



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102127114 B

(45) 授权公告日 2013.12.04

(21) 申请号 201110021878.X

(22) 申请日 2011.01.19

(73) 专利权人 武汉大学

地址 430072 湖北省武汉市武昌区珞珈山武汉大学

(72) 发明人 王春江 薛志勇 陶海燕

(74) 专利代理机构 武汉科皓知识产权代理事务所 (特殊普通合伙) 42222

代理人 张火春

(51) Int. Cl.

C07F 9/40 (2006.01)

A01N 57/08 (2006.01)

A01N 57/06 (2006.01)

A01N 57/04 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101445517 A, 2009.06.03,

Chun-Jiang Wang et al.. Highly

Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides Catalyzed by Copper(I)/TF-BiphamPhos Complexes. 《J. Am. Chem. Soc.》. 2008, 第 130 卷 (第 51 期), 薛志勇 等. A Facile Cu(I)/TF-BiphamPhos-Catalyzed Asymmetric Approach to Unnatural α -Amino Acids Derivatives Containing gem-Bisphosphonates. 《第十六届全国金属有机化学学术讨论会论文集》. 2010, 第 195 页.

审查员 彭晓琦

权利要求书2页 说明书21页

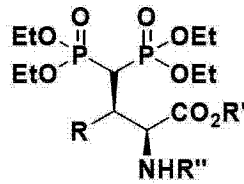
(54) 发明名称

具有偕双磷酸酯基团的非天然手性氨基酸衍生物及其合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种具有偕双磷酸酯的非天然手性 α -氨基酸衍生物及其制备方法。其合成方法为:在有机溶剂中,在惰性气体或 N_2 保护下,以烷叉二磷酸四乙酯和 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯为原料,铜盐/TF-BiphamPhos 络合物为催化剂,加入碳酸盐或有机碱,在 $-40^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ 温度下充分反应后,并经柱层析、萃取提纯后得到本发明的目标化合物。该化合物可作为杀菌剂的有效成分,也可作为治疗骨头疾病药物有效成分的制备原料。

1. 具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物,其特征在于,结构式如下:



其中,

R 为苯基、对甲基苯基、间甲基苯基、对甲氧基苯基、对氯苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氟苯基、对溴苯基、对三氟甲基苯基、对硝基苯基、2-萘基、2-呋喃基、甲基、乙基、丙基、环己基甲基、异丁基、氢;

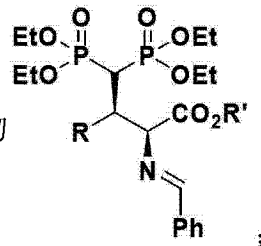
R' 为甲基、乙基或叔丁基;

R'' 为苯甲酰基。

2. 如权利要求 1 所述的具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

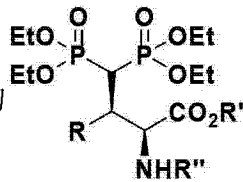
1) 在有机溶剂中,在惰性气体的保护下,以烷叉二磷酸四乙酯和 2-(苯亚甲基氨基)乙酸酯为原料,铜盐/TF-BiphamPhos 络合物为催化剂,加入碳酸盐或有机碱,在 $-40^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$

温度下充分反应后,蒸去溶剂,经柱层析得到化合物



2) 将步骤 1) 所得化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中充分搅拌,经萃取提纯,蒸去溶

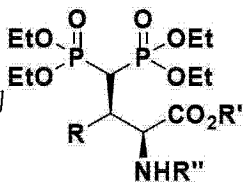
剂得到化合物



其中, R'' 为氢基;

3) 将步骤 2) 所得化合物在苯甲酰氯和三乙胺的二氯甲烷溶液中充分搅拌,经柱层析得

到化合物



其中, R'' 为苯甲酰基。

3. 根据权利要求 2 所述的具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物的合成方法,其特征在于:所述烷叉二磷酸四乙酯和 2-(苯亚甲基氨基)乙酸酯的摩尔比为 1:0.52 ~ 2。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物的合成方法,其特征在于:所述铜盐/TF-BiphamPhos 络合物是在室温下,按铜盐摩尔数 \leq TF-BiphamPhos 摩尔数取铜盐和 TF-BiphamPhos 溶于有机溶剂中,充分反应得到。

5. 根据权利要求 2 或 3 所述的具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物

的合成方法,其特征在于:所述柱层析以硅胶为填充料,以石油醚和丙酮的混合溶剂为淋洗剂,并且:石油醚和丙酮的体积比为1:2。

6. 根据权利要求2或3所述的具有偕双磷酸酯的非天然手性 α -氨基酸衍生物的合成方法,其特征在于:所述萃取提纯为乙醚萃取,得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性,再用二氯甲烷萃取,合并有机相。

7. 根据权利要求1所述的具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物在制备杀菌剂中的应用。

具有偕双磷酸酯基团的非天然手性氨基酸衍生物及其合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于氨基酸合成技术领域,尤其涉及一种非天然手性氨基酸及其合成方法。

背景技术

[0002] 非天然手性 α -氨基酸是一类重要的化合物,主要应用在一些药物和生物活性化合物方面 ((a)Mulzer, J., Waldmann, H., Eds. In *Organic Synthesis Highlights III*; Wiley-VCH:Weinheim, 1998 (b)Van Hest, J. C. M. *Chem. Commun.* 2001, 1897. (c)Wang, L.; Schultz, P. G. *Chem. Commun.* 2002, 1. (d)Wang, L.; Shultz, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 34.)。近年来由于越来越多具有生物功能活性多肽的发现,使得对特殊结构的氨基酸及其衍生物的需求随之增加,但现有氨基酸的品种已远不能满足需求,所以研制出更多品种的非天然氨基酸及其衍生物意义重大。

[0003] 含有偕双磷酸酯基团的化合物也是一类重要的化合物,被广泛应用于骨头方面疾病的治疗,例如:畸形性骨炎、骨头移植、骨髓瘤、骨质酥松症和风湿性关节炎 ((a)Zhang, S.; Gangal, G.; Uludag, H. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 507. (b)Guise, T. A. *Cancer Treat. Rev.* 2008, 34, S19. (c)Zhang, Y.; Leon, A.; Song, Y.; Studer, D.; Haase, C.; Koscielski, L. A.; Oldfield, E. J. *Med. Chem.* 2006, 49, 5804. (d)Dunford, J. E.; Kwaasi, A. A.; Rogers, M. J.; Barnett, B. L.; Ebetino, F. H.; Russell, R. G. G.; Oppermann, U.; Kavanagh, K. L. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 2187. (e)Mizrahi, D.; Waner, T.; Segall, Y. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* 2001, 173, 1.)。另有研究表明该类化合物还具有高效的杀菌活性。

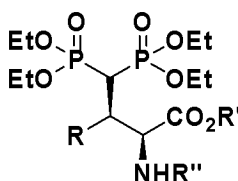
[0004] 非天然手性 α -氨基酸化合物的合成方法一般有以下几种:(1)以钨、铼为催化剂的不对称催化氢化反应;(2)不对称斯特雷克(Strecker)氨基酸反应;(3)一些亲电试剂对亚胺酯的不对称加成反应;(4)用相转移催化剂催化的甘氨酸酯的二苯酮亚胺的不对称烷基化反应。采用上述方法难以得到产率和对映选择性俱佳的非天然手性 α -氨基酸。

