

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/38

[12] 发明专利申请公开说明书

C07F 9/655 A61K 31/661

A61K 31/665 A61P 19/10

[21] 申请号 00117064.3

[43] 公开日 2002 年 1 月 30 日

[11] 公开号 CN 1333210A

[22] 申请日 2000.7.7 [21] 申请号 00117064.3

[71] 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市太原路 294 号

[72] 发明人 谢雨礼 李全 谢毓元

严雪铭 秦欣荣

[74] 专利代理机构 上海华东专利事务所

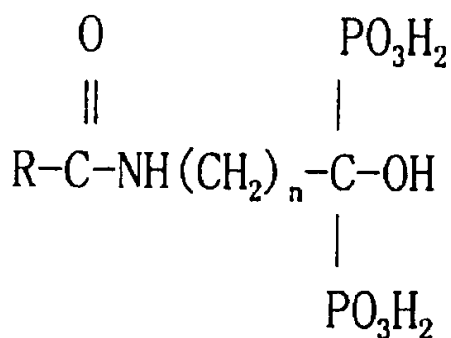
代理人 费开遼

权利要求书 2 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 一种双膦酸衍生物及其制备方法和应用

[57] 摘要

本发明公开一种双膦酸衍生物及其制备方法和应用,其结构如式,本发明制备方法通过合成氨基双膦酸经 Schotter - Baumann 酰化反应得到目标产物,该类衍生物可治疗骨质疏松症等骨与钙代谢疾病。

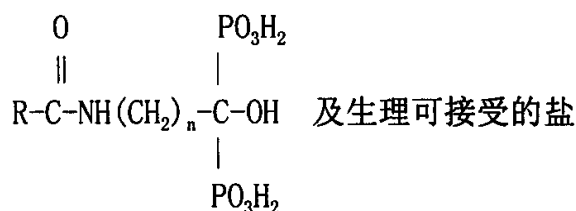
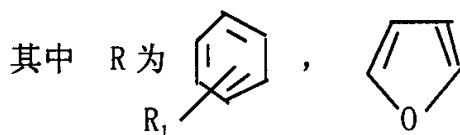


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

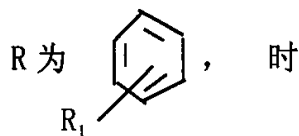
权利要求书

1、一类双磷酸衍生物结构如下：



$n=1-10$ 。

2、根据权利要求 1 所述一类双磷酸衍生物，其特征在于，当

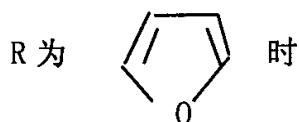


n 为 1-10

R 有 0-3 个取代基团的苯环或呋喃等芳香环。

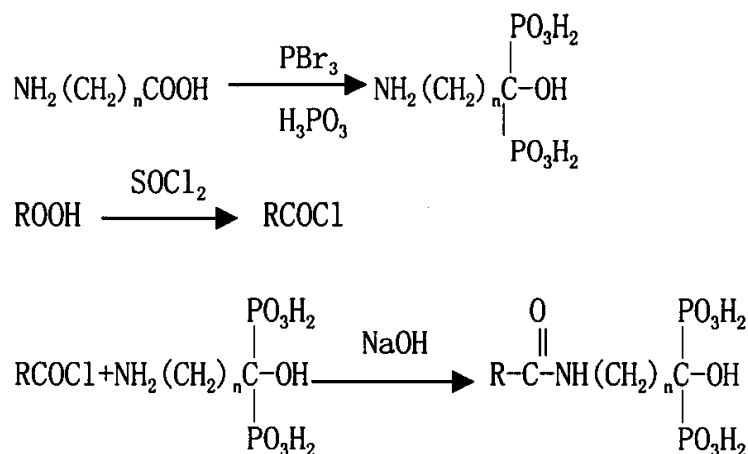
3、根据权利要求 1 或 2 所述一类双磷酸衍生物，其特征在于， R_1 为卤素、硝基、氨基、羟基或烷基保护的羟基；烷基或杂原子取代的烷基；硫羟基或烷基保护的硫羟基；烷酰基。

4、根据权利要求 1 所述一类双磷酸衍生物，其特征在于，当



n 为 1-10。

5、根据权利要求 1 所述的一类双磷酸衍生物制备方法，其特征在于通过以下步骤制备：



6、根据权利要求 5 所述一类双磷酸衍生物制备方法，其特征在于它的盐可调节 pH 获得。

7、根据权利要求 6 所述一类双磷酸衍生物制备方法，其特征在于，当 pH 小于 2 时为单盐，当 pH 等于 3-4 时为双盐，碱性条件下制得三盐。

8、根据权利要求 1 所述一类双磷酸衍生物，其特征在于该类衍生物在制备骨质疏松药物中应用。

9、根据权利要求 1 所述一类双磷酸衍生物，其特征在于生理可接受盐为它的钠盐、钾盐、柠檬酸盐、钙盐。

说明书

一种双磷酸衍生物及其制备方法和应用

本发明涉及双磷酸衍生物及其生理可接受的盐，更具体地说涉及双磷酸衍生物的合成及用途。

人类即将进入一个前所未有的老龄化社会，而我国到 2000 年，60 岁以上老人将达到 11%，作为老年常见病之一的骨质疏松等骨与钙代谢疾病的增加逐步将成为一个社会问题。这类疾病的显著特征是骨吸收因病理或生理原因超过骨的形成而造成单位体积内骨量减少，骨强度减弱，血钙含量升高等病症。科学家根据双磷酸类化合物具有独特的亲骨性和良好的螯合作用，故对其合成和药理进行颇多研究，发现它可成为治疗这类疾病的有效药物。双磷酸衍生物的制备及应用已有很多文献报导 Nguyen LM, et al. J Med Chem, 1987, 30:1426 Griffiths DV, et al J Chem Soc Perkin Trans, 1997, 1:2539 JP 308290; JP 258695; VS 4746654 CN 10577554A CN1062534A EP89300560

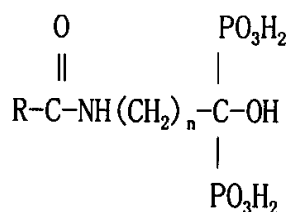
1-羟基二磷酸一般由相应的羧酸转化而来，主要通过两种方法：(1) 由羧酸和三卤化磷直接反应得到；(2) 将其转化为酰氯后与亚磷酸烷基酯反应得到相应的二磷酸酯，再水解得到二磷酸。

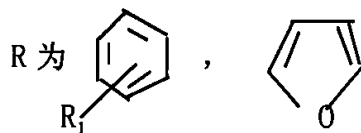
但上述两种方法都是在强酸性条件下反应，故对具有酰胺结构的化合物对酸敏感，不适合采用上述方法。

目前虽然已开发了不少用作骨吸收抑制剂的双磷酸化合物。但以其活性和副作用来看，还存在不少缺点。另外现有药物对骨的形成并没有促进作用，只是单方面抑制骨的吸收。因此现有治疗骨质疏松药物还存在一定缺陷。

