MeOD) : $\delta = 1.28\text{--}1.78$ (m, 6H, CH_2) ; 1.79-1.98 (m, 5H, CH_2 和 CH_3) ; 4.15 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.6\text{Hz}$, 2H, CH_2OCO) ; 4.36-4.48 (m, 1H, CHP) ; 5.59-5.63 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; 6.08 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$)。 ^{31}P NMR (162MHz, MeOD) : $\delta = 0.3$ (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 18.8\text{Hz}$, CHOP) ; 19.3 (d, $^3\text{J}_{\text{PP}} = 18.8\text{Hz}$, CHP)。 ^{13}C NMR (101MHz, MeOD) : $\delta = 17.0$ (CH_3) ; 24.7 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 10.3\text{Hz}$, CH_2CHP) ; 25.4 (CH_2) ; 28.1 (CH_2) ; 30.6 (CH_2) ; 64.4 (CH_2OCO) ; 73.0 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 166.1\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7.2\text{Hz}$, CHP) ; 124.6 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 136.5 ($\text{CH}_2=\text{C}$) ; 167.5 ($\text{C}=\text{O}$)。

[0172] 实施例3:

[0173] 6-[(2-甲基丙烯酰氧基乙基氨基) 羰基氧基]-1-(二羟基磷酰氧基)-己基膦酸16的合成

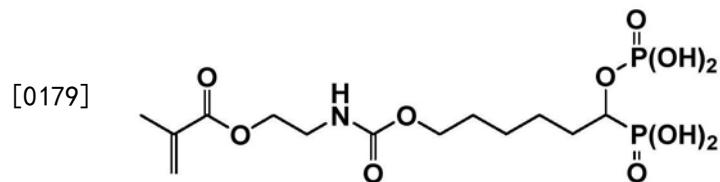
[0174] a) 6-[(2-甲基丙烯酰氧基乙基氨基) 羰基氧基]-1-(二乙氧基磷酰氧基)-己基膦酸二乙酯15的合成



[0176] 在氩气气氛下,将二月桂酸二丁基锡(25.5mg,0.041mmol)的无水DCM(2.0mL)溶液添加至6-羟基-1-二乙氧基磷酰氧基-己基膦酸二乙酯12(3.15g,8.1mmol)的无水DCM(10.0mL)溶液。随后将甲基丙烯酸-2-异氰酸酯基乙酯(1.14mL,8.1mmol)滴加到该混合物。在室温下搅拌该溶液3h并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化粗产物(洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇:9/1)。分离出4.3g希望的化合物。产率:93%。

[0177] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.28\text{--}1.74$ (m, 18H, CH₂和POCH₂CH₃) ; 1.80\text{--}1.98 (m, 5H, CH₂和CH₃) ; 3.40\text{--}3.54 (m, 2H, CH₂NH) ; 4.00\text{--}4.26 (m, 12H, POCH₂CH₃, CH₂OCONH和CH₂OCO) ; 4.56\text{--}4.67 (m, 1H, CHP) ; 5.24 (s, 1H, NH) ; 5.57\text{--}5.61 (m, 1H, CH₂=C) ; 6.13 (s, 1H, CH₂=C) 。
 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl₃) : $\delta = -1.1$ (d, $^3\text{J}_{\text{PP}}=22.2\text{Hz}$, CHOP) ; 20.1 (d, $^3\text{J}_{\text{PP}}=22.2\text{Hz}$, CHP)。
 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl₃) : $\delta = 16.0$ (d, $^3\text{J}_{\text{CP}}=4.6\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 16.1 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}}=4.4\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 16.4 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 16.5 (d, $^3\text{J}_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 18.3 (CH₃) ; 25.0 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}}=10.5\text{Hz}$, CH₂CHP) ; 25.7 (CH₂) ; 28.5 (CH₂) ; 30.8 (CH₂) ; 40.0 (CH₂NH) ; 62.8 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}}=6.1\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 62.8 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}}=7.2\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 63.8 (CH₂OCO) ; 64.1 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}}=6.1\text{Hz}$, POCH₂CH₃) ; 65.0 (CH₂OCO) ; 73.0 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}}=169.9\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}}=7.3\text{Hz}$, CHP) ; 126.0 (CH₂=C) ; 136.0 (CH₂=C) ; 156.7 (C=O) ; 167.2 (C=O) 。