发明内容

[0005] 本发明的目的是为了克服背景技术存在的问题,以高产率和高对映选择性为目的,提供了一种具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸的合成方法。

[0006] 本发明提供的具有偕双磷酸酯基团的非天然手性 α -氨基酸衍生物,结构式如下:

[0007]



[0008] 其中，

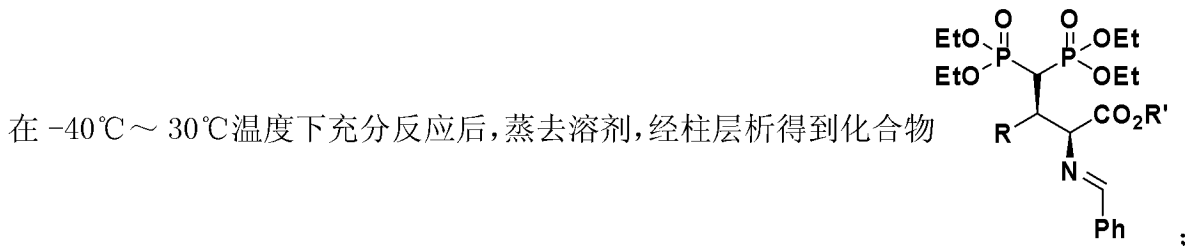
[0009] R 为苯基、对甲基苯基、间甲基苯基、对甲氧基苯基、对氯苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氟苯基、对溴苯基、对三氟甲基苯基、对硝基苯基、2-萘基、2-呋喃基、甲基、乙基、丙基、环己基甲基、异丁基、氢；

[0010] R' 为甲基、乙基或叔丁基；

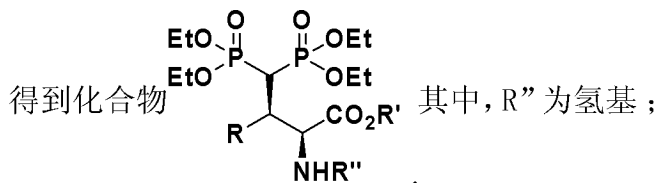
[0011] R'' 为氢或苯甲酰基。

[0012] 本发明还提供了上述化合物的合成方法，包括以下步骤：

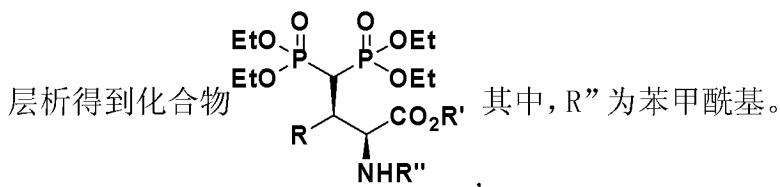
[0013] 1) 在有机溶剂中，在惰性气体或 N₂ 的保护下，以烷叉二磷酸四乙酯和 2-(苯亚甲基氨基) 乙酸酯为原料，铜盐 /TF-Biphosphos 络合物为催化剂，加入碳酸盐或有机碱，



[0014] 2) 将所得化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中充分搅拌，经萃取提纯，蒸去溶剂



[0015] 3) 将步骤 2) 所得化合物在苯甲酰氯和三乙胺的二氯甲烷溶液中充分搅拌，经柱



[0016] 针对上述发明方法，可进行下述优选：

[0017] 1) 所述烷叉二磷酸四乙酯和 2-(苯亚甲基氨基) 乙酸酯的摩尔比优选为 1 : (0.52 ~ 2) ；

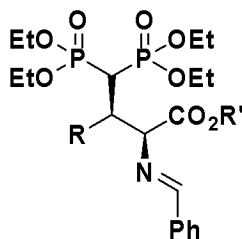
[0018] 2) 所述铜盐 /TF-Biphosphos 络合物是在室温下，按铜盐摩尔数 ≤ TF-Biphosphos 摩尔数取铜盐和 TF-Biphosphos 溶于有机溶剂中，充分反应得到；

[0019] 3) 所述柱层析以硅胶为填充料，以石油醚和丙酮的混合溶剂为淋洗剂，并且：石油醚和丙酮的体积比为 1 : 2 ；

[0020] 4) 所述萃取提纯为：乙醚萃取，得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性，再用二氯甲烷萃取，合并有机相；

[0021] 采用上述合成方法获得的一种中间体，结构式如下：

[0022]



[0023] 其中,

[0024] R' 为甲基、乙基或叔丁基;

[0025] R 为苯基、对甲基苯基、间甲基苯基、对甲氧基苯基、对氯苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氟苯基、对溴苯基、对三氟甲基苯基、对硝基苯基、2-萘基、2-呋喃基、甲基、乙基、丙基、环己基甲基、异丁基、氢。

[0026] 本发明的特点:

[0027] 1) 本发明方法合成简单, 成本低, 产率高, 所得目标化合物对应选择性好, 产率 $\geq 70\%$, 对应选择性过量 $\geq 89\%$;

[0028] 2) 采用该方法合成的一类新型的具有偕双磷酸酯的非天然手性 α -氨基酸衍生物具有杀菌活性, 可作为杀菌剂的有效成分, 尤其对棉花枯萎菌、水稻纹枯菌、黄瓜灰霉菌、小麦赤霉菌、苹果轮纹菌、棉花炭疽菌等杀菌效果显著;

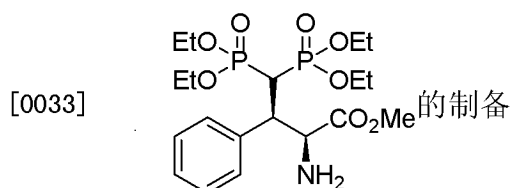
[0029] 3) 采用该方法合成的一类新型的具有偕双磷酸酯的非天然手性 α -氨基酸衍生物具有杀菌活性, 由于具有偕双磷酸酯基团, 所以可作为治疗骨头疾病药物有效成分的制备原料;

[0030] 4) 本发明方法采用的催化剂铜盐 /TF-BiphamPhos 络合物, 在反应中表现出催化反应速度快和催化剂用量低的优点。

具体实施方式

[0031] 为了更好的理解本发明, 下面结合实施例对本发明做进一步的说明。

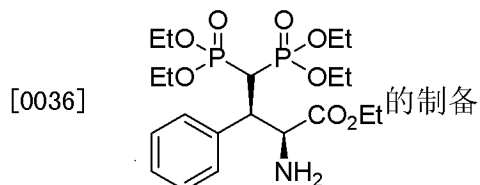
[0032] 实施例 1:



[0034] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.46mmol 2-(苯亚甲基氨基) 乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-苯乙基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到白色固体, 产率 90%, 产物的对映选择性过量 94%, HPLC (Chiralcel AD-H, *i*-propanol/hexane = 40/60, flow rate 0.7mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 9.89$ and 11.06min.) $[\alpha]_D^{25} + 4.5$ (c 0.48, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.55-7.53 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 4.54 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.19-3.91 (m, 8H), 3.87-3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.48 (br, 2H), 1.34 (t, J = 7.2Hz,

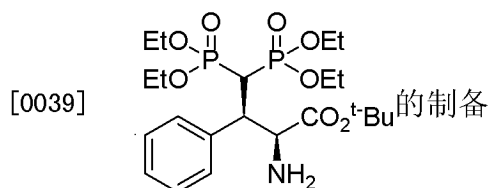
3H), 1.23(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.11(t, J = 7.2Hz, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 15.73, 15.81, 15.91, 16.02, 16.15, 35.87, 37.63, 39.39, 47.75, 51.22, 56.37, 56.53, 61.94, 62.01, 62.14, 127.06, 127.19, 130.30; 137.47, 175.62; IR(KBr) ν 3387, 2982, 2926, 1735, 1243, 1028 cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 466.1752, 测量值 466.1742.