本发明目的是提供一种新的类型双磷酸衍生物具有明显的疗效而且副作用小的特点，不但对骨吸收有较好的抑制作用，同时还显示出对骨形成的促进作用，因此它具有双重作用的特点。

本发明化合物通式如下：





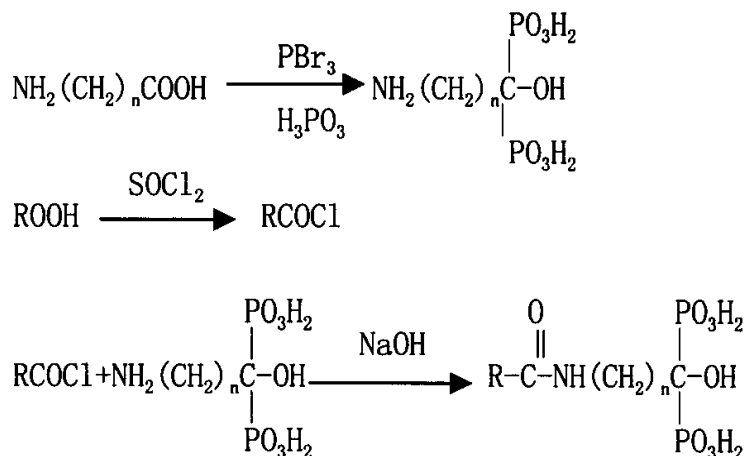
$n=1-10$

R 为有 0-3 个取代基团的苯环或呋喃等芳香环

R_1 =卤素、硝基、氨基、羟基或烷基保护的羟基；烷基或杂原子取代的烷基；硫羟基或烷基保护的硫羟基；烷基

该类化合物可以通过合成氨基双磷酸经 Schotten-Baumann 酰化反应得到目标产物。

本发明通过下列步骤实现

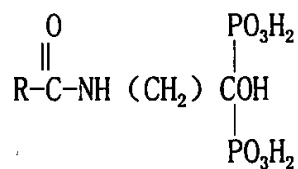


上述反应 1-羟基二磷酸一般由相应的羧酸转化而来，主要有两种方法

- 1、由羧酸和三卤化磷直接反应得到
- 2、首先将羧酸转化成酰氯后与亚磷酸烷基酯反应得到相应的二磷酸酯，再水解得到二磷酸

这两种方法都是在强酸性条件下反应，由于本发明所涉及的分子中存在有对酸敏感的酰胺结构，为此难以采用上述方法获得，本发明采用酰氯方法合成，酰氯由相应的羧酸与氯化亚砷反应得到。通常本发明所述之氨基双磷酸，由于形成内盐难溶于有机溶剂，常规的酰化反应难以进行。

本发明以 10% 的 NaOH 溶液为溶剂，室温下滴加过量酰氯经 Schotten-Baumann 酰化反应方便地得到目标产物，后处理时通过调节不同的 pH 值可以得到不同形式的盐，例如用 NaOH 调节 pH 时，当 $\text{pH} < 2$ 时可得单钠盐， $\text{pH}=3-4$ 时即为双钠盐，碱性条件下则为三钠盐，钠盐可通过强酸性离子交换树脂得到游离酸



本发明的一类双磷酸衍生物的生理可接受的盐还可为钾盐、柠檬酸盐、钙盐。

表 1: 实施例化合物结构一览表

化合物编号	R ₁	n
ZCY-1	3-OCH ₃	2
ZCY-2	3-OCH ₃	3
ZCY-3	3-OCH ₃	5
ZCY-4	H	2
ZCY-5	H	5
ZCY-6	H	3
ZCY-7	3-Cl	2
ZCY-8	3-Cl	3
ZCY-9	3-Cl	5
ZCY-10	4-CH ₃	2
ZCY-11	4-CH ₃	3
ZCY-12	4-CH ₃	5
ZCY-13	2-CH ₃	2
ZCY-14	2-CH ₃	3
ZCY-15	2-CH ₃	5
ZCY-16	2-F	2
ZCY-17	2-F	5
ZCY-18	2-Cl	2
ZCY-19	2-Cl	5
ZCY-20	2-Cl	3
ZCY-21	2-F	3
ZCY-22	2-OCH ₃	2
ZCY-23	2-OCH ₃	3
ZCY-24	2-OCH ₃	5

后续

ZCY-25	4-Cl	2
ZCY-26	4-Cl	3
ZCY-27	4-Cl	5
ZCY-28	2-NO ₂	2
ZCY-29	2-NO ₂	3
ZCY-30	2-NO ₂	5
ZCY-31	3-Br	2
ZCY-32	3-Br	3
ZCY-33	3-Br	5
ZCY-34	2-I	2
ZCY-35	2-I	3
ZCY-36	2-I	5
ZCY-37	4-OCH ₃	2
ZCY-38	4-OCH ₃	3
ZCY-39	4-OCH ₃	5
ZCY-40	3, 5-2NO ₂	2
ZCY-41	3, 5-2NO ₂	3
ZCY-42	3, 5-2NO ₂	5
ZCY-43	3, 4-2OCH ₃	2
ZCY-44	3, 4-2OCH ₃	3
ZCY-45	3, 4-2OCH ₃	5
ZCY-46	4-I	3
ZCY-47	4-I	5
ZCY-48	4-I	2
ZCY-49	2, 3-2OCH ₃	2
ZCY-50	2, 3-2OCH ₃	3
ZCY-51	2, 3-2OCH ₃	5
ZCY-52	3, 4-CH ₂ O ₂	2
ZCY-53	3, 4-CH ₂ O ₂	3
ZCY-54	3, 4-CH ₂ O ₂	5

后续

ZCY-55	2, 3-2OCH ₃ , 5-NO ₂	2
ZCY-56	2, 3-2OCH ₃ , 5-NO ₂	3
ZCY-57	2, 3-2OCH ₃ , 5-NO ₂	5
ZCY-58	4-NO ₂	2
ZCY-59	4-NO ₂	3
ZCY-60	4-NO ₂	5
ZCY-61	3-NO ₂	2
ZCY-62	3-NO ₂	3
ZCY-63	3-NO ₂	5
ZCY-64	3-CH ₃	2
ZCY-65	3-CH ₃	3
ZCY-66	3-CH ₃	5
ZCY-67	4-Br	2
ZCY-68	4-Br	3
ZCY-69	4-Br	5
ZCY-70	4-F	2
ZCY-71	4-F	3
ZCY-72	4-F	5
ZCY-73	3-CF ₃	2
ZCY-74	3-CF ₃	3
ZCY-75	3-CF ₃	5
ZCY-76	2-Cl, 4-SCH ₃	2
ZCY-77	2-Cl, 4-SCH ₃	3
ZCY-78	2-Cl, 4-SCH ₃	5
ZCY-79	2-COCH ₃ , 5-Cl	2
ZCY-80	2-COCH ₃ , 5-Cl	3
ZCY-81	2-COCH ₃ , 5-Cl	5
ZCY-82	R= -C ₄ H ₃ O	2
ZCY-83	R= -C ₄ H ₃ O	3
ZCY-84	R= -C ₄ H ₃ O	5