[0178] b) 6-[(2-甲基丙烯酰氧基乙基氨基)-羧基氧基]-1-(二羟基磷酰氧基)-己基膦酸16的合成

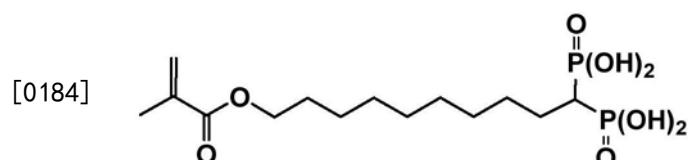


[0180] 根据与所述的用于合成10-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-癸基膦酸7的相同的过程,由单体15(1.0g,1.83mmol)合成6-[(2-甲基丙烯酰氧基乙基氨基)-羧基氧基]-1-(二羟基磷酰氧基)-己基膦酸16。分离出750mg希望的单体16,为高粘性黄色油状物。产率=94%。

[0181] ^1H NMR (400MHz, MeOD) : $\delta = 1.26\text{--}1.74$ (m, 6H, CH₂) ; 1.77\text{--}1.97 (m, 5H, CH₂和CH₃) ; 3.38 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}}=5.5\text{Hz}$, 2H, CH₂NH) ; 4.03 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}}=6.5\text{Hz}$, 2H, CH₂OCO) ; 4.17 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}}=5.5\text{Hz}$, 2H, CH₂OCONH) ; 4.34\text{--}4.47 (m, 1H, CHP) ; 5.61\text{--}5.65 (m, 1H, CH₂=C) ; 6.11 (s, 1H, CH₂=C)。
 ^{31}P NMR (162MHz, MeOD) : $\delta = 0.3$ (CHOP) ; 19.3 (CHP)。
 ^{13}C NMR (101MHz, MeOD) : $\delta = 17.0$ (CH₃) ; 24.8 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}}=10.4\text{Hz}$, CH₂CHP) ; 25.3 (CH₂) ; 28.6 (CH₂) ; 30.6 (CH₂) ; 39.3 (CH₂NH) ; 63.2 (CH₂OCO) ; 64.5 (CH₂OCO) ; 73.0 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}}=166.0\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}}=7.2\text{Hz}$, CHP) ; 125.1 (CH₂=C) ; 136.2 (CH₂=C) ; 157.9 (C=O) ; 167.3 (C=O) 。

[0182] 实施例4:

[0183] 10-(甲基丙烯酰氧基)-癸基双膦酸17的合成



[0185] 根据与文献中描述的用于6-(甲基丙烯酰氧基)-己基双膦酸的合成的过程类似的

过程 (Catel, Y. 等人, Eur. Polym. J. 2012, 48, 318–330), 分6步合成该双膦酸17。

[0186] ^1H NMR (400MHz, MeOD) : $\delta = 1.26\text{--}1.45$ (m, 10H, CH_2) ; 1.54–1.73 (m, 4H, CH_2) ; 1.82–2.00 (m, 5H, CH_2 和 CH_3) ; 2.16 (tt, $^2\text{J}_{\text{HP}} = 23.6\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.1\text{Hz}$, 1H, CHP₂) ; 4.13 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.6\text{Hz}$, 2H, CH_2OCO) ; 5.58–5.62 (m, 1H, $\text{CH}_2 = \text{C}$) ; 6.07 (1s, 1H, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。 ^{31}P NMR (162MHz, MeOD) : $\delta = 22.7$ 。 ^{13}C NMR (101MHz, MeOD) : $\delta = 17.0$ (CH_3) ; 25.3 (t, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 4.8\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHP}}$) ; 25.7 (CH_2) ; 28.3 (CH_2) ; 28.9 (CH_2) ; 29.0 (CH_2) ; 29.1 (t, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6.7\text{Hz}$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHP}}$) ; 29.2 (CH_2) ; 64.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{OCO}}$) ; 73.0 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 166.1\text{Hz}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 7.2\text{Hz}$, CHP) ; 124.6 ($\underline{\text{CH}_2 = \text{C}}$) ; 136.5 ($\text{CH}_2 = \underline{\text{C}}$) ; 167.5 ($\text{C} = \text{O}$)。