[0035] 实施例 2:



[0037] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.46mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸乙酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-苯乙基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到油状液体, 产率 88%, 产物的对映选择性过量 94%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, λ = 220nm); t_r = 45.39 and 50.45min.) $[\alpha]_D^{25} +6.5$ (c 0.23, CH_2Cl_2); ^1H NMR(CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.52-7.08(m, 5H), 4.54(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.19-3.91(m, 10H), 3.87-3.54(m, 2H), 3.35(s, 3H), 2.48(br, 2H), 1.34-1.11(m, 15H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 15.23, 15.31, 15.95, 16.02, 16.65, 35.77, 37.73, 39.79, 47.75, 51.22, 56.37, 56.53, 61.94, 62.01, 62.14, 127.06, 127.19, 130.30; 137.47, 175.62; IR(KBr) ν 3387, 2982, 2926, 1735, 1243, 1028 cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 480.1916, 测量值 480.1909.

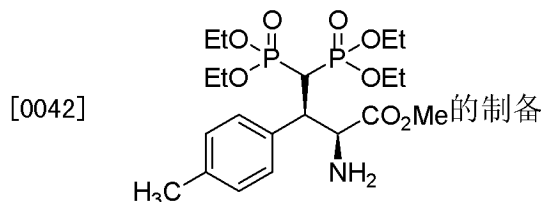
[0038] 实施例 3:



[0040] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.46mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸叔丁酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-苯乙基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到白色固体, 产率 90%, 产物的对映选择性过量 95%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, λ = 220nm); t_r = 35.89 and 56.06min.) $[\alpha]_D^{25} +7.5$ (c 0.67, CH_2Cl_2); ^1H NMR(CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.54-7.36(m, 2H), 7.26-7.10(m, 3H), 4.55(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.16-3.97(m, 8H), 3.87-3.54(m, 2H), 3.35(s, 3H), 2.48(br, 2H), 1.34(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.11(m, 19H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 15.73, 15.81, 15.91, 16.02, 16.15,

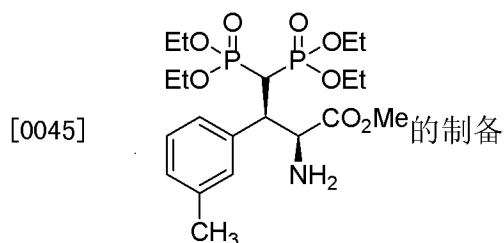
28.56, 35.87, 37.63, 39.39, 47.75, 51.22, 56.37, 56.53, 61.94, 62.01, 62.14, 127.06, 127.19, 130.30; 137.47, 175.62; IR(KBr) ν 3387, 2982, 2926, 1735, 1243, 1028 cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 508.2229, 测量值 508.2231。

[0041] 实施例 4:



[0043] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.12mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-对甲基苯乙烯基-1,1'-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 70%, 产物的对映选择性过量 99%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$); $t_r = 31.66$ and 45.77min . $[\alpha]_D^{25} = -6.9$ (c 0.6, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.49 (d, J = 11.7Hz, 1H), 4.19-3.45 (m, 10H), 3.37 (s, 3H), 2.40 (br, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 6H), 1.11 (t, J = 7.2Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 16.16, 16.25, 16.37, 16.46, 16.59, 21.30, 36.40, 38.15, 39.92, 47.58, 51.76, 56.85, 57.00, 62.43, 128.33, 128.86, 130.44, 130.79, 134.72, 137.01, 175.94; IR(KBr) ν 3388, 2981, 2955, 1736, 1243, 1027 cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 480.1911, 测量值 480.1905。

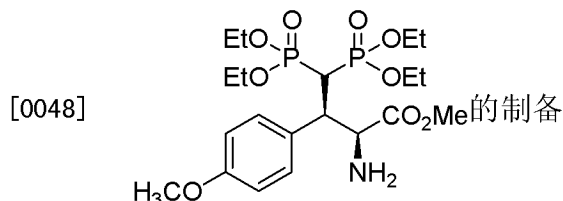
[0044] 实施例 5:



[0046] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-间甲基苯乙烯基-1,1'-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 90%, 产物的对映选择性过量 95%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$); $t_r = 33.12$ and 36.22min . $[\alpha]_D^{25} = +5.9$ (c 1.5, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 7.26 (s, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.43 (d, J = 11.1Hz, 1H), 4.11-3.46 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (br, 2H), 1.26 (t, J

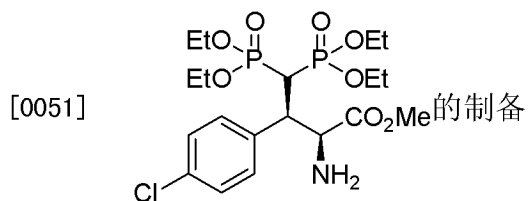
= 6.6Hz, 3H), 1.18-1.10 (m, 6H), 1.03 (t, J = 6.9Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS, 100MHz) δ 15.76, 15.86, 15.96, 16.04, 21.17, 36.05, 37.81, 39.57, 47.60, 51.30, 56.37, 56.53, 62.12, 127.16, 127.79, 131.00, 136.51, 137.44, 138.14, 175.59; IR (KBr) ν 3476, 2982, 2928, 1735, 1246, 1028 cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 480.1911, 测量值 480.1904.

[0047] 实施例 6:



[0049] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-对甲氧基苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 95%, 产物的对映选择性过量 97%, HPLC (Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$); $t_r = 64.95$ and 72.65min . $[\alpha]_D^{25} = -7.8$ (c 0.4, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.48 (d, J = 11.4Hz, 1H), 4.14-3.79 (m, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.51 (br, 2H), 1.34 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.28-1.14 (m, 6H), 1.09 (t, J = 7.5Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 16.43, 16.52, 47.03, 51.91, 55.39, 56.89, 57.06, 62.55, 112.97, 128.86, 131.84, 159.00, 175.56; IR (KBr) ν 3386, 2981, 2927, 1735, 1247, 1028, cm^{-1} . HRMS 计算值 For $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{P}_2+\text{H}^+$: 496.1860, 测量值 496.1859.