后续

ZCY-85	4-CH(CH ₃) ₂	2
ZCY-86	4-CH(CH ₃) ₂	3
ZCY-87	4-CH(CH ₃) ₂	5
ZCY-88	4-OC ₂ H ₅	2
ZCY-89	4-OC ₂ H ₅	3
ZCY-90	4-OC ₂ H ₅	5
ZCY-91	4-NH ₂	2
ZCY-92	4-OCH ₃	3

对部分化合物进行药理试验证明该类化合物对成骨细胞和破骨细胞均有显著作用，实验方法如下：

1、成骨细胞的获得和培养

24h 内新生大鼠，在无菌条件下，取头盖骨，去除周围组织，清洗后剪碎，用胰酶消化 30 分钟，离心后吸出上清液，沉淀细胞用培养液（DMEM）稀释，制备成细胞悬液接种于培养瓶，移至 5%二氧化碳培养箱中，37℃进行培养。24h 后，在倒置显微镜下可见细胞贴壁生长，呈三角形、纺锤形、多角形等多种形态，以后细胞体积增大，数量增多，融合呈铺石状排列。以后每 3 天换一次培养液，待细胞生长达一定数量后传代，取继代成骨细胞，供药理实验用。

2、破骨细胞的获得和培养

（1）骨片的制备

新鲜灭活成人长骨用钢锯或锯式切片机（LEITZ 1600 德国生产）切成 60-70 μm 厚，再用剪刀剪成 5×5mm 大小，用超声波清洗后，常规消毒。

（2）破骨细胞的培养

24h 内新生鼠，在无菌条件下取四肢，分离股骨、肱骨和胫骨，去除骨表面的软组织和骨髓，在培养液中将骨干纵向剖开，用解剖刀将骨质轻轻刮入培养液内，用吸管反复吹打骨质碎片，使附着于碎骨片上的破骨细胞游离出来，过滤、离心，制成细胞悬液，接种于含骨片的孔板中，5%二氧化碳条件下 37℃培养 30 分钟，冲洗未贴壁细胞，更换培养液，继续培养观察。破骨细胞 2h 后形态逐渐清晰，呈油煎蛋形、漏斗形或不规则形，细胞内有几个到十几个细胞核，胞浆内有时可见大小不等的空泡。酸性磷酸酶（ACP）和抗酒石酸酸性磷酸酶（TRACP）染色破骨细胞胞浆内酶活性部位呈红色，有大小不等的空泡，核呈阴性。

3、化合物对成骨细胞的作用

成骨细胞接种于孔板上，每个化合物配成一系列浓度（ 10^{-9} – 10^{-6} mol/L），连续观察 10 天，每两天检测一次，以 MTT（噻唑兰）比色试验，反应细胞增殖情况。

在细胞分别培养至第 12 天、第 18 天、第 24 天，培养液中加入药物，两天后收集培养瓶的上清液进行相关检测。I 型胶原的检测采用双抗夹心法，以对硝基苯酯二钠盐比色法检测碱性磷酸酶，用血清骨钙素放免药盒检测骨钙素。

4、化合物对破骨细胞的作用

将分离获得的破骨细胞悬液加入预置骨片的孔板共同培养 24h 后，在培养液中加入药物干扰，定时收集培养液，测培养液中抗酒石酸酸性磷酸酶活性和钙浓度。前者采用酸性磷酸酶试剂盒（ α -磷酸萘酚法 由上海长征康仁医学科学有限公司提供）测定，后者采用原子吸收法测定。实验结束时将含细胞骨片用戊二醛固定进行抗酒石酸酸性磷酸酶特异性染色，计阳性细胞数，综合判断化合物对破骨细胞抑制作用。

实例：化合物 ZCY-49, 对成骨细胞和破骨细胞的作用

ZCY-49 在有效浓度范围内与对照组相比对成骨细胞有增殖作用, 并明显促进骨钙素的分泌并呈量效关系, 对破骨细胞的抑制作用比阳性药物阿伦磷酸更为显著, 具体结果如下表。

表 2 ZCY-49 对成骨细胞的作用结果

检测指标	浓度 (m/l)	均数	标准差	对照	P 值
增殖	10^{-6}	0.8593	0.1626	1.0775± 0.05669	0.05
	10^{-7}	1.2173	0.1125		0.015
	10^{-8}	1.1102	0.0946		0.464
	10^{-9}	1.1208	0.07062		0.275
骨钙素	10^{-6}	11.7310	1.4220	3.9241±0.3225	0
	10^{-7}	8.6300	0.1750		0
	10^{-8}	4.7287	0.01593		0.021
	10^{-9}	4.0701	0.1652		0.583

表 3 ZCY-49 对破骨细胞的作用

检测指标	作用时间	对照	阿伦膦酸	ZCY-49
钙含量(mg/L)	0h	124±3	122±3	124±6
	24h	122±5	119±7	117±11
	48h	120±3	123±4	122±5
	72h	174±8	184±26	166±23
TRACP 活性(%)	24h	35.7±25.7	17.0±10.4	18.7±7.7
	48h	24.8±9.0	11.9±10.2	14.8±8.3
	72h	22.8±6.1	10.4±6.8	15.8±14.1
细胞计数	7d	354±169	185±91*	113±64**

注* $P<0.05$, ** $P<0.01$

实施例

例 1 2,3-二甲氧基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸双钠盐 (ZCY-49, SF-7)

取 3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸 0.5g (2.1mmol) 溶于 10% 氢氧化钠溶液 5ml 中。室温搅拌下分批加入 2,3-二甲氧基苯甲酰氯 0.8g (4mmol), 加毕, 室温搅拌 4h 后反应液用 6N 盐酸酸化至 pH=3-4。滤去 2,3-二甲氧基苯甲酸 (回收), 滤液用食盐饱和, 室温放置结晶得白色晶体 0.54g, 产率 52.6%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{12}H_{17}O_{10}NP_2Na_2 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C27.96, H4.85, N2.72; 实测值 (%): C27.97, H4.82, N2.81。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.35-2.50 (m, 2H, CH₂<); 3.80-3.89 (m, 2H, -NHCH₂-); 3.91 (s, 1H, -OCH₃); 3.98 (s, 1H, -OCH₃); 7.24-7.36 (m, 3H, ArH)。

^{13}C NMR (D_2O) ppm: 35.10 (CH₂<); 38.15 (-NHCH₂-); 58.49 (-CH₃); 64.22 (-OCH₃); 75.04 (1-C); 118.21-154.59 (6C, Ar); 171.21 (C=O)。

^{31}P NMR (D_2O) ppm: 19.49。

例 2 3,4-亚甲基二氧苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸单钠盐 (ZCY-52)

取 3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸 0.5g (2.1mmol) 溶于 10% 氢氧化钠溶液 5ml 中。室温搅拌下分批加入 3,4-亚甲基二氧苯甲酰氯 0.8g (4.3mmol), 加毕, 室温搅拌 4h 后反应液用 6N 盐酸酸化至 pH<2。滤去 3,4-亚甲基二氧苯甲酸 (回收), 滤液滴加丙