[0187] 实施例5:

[0188] 借助DSC对10-甲基丙烯酰氧基-1-二羟基磷酰氧基-癸基膦酸7的光聚合的研究

[0189] 将0.5mol.%的光引发剂双(4-甲氧基苯甲酰基)二乙基锌添加至甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)和单体7以8:2的摩尔比的混合物。混合物在差示扫描量热计(Diamond, Perkin Elmer)中聚合。在37°C下使用LED灯(Bluephase, Ivoclar Vivadent)照射混合物2min。也使用相同条件使10-(甲基丙烯酰氧基)癸基膦酸(MDPA)和10-(甲基丙烯酰氧基)癸基二氢磷酸酯(MDP)与HEMA共聚。图1显示不同混合物的聚合速率(R_p)作为时间的函数。结果清楚地显示新的单体7比相应的二氢磷酸酯MDP和相应的膦酸MDPA明显更具反应性。

[0190] 实施例6:

[0191] 选择的酸性杂化单体的粘结特性

[0192] 为了研究对牛牙齿上的牙本质和牙釉质的粘附,制备具有表1所示的组成的自蚀粘结剂(SEA)。制备了基于杂化酸性单体7、14和16以及基于双膦酸17、MDP和MDPA的配制品。将新拔出的牛下颌切牙埋入(embed in)不饱和聚酯树脂(Castolite)中。在埋入的牙齿的唇侧上使用120-粒度(grit)和400-粒度湿金刚砂纸(silicon carbide paper)制备平的牙本质和牙釉质表面。首先用微型刷在制备的表面(牙本质或牙釉质)上摩擦粘结剂20s。强空气干燥粘结剂层,并使用LED固化灯光固化10s(Bluephase G20, Ivoclar Vivadent AG)。将具有中心2-mm直径的圆形孔的3-mm厚的圆柱形Teflon模具固定在表面上。将复合材料(Tetric EvoCeram, Ivoclar Vivadent AG)插入模具中并光固化20s。最后,在测试之前将样品储存在37°C下的水中24h。根据ISO指南“ISO 2003-ISO TR 11405:牙科材料的牙结构粘附测试指南(Dental Materials Guidance on Testing of Adhesion to Tooth Structure)”测定剪切结合强度。结果在表2中给出。基于新的酸性杂化单体7、14和16的SEA导致比包含膦酸MDPA或二氢磷酸酯MDP的粘结剂显著更高的牙本质SBS。基于单体7、14和16的SEA还提供比包含MDPA或双膦酸17的SEA显著更高的牙釉质SBS。

[0193] 表1

[0194] 粘结剂A-F的组成(数据以重量%计)

[0195]

组分	A	B	C	D*)	E*)	F*)
7	15.00	—	—	—	—	—
14	—	15.00	—	—	—	—
16	—	—	15.00	—	—	—
17	—	—	—	15.00	—	—
MDPA ⁴⁾	—	—	—	—	15.00	—

MDP ⁵⁾	-	-	-	-	-	15.00
Bis-GMA ¹⁾	22.40	22.40	22.40	22.40	22.40	22.40
DEBAP ²⁾	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
光引发剂 ³⁾	2.57	2.57	2.57	2.57	2.57	2.57
去离子水	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
异丙醇	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
BHT	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