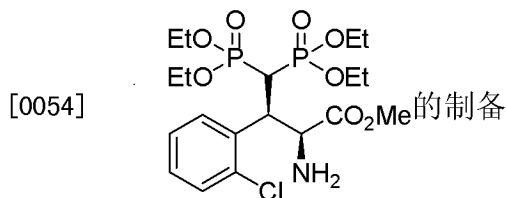
[0050] 实施例 7:



[0052] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-对氯苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 85%, 产物的对映选择性过量 95%, HPLC (Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 40/60, flow rate 0.7mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 11.53$ and 14.53min . $[\alpha]_D^{25} = +5.4$ (c 1.2, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 4.42 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.10-3.34 (m, 10H), 3.31 (s, 3H), 2.44 (br, 2H), 1.27 (t, J = 6.6Hz, 3H), 1.22-1.13 (m, 6H),

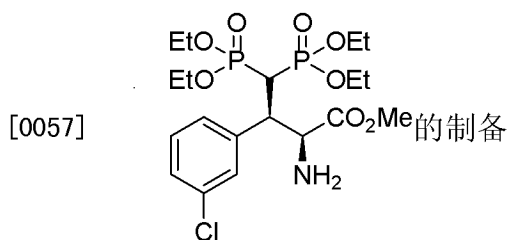
1.05(t, J = 6.3 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR(CDCl₃, TMS, 75MHz) δ 16.12, 16.21, 25.27, 35.79, 37.55, 46.89, 51.68, 56.30, 56.45, 62.09, 62.17, 62.43, 127.46, 131.93, 133.17, 135.98, 175.07 ; IR(KBr)v 3462, 2983, 1735, 1242, 1027cm⁻¹. HRMS 计算值 .For C₁₉H₃₂NO₈P₂Cl+H⁺ :500.1365, 测量值 500.1357。

[0053] 实施例 8 :



[0055] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20℃ 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基) 乙酸甲酯、0.03mmol K₂CO₃、0.23mmol 2- 邻氯苯乙烯基 -1,1- 二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 90%, 产物的对映选择性过量 96%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, λ = 210nm) ; t_r = 44.78and 67.34min. $[\alpha]_D^{25}$ = +7.0(c 1.0, CH₂Cl₂) ; ^1H NMR(CDCl₃, TMS, 75MHz) δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 4.41 (d, J = 11.1Hz, 1H), 4.19-3.53 (m, 10H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (br, 2H), 1.31 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.25-1.13 (m, 6H), 0.99 (t, J = 6.9Hz, 3H) ; ^{13}C NMR(CDCl₃, TMS, 100MHz) δ 16.02, 16.23, 16.43, 36.22, 37.96, 39.72, 43.17, 51.81, 56.99, 57.13, 62.28, 62.61, 126.17, 128.40, 129.29, 131.05, 135.25, 136.66, 174.81 ; IR(KBr)v 3387, 2982, 2930, 1736, 1251, 1028cm⁻¹. HRMS 计算值 .For C₁₉H₃₂NO₈P₂Cl+H⁺ :500.1365, 测量值 500.1358。

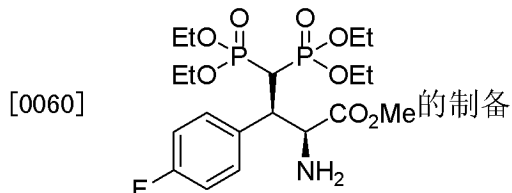
[0056] 实施例 9 :



[0058] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20℃ 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基) 乙酸甲酯、0.03mmol K₂CO₃、0.23mmol 2- 间氯苯乙烯基 -1,1- 二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 88%, 产物的对映选择性过量 98%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, λ = 210nm) ; t_r = 38.90and 52.21min. $[\alpha]_D^{25}$ = +7.1(c 0.9, CH₂Cl₂) ; ^1H NMR(CDCl₃, TMS, 75MHz) δ 7.59-7.92 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.51 (d, J = 11.1Hz, 1H), 4.18-3.44 (m, 10H), 3.40 (s, 3H), 2.54 (br, 2H), 1.34 (t, J = 7.2Hz, 3H),

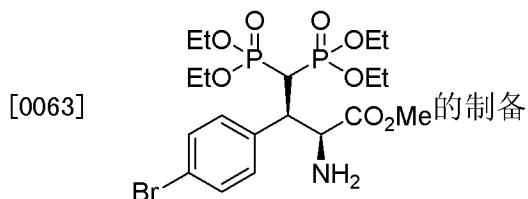
1.26-1.18(m,6H),1.13(t, J = 7.2Hz,3H);¹³CNMR(CDCl₃, TMS,100MHz) δ 15.78,15.88,16.00,16.22,25.17,35.55,37.31,39.07,47.34,51.50,56.10,56.27,61.89,61.99,62.13,62.21,62.31,62.43,127.29,128.49,128.63,130.54,132.94,139.57,175.43; IR(KBr)v 2457,2983,2929,1735,1242,1027cm⁻¹. HRMS 计算值 ForC₁₉H₃₂NO₈P₂Cl+Na⁺: 522.1184,测量值 522.1174。

[0059] 实施例 10:



[0061] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下,加入 1mL 二氯甲烷,室温下搅拌 1 小时,然后在 -20℃下,依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K₂CO₃、0.23mmol 2-对氟苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯,搅拌 30 分钟后,蒸去溶剂,产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2),得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟,用乙醚萃取 3 次,得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性,再用二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,蒸去溶剂得到无色油状液体,产率 90%,产物的对映选择性过量 99%, HPLC Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, λ = 210nm); t_r = 43.96 and 58.53min. [α]_D²⁵ = +0.3 (c 0.7, CH₂Cl₂); ¹H NMR(CDCl₃, TMS, 75MHz) δ 7.57-7.53(m, 2H), 6.96-6.90(m, 2H), 4.49(d, J = 11.1Hz, 1H), 4.20-3.40(m, 10H), 3.37(s, 3H), 2.46(br, 2H), 1.34(t, J = 6.9Hz, 3H), 1.31-1.14(m, 6H), 1.10(t, J = 7.2Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, TMS, 75MHz) δ 16.19, 16.28, 16.39, 16.49, 36.03, 37.78, 37.31, 39.55, 47.23, 51.84, 56.75, 56.92, 62.28, 62.36, 62.53, 62.62, 62.72, 114.22, 114.49, 128.88, 132.49, 132.60, 133.39, 160.72, 163.98, 175.75; IR(KBr) v 3387, 2983, 2929, 1736, 1241, 1028cm⁻¹. HRMS 计算值 ForC₁₉H₃₂NO₈P₂F+H⁺: 484.1660, 测量值 484.1654. HPLC 99% ee (Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, λ = 210nm); t_r = 43.96 and 58.53min。

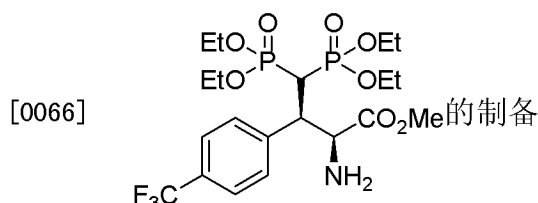
[0062] 实施例 11:



[0064] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下,加入 1mL 二氯甲烷,室温下搅拌 1 小时,然后在 -20℃下,依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K₂CO₃、0.23mmol 2-对溴苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯,搅拌 30 分钟后,蒸去溶剂,产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2),得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟,用乙醚萃取 3 次,得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性,再用二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,蒸去溶剂得到无色油状液体,产率 89%,产物的对映选择性过量 95%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 30/70, flow