酮至浑浊, 5℃放置结晶得白色晶体 0.61g, 产率 70.0%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{14}O_{10}NP_2Na \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C29.94, H4.11, N3.18; 实测值 (%): C30.04, H4.06, N3.28。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.20–2.50 (m, 2H, $CH_2<$); 3.63–3.87 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 6.11 (s, 2H, $CH_2O_2<$); 6.92–7.08 (d, 1H, ArH); 7.31 (s, 1H, ArH); 7.37–7.47 (d, 1H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 1646.9, 1488.8, 1184.1, 1033.7, 935.4, 754.0, 534.2。

按照例 2 方法得到下列化合物 (例 3–7)

例 3 对甲基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸单钠盐 (ZCY-10)

产率 63.5%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{16}O_8NP_2Na \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C32.13, H4.90, N3.41; 实测值 (%): C32.14, H4.73, N3.60。 ^1H NMR (D_2O) ppm: 2.25–2.62 (m, 2H, $CH_2<$); 2.47 (s, 3H, $-CH_3$); 3.68–3.92 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.32–7.47 (d, 2H, ArH); ; 7.66–7.80 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 1641.2, 1538.9, 1502.3, 1186.0, 921.8, 835.0, 757.9, 534.2。

例 4 对甲氧基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸单钠盐 (ZCY-37)

产率 71.2%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{16}O_9NP_2Na \cdot H_2O$, 理论值 (%): C32.28, H4.43, N3.42; 实测值 (%): C32.59, H4.56, N3.56。 ^1H NMR (D_2O) ppm: 2.25–2.52 (m, 2H, $CH_2<$); 3.64–3.87 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 3.95 (s, 2H, $-OCH_3$); 6.97–7.25 (d, 2H, ArH); ; 7.65–7.90 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 1637.3, 1540.9, 1261.2, 1186.0, 1081.9, 933.4, 846.6, 767.5, 522.6。

例 5 对碘苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸单钠盐 (ZCY-48)

产率 63.4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{10}H_{13}O_8NP_2INa$, 理论值 (%): C24.66, H2.69, N2.88; 实测值 (%): C24.97, H2.86, N2.64。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.23–2.46 (m, 2H, $CH_2<$); 3.67–3.83 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.16–7.57 (d, 2H, ArH); ; 7.94–8.04 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3317.0, 1645.0, 1538.9, 1193.7, 1153.2, 1066.5, 933.4, 495.6。

例 6 对硝基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸单钠盐 (ZCY-58)

产率 58.2%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{10}H_{13}O_{10}N_2P_2Na \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C26.10, H4.16, N6.09; 实测值 (%): C25.85, H4.17, N6.32。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.31–2.40 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.70–3.82 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.90–8.01 (d, 2H, ArH); 8.31–8.40 (d, 2H, ArH).

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 645.0, 1600.7, 1521.6, 1351.9, 1226.5, 1186.0, 1078.0, 927.0, 869.8, 715.5, 520.7.

例 7 2,3-二甲氧基-5-硝基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸单钠盐 (ZCY-55)

产率 52.5%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{P}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C27.70, H4.46, N5.38; 实测值 (%): C27.93, H4.35, N5.33。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.38–2.45 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.73–3.86 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 3.98 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4.02 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 8.01 (s, 1H, ArH); 8.13 (s, 1H, ArH).

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1641.2, 1525.4, 1342.2, 1265.1, 1188.0, 1083.8, 977.7, 742.5, 524.6.

例 8 2-氯-4-硫甲基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-76)

取 3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸 0.4g (1.7mmol) 溶于 10% 氢氧化钠溶液 5ml 中。室温搅拌下分批加入 2-氯-4-硫甲基苯甲酰氯 0.88g (4mmol), 加毕, 室温搅拌 2h 后反应液用乙醚洗至澄清, 滴加甲醇至不再有沉淀析出。过滤, 甲醇-水重结晶得白色固体 0.43g, 产率 46.7%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{NP}_2\text{SClNa}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C24.48, H3.55, N2.60; 实测值 (%): C24.62, H3.76, N2.86。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.30–2.46 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 2.65 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$); 3.75–3.92 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.43–7.62 (m, 3H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1641.2, 1535.1, 1463.7, 1309.4, 1107.0, 958.5, 894.8, 549.6。

按照例 8 方法得到下列化合物 (例 9–29)

例 9 间甲氧基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-1)

产率 71.8%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_9\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C27.00, H4.12, N2.86; 实测值 (%): C26.99, H4.16, N2.76。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.12–2.46 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.66–3.81 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 3.91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 7.20 (s, 1H, ArH); 7.29–7.58 (m, 3H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1633.4, 1583.3, 1548.6, 1245.8, 1120.5, 1089.6, 894.8, 549.6。

例 10 苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-4)

产率 56.2%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{10}H_{12}O_8NP_2Na_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C26.16, H3.95, N3.05; 实测值 (%): C26.59, H3.84, N3.03。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.16–2.48 (m, 2H, $CH_2<$); 3.62–3.92 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.40–8.06 (m, 5H, ArH)

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1646.9, 1535.1, 1486.9, 1147.5, 1087.7, 717.4, 609.4, 549.6。

例 11 间氯苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-7)

产率 46.0%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{10}H_{11}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 5H_2O$, 理论值 (%): C22.68, H4.00, N2.64; 实测值 (%): C22.31, H3.60, N2.49。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.125–2.45 (m, 2H, $CH_2<$); 3.67–3.87 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.45–7.80 (m, 3H, ArH); 7.85 (s, 1H, ArH)

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1633.4, 1569.8, 1324.9, 1116.6, 1081.9, 956.5, 748.3, 680.8, 559.3。

例 12 邻甲基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-13)

产率 51.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{14}O_8NP_2Na_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C26.88, H4.48, N2.85; 实测值 (%): C26.69, H4.57, N3.17。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.25–2.48 (m, 2H, $CH_2<$); 2.42 (s, 3H, $-CH_3$); 3.28–3.43 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.25–7.48 (m, 4H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1629.6, 1538.9, 1319.1, 1089.6, 956.5, 902.5, 553.5。

例 13 邻氟苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-16)

产率 43.3%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{10}H_{11}O_8NP_2FNa_3 \cdot 5H_2O$, 理论值 (%): C23.40, H4.12, N2.73; 实测值 (%): C23.79, H3.99, N2.88。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.17–2.48 (m, 2H, $CH_2<$); 3.68–3.84 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.20–7.78 (m, 4H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1637.3, 1544.7, 1483.0, 1222.7, 1108.9, 458.5, 756.0, 563.1。

例 14 邻氯苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-18)

产率 65.6%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{10}H_{11}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C23.48, H3.74, N2.74; 实测值 (%): C23.60, H3.66, N2.72。

^1H NMR (D_2O) ppm: 2.15–2.52 (m, 2H, $CH_2<$); 3.70–3.90 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.35–7.70 (m,

4H, ArH).

IR(cm⁻¹):3200-3500(结晶水), 1633. 4, 1542. 8, 1434. 8, 1112. 7, 958. 5, 750. 2, 561. 2 .