[0196] *) 比较例

[0197] ¹⁾ 甲基丙烯酸和双酚A二缩水甘油醚的加成产物

[0198] ²⁾ N,N'-二乙基-1,3-双-(丙烯酰胺基)丙烷

[0199] ³⁾ 檀脑醌(0.9%)、4-二甲基苯甲酸乙酯(0.42%)和酰基氧化膦Lucerin TP0(BASF; 1.25%)的混合物

[0200] ⁴⁾ 10-(甲基丙烯酰氧基)癸基膦酸

[0201] ⁵⁾ 10-(甲基丙烯酰氧基)癸基二氢磷酸酯

[0202] 表2

[0203] 粘结剂A-F的牙本质和牙釉质剪切结合强度(SBS)

[0204]

粘结剂	牙本质SBS (MPa)	牙釉质SBS (MPa)
A	36.5±4.1	25.8±2.8
B	37.3±5.1	29.1±4.5
C	38.5±3.8	29.8±3.0
D*)	34.9±4.9	17.6±2.8
E*)	22.0±3.3	16.4±2.8
F*)	27.7±4.8	22.6±4.0

[0205] *) 比较例

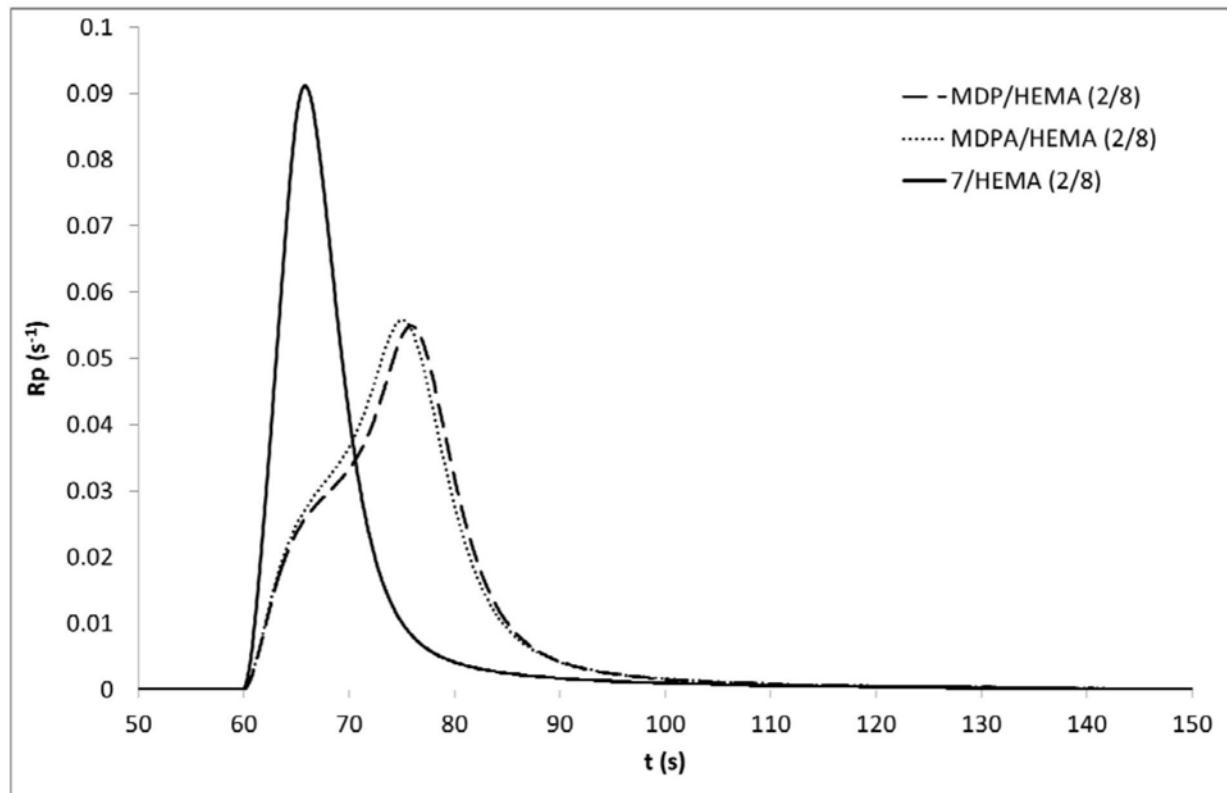


图1