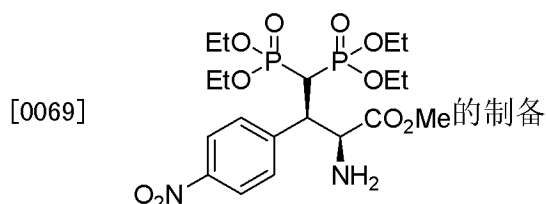
rate 0.7mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$) ; $t_r = 15.61$ and 21.27min . $[\alpha]_D^{25} = +2.5$ (c 1.2, CH_2Cl_2) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.40 (m, 10H), 3.32 (s, 3H), 2.46 (br, 2H), 1.26 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.11 (m, 6H), 1.05 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 16.14, 16.22, 25.29, 37.51, 46.96, 51.71, 56.24, 56.40, 62.10, 62.19, 62.37, 121.40, 130.44, 132.29, 136.50, 175.13 ; IR (KBr) ν 3387, 2982, 2929, 1736, 1243, 1028 cm^{-1} . HRMS 计算值 For $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}_2\text{Br} + \text{Na}^+$: 566.0679, 测量值 566.0676。

[0065] 实施例 12 :



[0067] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-对三氟甲基苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 88%, 产物的对映选择性过量 95%, HPLC (Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$) ; $t_r = 41.81$ and 59.33min . $[\alpha]_D^{25} = +3.3$ (c 0.7, CH_2Cl_2) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.70-7.67 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 1H), 4.15-3.39 (m, 10H), 3.34 (s, 3H), 2.43 (br, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.09 (m, 6H), 1.06 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 15.78, 16.04, 37.53, 39.29, 47.29, 51.66, 56.19, 62.14, 62.45, 124.19, 130.92, 141.74, 174.92 ; IR (KBr) ν 3394, 2984, 2926, 1736, 1326, 1028 cm^{-1} . HRMS 计算值 For $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}_2\text{F}_3 + \text{H}^+$: 534.1628, 测量值 534.1629。

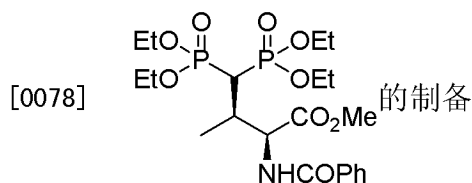
[0068] 实施例 13 :



[0070] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 与 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在氮气保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-对硝基苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体, 产率 91%, 产物的对映选择性过量 93%, HPLC (Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 30/70, flow

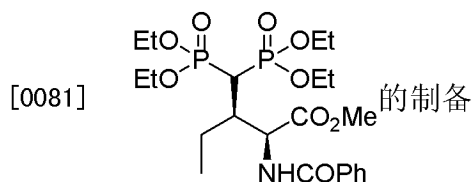
rate 1.0mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$); $t_r = 47.48$ and 54.62min . $[\alpha]_D^{25} = -8.0$ (c 0.2, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 7.20 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.06–3.61 (m, 10H), 3.48 (s, 3H), 2.53 (br, 2H), 1.28–1.16 (m, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 16.46, 29.91, 36.18, 37.06, 40.78, 52.38, 55.96, 62.64, 62.91, 109.68, 110.52, 128.90, 141.80, 151.09, 174.84; IR (KBr) 3386, 2981, 2927, 1735, 1247, 1028cm^{-1} . HRMS 计算值 For $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_9\text{P}_2 + \text{H}^+$: 456.1547, 测量值 456.1546。

[0077] 实施例 16



[0079] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-甲基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体。将得到的无色油状液体溶于 1mL 二氯甲烷, 并加入 0.23mmol 苯甲酰氯和 0.23mmol 三乙胺, 室温搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体产率 71%, 产物的对映选择性过量 95%。HPLC (Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 30/70, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 7.45$ and 8.51mi . $[\alpha]_D^{25} = +20$ (c 0.3, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 9.59 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 7.49–7.44 (m, 3H), 4.69 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.31–4.10 (m, 8H), 3.78 (s, 1H), 2.84–2.63 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.41–1.34 (m, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 15.98, 16.49, 16.58, 29.90, 32.89, 35.68, 37.41, 39.16, 52.47, 58.76, 58.93, 62.88, 62.99, 63.06, 63.38, 63.45, 126.59, 127.84, 128.55, 131.65, 133.74, 168.22, 172.61; IR (KBr) 3357, 2919, 2849, 1743, 1660, 1253, 1220, 1023, 972cm^{-1} . HRMS 计算值 for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{P}_2 + \text{H}^+$: 508.1860, 测量值 508.1862。

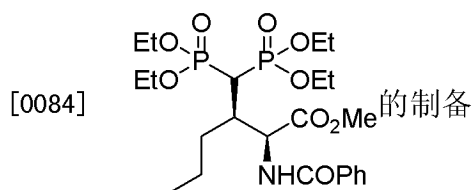
[0080] 实施例 17:



[0082] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-乙基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体。

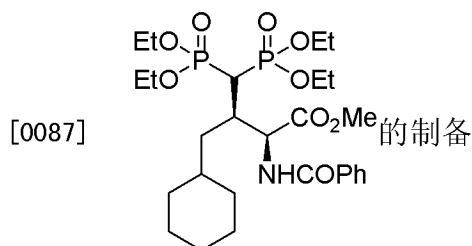
将得到的无色油状液体溶于 1mL 二氯甲烷, 并加入 0.23mmol 苯甲酰氯和 0.23mmol 三乙胺, 室温搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体产率 76%, 产物的对映选择性过量 95%。HPLC(Chiralcel OD-H, *i*-propanol/hexane = 5/95, flow rate 0.6mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 27.37$ and 32.82min 。 $[\alpha]_D^{25} = +29.0$ (c 0.3, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 9.77 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 4.86 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.08 (m, 8H), 3.76 (s, 1H), 2.85-2.67 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 12H), 1.02 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 12.69, 16.51, 21.85, 29.92, 37.50, 39.66, 52.54, 54.47, 63.07, 63.53, 127.91, 128.57, 131.66, 168.20, 173.22; IR (KBr) 3266, 2980, 2920, 1744, 1611, 1545, 1253, 1218, 1023, 971 cm^{-1} . HRMS 计算值 For $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_9\text{P}_2 + \text{H}^+$: 522.2016, 测量值 522.2008。

[0083] 实施例 18:



[0085] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-丙基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体。将得到的无色油状液体溶于 1mL 二氯甲烷, 并加入 0.23mmol 苯甲酰氯和 0.23mmol 三乙胺, 室温搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体产率 73%, 产物的对映选择性过量 95%。HPLC(Chiralcel AD-H, *i*-propanol/hexane = 20/80, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 8.29$ and 10.80min 。 $[\alpha]_D^{25} = +8.0$ (c 0.3, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 9.80 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.80 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.07 (m, 8H), 3.75 (s, 1H), 2.85-2.67 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 12H), 0.95-0.84 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 13.91, 16.59, 20.96, 29.92, 30.76, 37.43, 52.54, 54.83, 62.99, 63.46, 127.91, 128.57, 131.66, 133.68, 168.23, 173.17; IR (KBr) 3266, 2980, 2920, 2850, 1744, 1611, 1253, 1218, 1023, 971 cm^{-1} . HRMS 计算值 For $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_9\text{P}_2 + \text{H}^+$: 536.2172, 测量值 536.2177。