例 15 邻甲氧基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-22)

产率 55. 3%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₁H₁₄O₉NP₂Na₃·2H₂O, 理论值 (%): C28. 02, H3. 82, N2. 97; 实测值 (%): C27. 96, H3. 46, N3. 26。

¹HNMR(D₂O) ppm:2. 15-2. 37 (m, 2H, CH₂<); 3. 26-3. 36 (m, 2H, -NHCH₂-); 3. 97 (s, 3H, -OCH₃); 7. 10-7. 78 (m, 4H, ArH)

IR(cm⁻¹):3200-3500(结晶水), 1635. 4, 1540. 9, 1307. 5, 1242. 0, 1139. 7, 1076. 1, 968. 1, 757. 9, 549. 6 .

例 16 对氯苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-25)

产率 70. 5%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₀H₁₁O₈NP₂ClNa₃·4H₂O, 理论值 (%): C23. 48, H3. 74, N2. 74; 实测值 (%): C23. 44, H3. 51, N2. 63。

¹HNMR(D₂O) ppm:2. 16-2. 39 (m, 2H, CH₂<); 3. 66-3. 84 (m, 2H, -NHCH₂-); 7. 46-7. 62 (d, 2H, ArH); 7. 71-7. 87 (d, 2H, ArH) .

IR(cm⁻¹):3200-3500(结晶水), 1643. 1, 1529. 3, 1351. 9, 1120. 5, 1083. 6, 902. 5, 551. 6 .

例 17 邻硝基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-1)

产率 87. 1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₀H₁₁O₁₀N₂P₂Na₃·2H₂O, 理论值 (%): C24. 71, H3. 11, N5. 76; 实测值 (%): C24. 63, H3. 14, N5. 63。

¹HNMR(D₂O) ppm:2. 16-2. 48 (m, 2H, CH₂<); 3. 65-3. 93 (m, 2H, -NHCH₂-); 7. 58-8. 34 (m, 4H, ArH) .

IR(cm⁻¹):3200-3500(结晶水), 1631. 5, 1596. 8, 1486. 9, 1120. 5, 954. 6, 559. 3。

例 18 间溴苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-31)

产率 65. 4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₀H₁₁O₈NP₂BrNa₃·4H₂O, 理论值 (%): C21. 60, H3. 44, N2. 52; 实测值 (%): C21. 82, H3. 16, N2. 51。

¹HNMR(D₂O) ppm:2. 15-2. 42 (m, 2H, CH₂<); 3. 50-3. 90 (m, 2H, -NHCH₂-); 7. 36-8. 06 (m, 4H, ArH) .

IR (cm⁻¹):3200-3500(结晶水), 1631. 5, 1562. 1, 1324. 9, 1108. 9, 958. 5, 559. 3

例 19 邻碘苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-34)

产率 72. 1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₀H₁₁O₈NP₂INa₃·4. 5H₂O, 理论值 (%):

C19.62, H3.29, N2.29; 实测值 (%): C19.79, H2.95, N2.28。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.18–2.43 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.66–3.89 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.15–8.07 (m, 4H, ArH)

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1631.5, 1587.2, 1537.0, 1116.6, 956.5, 746.3, 557.3。

例 20 3,5-二硝基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-40)

产率 51.1%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_{12}\text{N}_3\text{P}_2\text{Na}_3 \cdot \text{NaCl} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C19.62, H3.29, N2.29; 实测值 (%): C19.79, H2.95, N2.28。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.15–2.52 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.52–3.98 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 9.08 (s, 1H, ArH); 9.28 (s, 1H, ArH)

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1652.7, 1542.8, 1348.6, 1112.7, 956.5, 721.3, 559.3。

例 21 3,4-二甲氧基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-43)

产率 68.4%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{NP}_2 \cdot \text{Na}_3 \cdot \text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C25.74, H3.57, N2.50; 实测值 (%): C26.06, H3.90, N2.77。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.21–2.38 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.71–3.83 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 3.99 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4.00 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 7.14–7.25 (d, 1H, ArH); 7.50 (s, 1H, ArH), 7.53–7.60 (d, 1H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1627.7, 1581.4, 1510.0, 1272.8, 1128.2, 958.5, 557.3。

例 22 间硝基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-61)

产率 80.0%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_2\text{P}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C23.82, H3.40, N5.56; 实测值 (%): C23.83, H3.48, N5.50。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.25–2.46 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 3.75–3.90 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.73–7.89 (m, 1H, ArH); 8.21–8.33 (d, 1H, ArH), 8.45–8.55 (d, 1H, ArH); 8.73 (s, 1H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200–3500 (结晶水), 1641.2, 1529.3, 1353.8, 1097.3, 958.5, 717.4, 553.5。

例 23 间甲基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-64)

产率 80.0%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_{10}\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C23.82, H3.40, N2.96; 实测值 (%): C28.17, H4.33, N2.98。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 2.28–2.31 (m, 2H, $\text{CH}_2<$); 2.46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3.65–3.85 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$)

NHCH₂-); 7.38-7.70(m, 4H, ArH).

IR(cm⁻¹): 3200-3500(结晶水), 1633.4, 1548.6, 1324.9, 1116.6, 1091.5, 958.5, 892.9, 742.5, 551.6。

例 24 对溴苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐(ZCY-67)

产率 43.5%, mp>300℃(分解)。元素分析 C₁₀H₁₁O₈NPBrNa₃·3H₂O, 理论值(%): C22.32, H3.18, N2.60; 实测值(%): C22.32, H3.48, N2.60。

¹HNMR(D₂O) ppm: 2.24-2.44(m, 2H, CH₂<); 3.70-3.88(m, 2H, -NHCH₂-); 7.68-7.76(d, 2H, ArH); 7.76-7.86(d, 2H, ArH)

IR(cm⁻¹): 3200-3500(结晶水), 1629.6, 1592.9, 1483.0, 1114.7, 1074.2, 958.5, 754.0, 561.2。

例 25 对氟苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐(ZCY-67)

产率 43.5%, mp>300℃(分解)。元素分析 C₁₀H₁₁O₈NP₂FNa₃·3H₂O, 理论值(%): C26.16, H3.24, N3.05; 实测值(%): C26.26, H3.18, N3.01。

¹HNMR(D₂O) ppm: 2.11-2.49(m, 2H, CH₂<); 3.56-3.95(m, 2H, -NHCH₂-); 7.20-7.40(m, 2H, ArH); 7.80-8.02(m, 2H, ArH)

IR(cm⁻¹): 3200-3500(结晶水), 1633.4, 1604.5, 1504.2, 1234.2, 1108.9, 958.5, 850.5, 559.3。

26 间三氟甲基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐(ZCY-73)

产率 58.0%, mp>300℃(分解)。元素分析 C₁₁H₁₁O₈NP₂F₃Na₃·2.5H₂O, 理论值(%): C25.50, H3.11, N3.70; 实测值(%): C25.34, H2.88, N2.75。

¹HNMR(D₂O) ppm: 2.20-2.45(m, 2H, CH₂<); 3.70-3.90(m, 2H, -NHCH₂-); 7.65-8.10(m, 4H, ArH);

IR(cm⁻¹): 3200-3500(结晶水), 1637.3, 1591.0, 1552.4, 1440.6, 1338.4, 1124.3, 958.5, 696.2, 559.3。

例 27 2-乙酰基-5-氯-苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐(ZCY-79)

产率 49.7%, mp>300℃(分解)。元素分析 C₁₂H₁₃O₉NP₂ClNa₃·2.5H₂O, 理论值(%): C28.10, H3.51, N2.73; 实测值(%): C27.88, H3.90, N2.95。

¹HNMR(D₂O) ppm: 2.28-3.05(m, 2H, CH₂<); 3.46(s, 3H, -CH₃); 3.75-3.90(m, 2H, -NHCH₂-); 6.70-6.75(d, 1H, ArH); 7.20-7.28(d, 1H, ArH); 7.75(s, 1H, ArH)。

IR(cm⁻¹): 3200-3500(结晶水), 1645.0, 1538.9, 1321.0, 1112.7, 958.5, 757.9, 559.3。

例 28 对异丙基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-85)

产率 67.1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{18}O_8NP_2Na_3 \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C32.30, H4.45, N2.90; 实测值 (%): C29.89, H4.39, N2.79。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.30-1.39 (d, 6H, -CH₃); 2.31-2.48 (m, 2H, CH₂<); 3.05-3.13 (m, 1H, CH₂<); 3.78-3.85 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.50-7.56 (d, 2H, ArH); 7.82-7.90 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2962.2, 1623.8, 1550.5, 1319.1, 1172.5, 1074.2, 908.3, 547.7。

例 29 对乙氧基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-88)

产率 44.4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{12}H_{16}O_9NP_2Na_3 \cdot NaCl \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C25.65, H3.92, N2.49; 实测值 (%): C25.89, H4.11, N2.86。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.40-1.51 (m, 3H, -CH₃); 2.21-2.35 (m, 2H, CH₂<); 3.70-3.83 (m, 2H, -NHCH₂-); 4.20-4.28 (m, 2H, -OCH₂-); 7.10-7.15 (d, 2H, ArH); 7.82-7.90 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1633.4, 1608.4, 1554.4, 1516.2, 1255.5, 1116.6, 1081.9, 956.5, 559.3。

例 30 对氨基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸 (ZCY-91)

取对硝基苯甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸钠盐 0.5g (1.1mmol) 溶于 10ml 5% 氨水中, 加入 0.05g 5% Pd-C, 常温常压下通入氢气, 搅拌过夜, 过滤, 滴入 6N 盐酸至不再有沉淀析出, 过得 0.41g 白色固体 (含无机盐) 产率 93.4%, mp=248-250℃。元素分析 $C_{10}H_{16}O_8NP_2 \cdot 0.5NH_4Cl \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C30.06, H5.01, N8.77; 实测值 (%): C29.56, H5.00, N8.34。

^1H NMR (D_2O , NaHCO₃) ppm: 2.20-2.39 (m, 2H, CH₂<); 3.71-3.80 (m, 2H, -NHCH₂-); 6.89-6.95 (d, 2H, ArH); 7.68-7.75 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1645.0, 1540.9, 1504.2, 1297.9, 1126.2, 1070.3, 927.6, 516.8。

例 31 对硝基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸双钠盐 (ZCY-59)

取 4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸 0.6g (2.4mmol) 溶于 10% 氢氧化钠溶液 5ml 中。室温搅拌下分批加入对硝基苯甲酰氯 1.2g (6.5mmol), 加毕, 室温搅拌至酰氯完全溶解后反应液用 6N 盐酸酸化至 pH=7-8。滴入甲醇至不再有沉淀产生, 过滤, 甲醇-水重结晶得白色晶体 0.47g, 产率 42.3%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{14}O_{10}N_2P_2Na_2 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C28.71, H3.50, N6.09; 实测值 (%): C28.66, H3.33, N5.93。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm: 1.80–2.20 (m, 4H, CH_2 <); 3.39–3.62 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.90–8.10 (d, 2H, ArH); 8.28–8.41 (d, 2H, ArH).

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 1633.4, 1583.3, 1486.9, 1322.9, 1245.8, 1120.5, 1089.6, 894.8, 549.6.

例 32 3,4-二甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-44)

取 4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸 0.5g (2mmol) 溶于 10% 氢氧化钠溶液 5ml 中。室温搅拌下分批加入 3,4-二甲氧基苯甲酰氯 1.3g (6.5mmol), 加毕, 室温搅拌 4h, 反应液用乙醚洗至澄清后滴入甲醇至不再有沉淀产生, 过滤, 甲醇-水重结晶得白色晶体 0.65g, 产率 60.7%, $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_{10}\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C29.28, H4.54, N2.63; 实测值 (%): C29.03, H4.37, N2.68。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm: 1.90–2.17 (m, 4H, CH_2 <); 3.44–3.56 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 3.99 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4.00 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 7.10–7.23 (d, 1H, ArH); 7.46 (s, 1H, ArH); 7.50–7.60 (d, 1H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水) 1631.5, 1581.4, 1510.0, 1274.7, 1232.3, 1130.1, 1022.1, 958.5, 557.3。

按照例 32 方法制得下列化合物 (例 33–60)

例 33 间甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-2)

产率 40.6%, $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_9\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C28.64, H4.40, N2.78; 实测值 (%): C28.95, H4.45, N2.80。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm: 1.79–2.20 (m, 4H, CH_2 <); 3.29–3.59 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 3.90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 7.09–7.60 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 1633.4, 1581.4, 1544.7, 1242.0, 1120.5, 1093.5, 896.8, 754.0, 551.6。

例 34 苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-6)

产率 77.6%, $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C26.90, H4.51, N2.85; 实测值 (%): C26.87, H4.46, N2.74。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm: 1.76–2.26 (m, 4H, CH_2 <); 3.21–3.67 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.18–8.15 (m, 5H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 1629.6, 1548.6, 1315.2, 1093.5, 958.5, 709.7, 555.4。

例 35 间氯苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-8)

产率 70.6%, $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{NP}_2\text{ClNa}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%):

C24. 30, H4. 26, N2. 58; 实测值 (%): C24. 44, H4. 18, N2. 52.

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 88-2. 16 (m, 4H, CH_2 <); 3. 39-3. 58 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 46-7. 77 (m, 3H, ArH); 7. 80 (s, 1H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1629. 6, 1569. 8, 1321. 0, 1097. 3, 958. 5, 892. 9, 746. 3, 549. 6。

例 36 对甲基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-11)

产率 43. 6%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C29. 58, H4. 55, N2. 88; 实测值 (%): C29. 46, H4. 32, N2. 87。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 87-2. 12 (m, 4H, CH_2 <); 2. 44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3. 42-3. 55 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 31-7. 45 (d, 2H, ArH); 7. 66-7. 77 (d, 2H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1625. 7, 1552. 4, 1324. 9, 1108. 9, 960. 4, 752. 1, 563. 1。

例 37 邻甲基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-14)

产率 41. 9%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 5. 25\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C27. 31, H5. 06, N2. 65; 实测值 (%): C27. 02, H4. 56, N2. 83。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 91 -2. 15 (m, 4H, CH_2 <); 2. 42 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3. 28-3. 43 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 25-7. 48 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1631. 5, 1542. 8, 1110. 8, 958. 5, 555. 4。

例 38 邻氯苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-20)