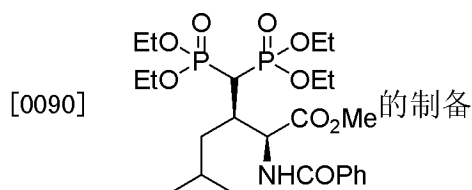
[0086] 实施例 19:



[0088] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol

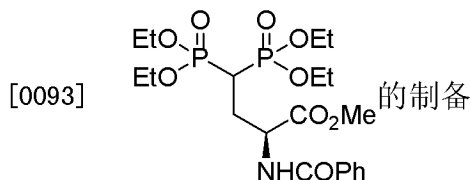
2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-甲基-3-环己基-1,1-二磷酸四乙酯,搅拌 30 分钟后,蒸去溶剂,产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2),得到无色油状液体,得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟,用乙醚萃取 3 次,得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性,再用二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,蒸去溶剂得到无色油状液体。将得到的无色油状液体溶于 1mL 二氯甲烷,并加入 0.23mmol 苯甲酰氯和 0.23mmol 三乙胺,室温搅拌 30 分钟后,蒸去溶剂,产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2),得到无色油状液体产率 70%,产物的对映选择性过量 89%。HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 10/90, flowrate 1.0mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 9.23$ and 31.12min 。 $[\alpha]_D^{25} = +15.0$ (c 0.3, CH_2Cl_2); 1H NMR($CDCl_3$, TMS, 300MHz) δ 9.83(d, J = 5.4Hz, 1H), 8.09(d, J = 6.3Hz, 2H), 7.49-7.44(m, 3H), 4.74(t, J = 3.9Hz, 1H), 4.30-4.07(m, 8H), 3.77(s, 1H), 2.86-2.68(m, 1H), 2.02-1.87(m, 2H), 1.77-1.63(m, 7H), 1.42-1.34(m, 12H), 1.00-0.86(m, 4H); ^{13}C NMR($CDCl_3$, TMS, 75MHz) δ 16.53, 26.12, 26.33, 26.77, 29.92, 31.58, 34.43, 34.87, 35.99, 52.54, 55.12, 63.10, 63.42, 127.94, 128.57, 131.65, 133.73, 168.34, 173.17; IR(KBr) 3266, 2980, 2920, 2850, 1744, 1661, 1253, 1218, 1023, 971 cm^{-1} 。计算值 Calcd. For $C_{27}H_{45}NO_9P_2 + H^+$: 590.2642, 测量值 590.2651。

[0089] 实施例 20:



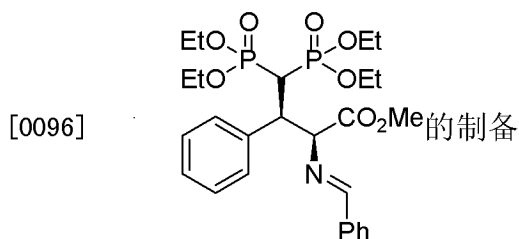
[0091] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $Cu(CH_3CN)_4BF_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下,加入 1mL 二氯甲烷,室温下搅拌 1 小时,然后在 $-20^\circ C$ 下,依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-异丁基-1,1-二磷酸四乙酯,搅拌 30 分钟后,蒸去溶剂,产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2),得到无色油状液体,得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟,用乙醚萃取 3 次,得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性,再用二氯甲烷萃取 3 次,合并有机相,蒸去溶剂得到无色油状液体。将得到的无色油状液体溶于 1mL 二氯甲烷,并加入 0.23mmol 苯甲酰氯和 0.23mmol 三乙胺,室温搅拌 30 分钟后,蒸去溶剂,产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2),得到无色油状液体产率 72%,产物的对映选择性过量 90%。HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 20/80, flow rate 1.0mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 5.73$ and 9.39min 。 $[\alpha]_D^{25} = +20.0$ (c 0.3, CH_2Cl_2); 1H NMR($CDCl_3$, TMS, 300MHz) δ 9.83(d, J = 5.4Hz, 1H), 8.08(d, J = 6.6Hz, 2H), 7.49-7.42(m, 3H), 4.78(t, J = 4.8Hz, 1H), 4.32-4.00(m, 8H), 3.77(s, 1H), 2.85-2.67(m, 1H), 1.76-1.65(m, 2H), 1.42-1.34(m, 12H), 1.17-0.86(m, 7H); ^{13}C NMR($CDCl_3$, TMS, 75MHz) δ 16.51, 16.60, 20.75, 24.26, 25.21, 25.57, 35.31, 37.34, 52.54, 55.04, 63.09, 63.53, 64.64, 127.91, 128.57, 131.66, 133.68, 168.27, 173.14; IR(KBr) 3266, 2980, 2920, 1744, 1661, 1253, 1218, 1023, 971 cm^{-1} 。HRMS 计算值 For $C_{24}H_{41}NO_9P_2 + H^+$: 550.2329, 测量值 550.2316。

[0092] 实施例 21:



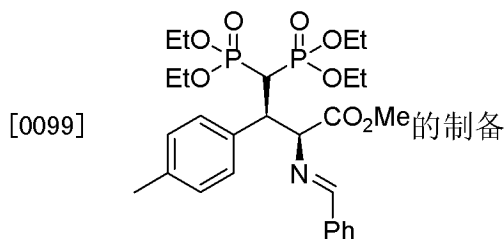
[0094] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-亚甲基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 得到的化合物在对甲苯磺酸的乙醚水溶液中搅拌 30 分钟, 用乙醚萃取 3 次, 得到的水相用饱和碳酸氢钠调至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 蒸去溶剂得到无色油状液体。将得到的无色油状液体溶于 1mL 二氯甲烷, 并加入 0.23mmol 苯甲酰氯和 0.23mmol 三乙胺, 室温搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到无色油状液体产率 75%, 产物的对映选择性过量 89%。HPLC(Chiralcel OD-H, *i*-propanol/hexane = 10/90, flow rate 0.7mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$); $t_r = 22.27$ and 25.34min 。 $[\alpha]_D^{25} = -3.0$ (c 0.3, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300MHz) δ 8.32 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 8H), 3.78 (s, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 12H); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , TMS, 75MHz) δ 16.62, 26.63, 32.98, 34.75, 52.78, 53.14, 63.38, 127.65, 128.71, 131.97, 133.43, 167.80, 171.95; IR (KBr) 3358, 2920, 2927, 1655, 1025 cm^{-1} 。HRMS 计算值 For $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_9\text{P}_2+\text{H}^+$: 494.1703, 测量值 494.1709。