产率 42. 4%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{NP}_2\text{ClNa}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C25. 13, H4. 03, N2. 66; 实测值 (%): C25. 33, H4. 03, N2. 69。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 85-2. 26 (m, 4H, CH_2 <); 3. 37-3. 63 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 32-7. 75 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1631. 4, 1544. 7, 1108. 9, 960. 4, 557. 3。

例 39 邻氟苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-21)

产率 70. 6%, mp > 300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{NP}_2\text{FNa}_3 \cdot 2\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C23. 28, H3. 00, N2. 47; 实测值 (%): C23. 03, H3. 14, N2. 57。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 86-2. 09 (m, 4H, CH_2 <); 3. 41-3. 50 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 21-7. 76 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1645. 0, 1542. 8, 1483. 0, 1317. 2, 1112. 7, 962. 3, 756. 0, 555. 4。

例 40 邻甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-23)

产率 45.6%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{12}H_{16}O_9NP_2Na_3 \cdot 0.5NaCl \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C26.17, H4.36, N2.54; 实测值 (%): C25.99, H4.35, N2.98。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.83-2.25 (m, 4H, $CH_2<$); 3.38-3.60 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 4.03 (s, 3H, $-OCH_3$); 7.08-7.81 (m, 4H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1637.3, 1546.7, 1484.9, 1243.9, 1107.0, 956.5, 754.0, 553.5。

例 41 对氯苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-26)

产率 50.0%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{13}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C25.13, H4.03, N2.66; 实测值 (%): C25.43, H3.85, N2.55。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.83-2.10 (m, 4H, $CH_2<$); 3.31-3.47 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.45-7.58 (d, 2H, ArH); 7.68-7.80 (d, 2H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1627.7, 1550.5, 1486.9, 1095.4, 960.4, 563.1。

例 42 邻硝基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-29)

产率 71.2%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{13}O_{10}N_2P_2Na_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C25.50, H3.70, N5.40; 实测值 (%): C25.58, H3.68, N5.34。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.80-2.35 (m, 4H, $CH_2<$); 3.30-3.68 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.58-8.33 (m, 4H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1641.2, 1529.3, 1351.9, 1105.0, 958.5, 553.5。

例 43 间溴苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-32)

产率 50.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{13}O_8NP_2BrNa_3 \cdot 2.5H_2O$, 理论值 (%): C24.33, H3.34, N2.58; 实测值 (%): C24.35, H3.37, N2.62。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.80-2.28 (m, 4H, $CH_2<$); 3.27-3.66 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.36-7.88 (m, 3H, ArH); 8.01 (s, 1H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1629.6, 1564.0, 1321.0, 1108.9, 958.5, 559.3。

例 44 邻碘苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-35)

产率 50.4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{13}O_8NP_2INa_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C22.05, H3.20, N2.34; 实测值 (%): C22.41, H3.11, N2.36。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.90-2.25 (m, 4H, $CH_2<$); 3.38-3.58 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.20-8.08 (m, 4H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1635.4, 1587.2, 1461.8, 1313.3, 1097.3, 958.5,

887. 1, 746. 3, 669. 2, 551. 6。

例 45 对甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-38)

产率 55. 4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{12}H_{16}O_9NP_2Na_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C27. 65, H4. 64, N2. 69; 实测值 (%): C27. 88, H4. 49, N2. 96。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 83-2. 22 (m, 4H, $CH_2<$); 3. 39-3. 53 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 3. 91 (s, 3H, $-OCH_3$); 7. 01-7. 13 (d, 2H, ArH); 7. 70-7. 90 (d, 2H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1608. 4, 1552. 4, 1506. 2, 1257. 4, 1180. 2, 1110. 8, 958. 5, 846. 6, 557. 3。

例 46 3, 5-二硝基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-41)

产率 56. 4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{12}O_{12}N_3P_2Na_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C22. 73, H3. 47, N7. 23; 实测值 (%): C23. 02, H3. 28, N6. 85。

^1H NMR (D_2O) ppm 1. 88 -2. 12 (m, 4H, $CH_2<$); 3. 45-3. 55 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 9. 08 (s, 1H, ArH); 9. 28 (s, 1H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 3099. 1, 1652. 7, 1540. 9, 1348. 0, 1081. 9, 960. 4, 721. 3, 555. 4。

例 47 对碘苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-46)

产率 63. 2%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{11}H_{13}O_8NP_2INa_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C21. 39, H3. 40, N2. 27; 实测值 (%): C20. 97, H3. 54, N2. 99。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 90 -2. 25 (m, 4H, $CH_2<$); 3. 10-3. 58 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7. 48-7. 68 (d, 2H, ArH); 7. 88-8. 08 (d, 2H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1635. 4, 1589. 1, 1481. 1, 1216. 9, 1097. 3, 956. 5, 567. 0。

例 48 2, 3-二甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-50)

产率: 44. 8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{18}O_{10}NP_2Na_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C29. 28, H4. 54, N2. 63; 实测值 (%): C28. 87, H4. 58, N2. 49。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1. 91-2. 01 (m, 4H, $CH_2<$); 3. 36-3. 47 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 3. 84 (s, 3H, $-OCH_3$); 3. 91 (s, 3H, $-OCH_3$); 7. 11-7. 25 (m, 3H, ArH)。

IR (cm $^{-1}$): 3200-3500 (结晶水), 1639. 2, 1577. 5, 1542. 8, 1473. 4, 1265. 1, 1085. 7, 960. 4, 561. 2。

例 49 3, 4-亚甲基二氧苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-53)

产率: 41. 2%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{12}H_{14}O_{10}NP_2Na_3 \cdot 2H_2O$, 理论值 (%):

C28. 87, H3. 63, N2. 81; 实测值 (%): C28. 72, H3. 68, N2. 67。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1. 90-2. 11 (m, 4H, $\text{CH}_2<$); 3. 33-3. 48 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 6. 09 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_2<$); 6. 90-7. 05 (d 1H, ArH); 7. 30 (s, 1H, ArH); 7. 35-7. 45 (d, 1H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1641. 2, 1602. 6, 1550. 5, 1486. 9, 1440. 6, 1263. 2, 1095. 4, 960. 4, 561. 2。

例 50 2, 3-二甲氧基-5-硝基-苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-56)

产率: 75. 7%, mp>300 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{P}_2\text{Na}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C27. 87, H3. 78, N5. 00; 实测值 (%): C27. 75, H3. 51, N4. 83。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1. 90 -2. 20 (m, 4H, $\text{CH}_2<$); 3. 35-3. 58 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 4. 00 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4. 05 (s, 3H, OC H_3); 8. 03 (s, 1H, ArH); 8. 10 (s, 1H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1648. 9, 1581. 4, 1527. 4, 1346. 1, 1269. 0, 1097. 3, 962. 3, 561. 2。

例 51 间硝基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-62)

产率: 57. 9%, mp>300 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{P}_2\text{Na}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C25. 50, H3. 70, N5. 40; 实测值 (%): C25. 41, H3. 84, N5. 27。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1. 95- 2. 30 (m, 4H, $\text{CH}_2<$); 3. 58-3. 62 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 80-8. 63 (m, 3H, ArH); 8. 75 (s, 1H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1643. 1, 1529. 3, 1353. 8, 1105. 0, 960. 4, 717. 4, 555. 4。