[0095] 实施例 22



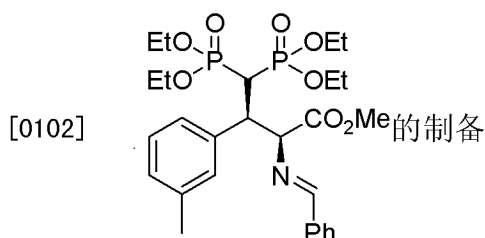
[0097] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷 (1mL), 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-苯亚甲基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 产率 92%, 产物的对映选择性过量 94%, HPLC(Chiralcel AD-H, *i*-propanol/hexane = 50/50, flowrate 1.0mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$); $t_r = 6.33$ and 18.94min 。 $[\alpha]_D^{25} = -88.0$ (c 1.40, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 4H), 5.90 (d, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.01-3.78 (m, 8H), 3.56 (t, $J = 28.2\text{Hz}$, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.08-1.01 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75MHz) δ 14.82, 14.91, 15.00, 15.05, 15.13, 36.13, 37.88, 39.61, 45.57, 50.32, 60.68, 60.73, 60.78, 60.82, 60.88, 60.93, 60.96, 61.00, 74.31, 74.50, 126.20, 126.28, 126.39; 127.62, 127.65, 127.68, 127.75, 130.22, 130.49, 135.16, 137.51, 137.57, 165.85, 169.52, 169.49; IR (KBr) 3463, 2983, 1741, 1635, 1240, 1028, 972 cm^{-1} 。HRMS 计算值 For $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 554.2067, 测量值 554.2057。

[0098] 实施例 23



[0100] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-对甲基苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 产率 92%, 产物的对映选择性过量 99%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 50/50, flowrate 1.0mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$); $t_r = 8.53$ and 19.64min . $[\alpha]_D^{25} -84.0$ (c 1.70, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}(\text{C}_6\text{D}_6, 300\text{MHz}) \delta$ 8.85(s, 1H), 8.24-8.16(m, 2H), 7.74-7.71(m, 2H), 7.24-7.11(m, 2H), 7.09-7.03(m, 3H), 5.90(d, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 5.06-4.92(m, 1H), 4.01-3.78(m, 8H), 3.56(t, $J = 28.2\text{Hz}$, 1H), 3.06(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.08-1.01(m, 3H), 0.99-0.84(m, 9H); $^{13}\text{C NMR}(\text{C}_6\text{D}_6, 75\text{MHz}) \delta$ 14.82, 14.91, 15.00, 15.05, 15.13, 35.23, 36.13, 37.88, 39.61, 45.57, 50.32, 60.68, 60.73, 60.78, 60.82, 60.88, 60.93, 60.96, 61.00, 74.31, 74.50, 126.20, 126.28, 126.39; 127.62, 127.65, 127.68, 127.75, 130.22, 130.49, 135.16, 137.51, 137.57, 165.85, 169.52, 169.49; IR(KBr) 3463, 2983, 1741, 1635, 1240, 1028, 972cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}_2 + \text{H}^+$: 568.2229, 测量值 567.2233.

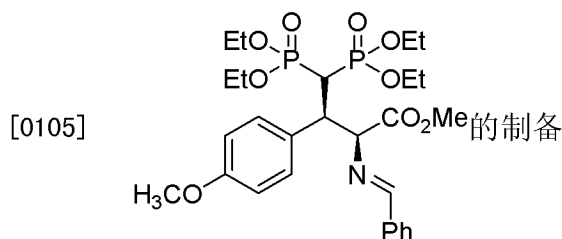
[0101] 实施例 24



[0103] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N_2 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20°C 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K_2CO_3 、0.23mmol 2-间甲基苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析(石油醚/丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 产率 94%, 产物的对映选择性过量 95%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 50/50, flowrate 1.0mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$); $t_r = 8.35$ and 30.44min . $[\alpha]_D^{25} -69.0$ (c 1.90, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}(\text{C}_6\text{D}_6, 300\text{MHz}) \delta$ 8.87(s, 1H), 8.27-8.18(m, 2H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.24-7.11(m, 2H), 7.09-7.03(m, 3H), 5.80(d, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 5.06-4.92(m, 1H), 4.11-3.68(m, 8H), 3.76(t, $J = 28.2\text{Hz}$, 1H), 3.06(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.08-1.00(m, 3H), 0.99-0.88(m, 9H); $^{13}\text{C NMR}(\text{C}_6\text{D}_6, 75\text{MHz}) \delta$ 14.88, 14.98, 15.00, 15.05, 15.13, 36.13, 37.88, 39.61, 45.57, 50.32, 60.68, 60.73, 60.78, 60.82, 60.88, 60.93, 60.96, 61.00, 74.31, 74.50, 126.20, 126.28, 126.39; 127.62, 127.65, 127.68, 127.75, 130.22, 130.49, 135.16, 137.51, 137.57, 165.85, 169.52, 169.49; IR(KBr) 3463, 2983, 1741, 1635, 1240, 1028,

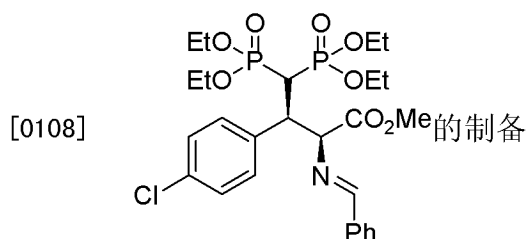
972cm⁻¹. HRMS 计算值 For C₂₇H₃₉NO₈P₂+H⁺:568.2229, 测量值 568.2234。

[0104] 实施例 25



[0106] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N₂ 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20℃ 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K₂CO₃、0.23mmol 2-对甲氧基苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 产率 94%, 产物的对映选择性过量 97%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 50/50, flowrate 1.0mL/min, λ = 254nm); t_r = 12.32 and 27.54min. [α]_D²⁵ -89.0 (c 1.60, CH₂Cl₂); ¹H NMR(C₆D₆, 300MHz) δ 8.78(s, 1H), 8.24-8.08(m, 2H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.24-7.11(m, 2H), 7.09-7.03(m, 3H), 5.80(d, J = 11.7Hz, 1H), 5.06-4.92(m, 1H), 4.11-3.68(m, 8H), 3.76(t, J = 28.2Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 3.06(s, 3H), 1.08-1.00(m, 3H), 0.99-0.88(m, 9H); ¹³C NMR(C₆D₆, 75MHz) δ 14.28, 14.98, 15.00, 15.05, 15.13, 36.13, 37.88, 39.61, 45.57, 50.32, 60.68, 60.73, 60.78, 60.82, 60.88, 60.93, 60.96, 61.00, 74.31, 74.50, 126.20, 126.28, 126.39; 127.62, 127.65, 127.68, 127.75, 130.22, 130.49, 135.16, 137.51, 137.57, 165.85, 169.52, 169.49; IR(KBr) 3463, 2983, 1741, 1635, 1240, 1028, 972cm⁻¹. HRMS 计算值 For C₂₇H₃₉NO₉P₂+H⁺:584.2178, 测量值 584.2170。

[0107] 实施例 26



[0109] 在 25mL 反应管中加入 0.007mmol Cu(CH₃CN)₄BF₄ 和 0.0075mmol TF-BiphamPhos, 在 N₂ 保护下, 加入 1mL 二氯甲烷, 室温下搅拌 1 小时, 然后在 -20℃ 下, 依次加入 0.35mmol 2-(苯亚甲基氨基)乙酸甲酯、0.03mmol K₂CO₃、0.23mmol 2-对氯苯乙烯基-1,1-二磷酸四乙酯, 搅拌 30 分钟后, 蒸去溶剂, 产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 丙酮 1/2), 得到无色油状液体, 产率 94%, 产物的对映选择性过量 95%, HPLC(Chiralcel AD-H, i-propanol/hexane = 50/50, flow rate 1.0mL/min, λ = 254nm); t_r = 13.62 and 29.54min. [α]_D²⁵ -90.0 (c 1.30, CH₂Cl₂); ¹H NMR(C₆D₆, 300MHz) δ 8.32(s, 1H), 8.14-8.08(m, 2H), 7.74-7.71(m, 2H), 7.24-7.11(m, 2H), 7.09-7.03(m, 3H), 5.81(d, J = 11.7Hz, 1H), 5.06-4.92(m, 1H), 4.11-3.68(m, 8H), 3.76(t, J = 28.2Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 1.08-1.00(m, 3H), 0.99-0.88(m, 9H); ¹³C NMR(C₆D₆, 75MHz) δ 14.28, 14.98, 15.00, 15.05, 15.13, 36.13, 37.88, 39.61, 45.57, 50.32, 60.68, 60.73, 60.78, 60.82, 60.88, 60.93, 60.96, 61.00, 74.31, 74.50, 126.20,

126.28, 126.39; 127.62, 127.65, 127.68, 127.75, 130.22, 130.49, 135.16, 137.51, 137.57, 165.85, 169.52, 169.49; IR(KBr) 3463, 2983, 1741, 1635, 1240, 1028, 972 cm^{-1} . HRMS 计算值. For $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClNO}_8\text{P}_2+\text{H}^+$: 588.1683, 测量值 588.1679.

[0110] 上述实施例 1-26 中, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 可由 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuOTf 、 CuI 、 CuBr 、 CuCl 、 $\text{Cu}(\text{ClO})_4$ 、 CuOAc 、 $\text{Cu}(\text{OAc})$ 等替换, K_2CO_3 可由 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、三乙胺等替换, 作为溶剂的二氯甲烷可由三氯甲烷替换, N_2 可由惰性气体替换, 反应温度可为 $-40 \sim 20^\circ\text{C}$ 范围内的任一温度。

[0111] 本发明合成的具有通式 (I) 结构特点的部分化合物的产率和对应选择性过量见表 1 所示。

[0112] 表 1 部分化合物的产率和对应选择性过量值

实施例	状态	产率 (%)	对映体过量
1	白色固体	90	94
2	油状液体	88	94
3	油状液体	90	95
4	油状液体	70	99
5	油状液体	90	95
6	油状液体	95	97
7	油状液体	85	95
8	油状液体	90	96
9	油状液体	88	98
10	油状液体	90	99
11	油状液体	89	95
12	油状液体	88	95
13	油状液体	91	93
14	白色固体	85	96
15	油状液体	82	96
16	油状液体	71	95
17	油状液体	76	95
18	油状液体	73	95
19	油状液体	70	89
20	油状液体	72	90
21	油状液体	75	89

[0113]

[0114] 实施例 27: 杀菌活性生测

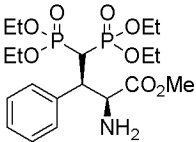
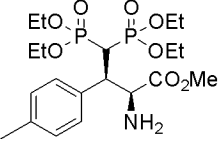
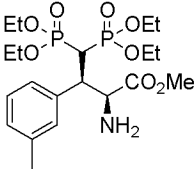
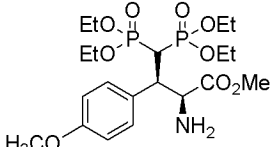
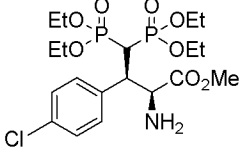
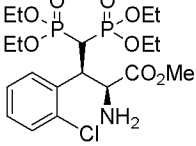
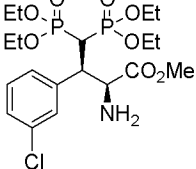
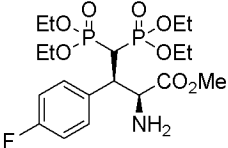
[0115] 药液浓度 50ppm, 用 5mm 打空器取所制的琼脂片, 分挑入各培养皿, 设空白对照, 将

其在恒温培养箱 27℃培养 48-72 小时,检查菌斑直径,抑制率 = (对照菌斑直径 - 样品菌斑直径) / 对照菌斑直径 × 100%,同时做一重复。测定结果见表 2。

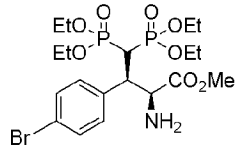
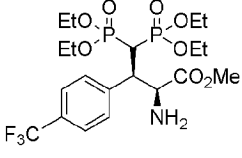
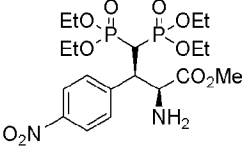
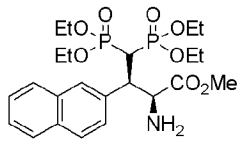
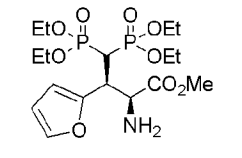
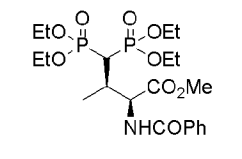
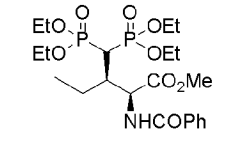
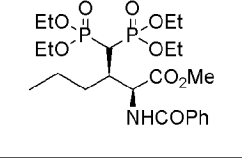
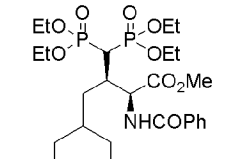
[0116] 助溶剂:二甲基甲酰胺;乳化剂:吐温-80;配制溶液:无菌水。其中,二甲基甲酰胺 / H₂O = 1/1000;乳化剂 / H₂O = 5/1000(重量百分比)。

[0117] 表 2 本发明化合物的抑菌率

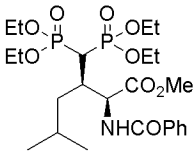
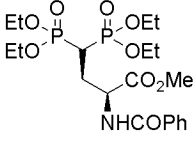
[0118]

化合物	抑菌率(%)					
	棉花炭疽	小麦赤霉	棉花枯萎	黄瓜灰霉	水稻纹枯	苹果轮纹
	78.00	68.59	66.92	59.56	76.31	58.38
	70.67	58.58	66.48	74.58	70.57	69.48
	59.59	68.88	58.49	69.77	69.99	68.79
	69.85	70.76	75.79	65.89	73.72	60.87
	60.81	67.93	71.61	59.00	73.83	79.04
	78.69	79.81	80.71	69.07	75.79	79.88
	69.57	59.59	76.89	75.49	75.69	79.33
	69.77	68.75	69.45	67.60	64.69	68.69

[0119]

	68.89	78.67	56.89	68.93	56.98	76.67
	76.68	78.83	57.89	75.67	78.94	68.88
	78.68	67.67	76.68	67.68	76.78	67.67
	68.67	68.78	67.68	76.89	78.79	75.58
	78.53	57.68	79.57	75.3	68.58	69.48
	69.12	67.87	78.97	67.87	67.98	80.11
	67.45	65.74	58.98	76.54	69.11	54.86
	69.14	65.87	78.97	77.87	61.98	75.5
	71.00	65.87	57.98	78.90	76.44	68.94

[0120]

	68.66	76.99	67.78	68.94	69.56	78.23
	59.88	65.89	56.99	60.99	65.89	68.55