例 52 间甲基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-65)

产率: 51. 2%, mp>300 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{NP}_2\text{Na}_3 \cdot 2. 5\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C30. 14, H4. 43, N2. 93; 实测值 (%): C30. 12, H4. 43, N3. 05。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1. 88 -2. 38 (m, 4H, $\text{CH}_2<$); 2. 43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3. 33-3. 62 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 23-7. 78 (m, 4H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1633. 4, 1544. 7, 1583. 3, 1319. 1, 1095. 4, 958. 5, 896. 8, 744. 4, 553. 5。

例 53 对溴苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-68)

产率: 52. 1%, mp>300 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{NP}_2\text{BrNa}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C22. 45, H3. 91, N2. 38; 实测值 (%): C21. 46, H3. 51, N2. 64。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1. 84 -2. 40 (m, 4H, $\text{CH}_2<$); 3. 60-3. 80 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7. 58-

7.80 (m, 4H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1629.6, 1592.9, 1558.2, 1483.0, 1220.7, 1108.9, 958.5, 565.0。

例 54 对氟苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-71)

产率: 49.3%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₁H₁₃O₈NP₂FNa₃·H₂O, 理论值 (%): C29.03, H3.32, N3.08; 实测值 (%): C28.74, H3.62, N3.02。

¹HNMR (D₂O) ppm: 2.00 -2.50 (m, 4H, CH₂<); 3.47-3.63 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.30-7.45 (m, 2H, ArH); 1.90-8.02 (m, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1631.5, 1604.5, 1552.4, 1504.2, 1324.9, 1232.3, 1161.0, 1099.2, 958.5, 852.4, 765.6, 557.3。

例 55 间三氟甲基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-74)

产率: 40.9%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₂H₁₃O₈NP₂F₃Na₃·3H₂O, 理论值 (%): C26.63, H3.54, N2.59; 实测值 (%): C26.73, H3.42, N2.66。

¹HNMR (D₂O) ppm: 1.95-2.40 (m, 4H, CH₂<); 3.45-3.63 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.70-8.22 (m, 4H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1637.3, 1591.0, 1552.4, 1438.7, 1338.4, 1282.5, 1124.3, 1074.2, 958.5, 696.2, 563.1。

例 56 2-氯-4-硫甲基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-77)

产率: 44.9%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₂H₁₅O₈NP₂SClNa₃·3H₂O, 理论值 (%): C26.03, H3.82, N2.53; 实测值 (%): C25.77, H3.92, N3.04。

¹HNMR (D₂O) ppm: 1.85 -2.42 (m, 4H, CH₂<); 2.58 (s, 3H, -SCH₃); 3.37-3.62 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.27-7.57 (m, 3H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1639.2, 1540.9, 1463.7, 1311.4, 1105.0, 956.5, 551.6。

例 57 2-乙酰基-5-氯苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-80)

产率: 51.1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₃H₁₅O₉NP₂ClNa₃·5H₂O, 理论值 (%): C26.64, H4.27, N2.39; 实测值 (%): C26.57, H4.30, N3.01。

¹HNMR (D₂O) ppm: 1.90 -2.15 (m, 4H, CH₂<); 3.45 (s, 3H, -CH₃); 3.62-3.70 (m, 2H, -NHCH₂-); 6.68-6.72 (d, 1H, ArH); 7.20-7.61 (d, 1H, ArH); 7.75 (s, 1H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1639.2, 1596.8, 1540.9, 1477.2, 1319.1, 1189.9, 1110.8, 958.5, 759.8, 561.2。

例 58 对异丙基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-86)

产率: 51.3%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{20}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C32.62, H5.05, N2.42; 实测值 (%): C32.35, H5.04, N2.42。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.29-1.35 (d, 6H, -CH₃); 2.01-2.31 (m, 4H, CH₂<); 3.05-3.15 (m, 1H, -CH<); 3.30-3.52 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.29-7.35 (d, 2H, ArH); 7.60-7.61 (d, 2H, ArH)。IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1637.3, 1548.6, 1504.2, 1209.2, 1078.0, 912.2, 551.6。

例 59 对乙氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-89)

产率: 57.9%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{18}O_9NP_2Na_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C30.19, H4.68, N2.71; 实测值 (%): C29.96, H4.25, N2.96。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.40-1.52 (m, 3H, -CH₃); 2.10-2.30 (m, 4H, CH₂<); 3.20-3.47 (m, 2H, -NHCH₂-); 4.18-4.30 (m, 2H, -OCH₂-); 7.00-7.15 (d, 2H, ArH); 7.78-7.90 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1608.4, 1550.5, 1506.2, 1307.5, 1255.5, 1112.7, 958.5, 563.1。

例 60 对甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸 (ZCY-92)

将对甲氧基苯甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-37) 0.5g (1.2mmol) 溶于少量水, 通过强酸性离子交换树脂, 用水洗脱, 收集 pH=2-5 的洗脱液, 浓缩蒸干得白色粉末 0.32g, 产率: 66.7%, mp231-233。元素分析 $C_{12}H_{19}O_9NP_2 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C35.91, H5.24, N3.49; 实测值 (%): C35.79, H5.16, N3.26。

例 61 对硝基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸双钠盐 (ZCY-60)

将 6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸 0.7g (2.5mmol) 溶于 10% 的氢氧化钠溶液 5ml 中, 室温搅拌下分批加入对硝基苯甲酰氯 1.20g (6.5mmol)。室温搅拌 6 h, 滤去少许不溶物, 滴入甲醇至不再有沉淀析出, 过滤, 甲醇-水重结晶得白色固体 0.65g, 产率: 53.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{18}O_{10}N_2P_2Na_2 \cdot 0.5H_2O$, 理论值 (%): C32.58, H4.00, N5.84; 实测值 (%): C32.37, H4.14, N5.36。 ^1H NMR (D_2O) ppm: 1.35-1.60 (m, 2H, CH₂<); 1.60-1.90 (m, 4H, CH₂<); 1.90-2.05 (m, 2H, CH₂<); 3.25-3.70 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.80-8.05 (d, 2H, ArH); 8.22-8.48 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2939.0, 1648.9, 1600.7, 1525.4, 1349.9, 1108.9, 956.5, 869.8, 719.3, 551.6

例 62 苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸双钠盐 (ZCY-5)

按照例 6 1 方法制得。产率: 55.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{19}O_8NP_2Na_2 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C35.23, H4.78, N3.16; 实测值 (%): C35.61, H4.68, N2.90。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.39–1.53 (m, 2H, $CH_2<$); 1.53–1.90 (m, 4H, $CH_2<$); 1.90–2.10 (m, 2H, $CH_2<$); 3.23–3.54 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.28–7.90 (m, 5H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 2933.2, 1639.2, 1542.8, 1490.7, 1309.4, 1174.5, 1062.6, 921.8, 711.6, 545.8。

例 63 对碘苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-47)

取 6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸 0.5g (1.8mmol) 溶于 10% 的氢氧化钠溶液 5ml 中, 室温搅拌下分批加入对碘苯甲酰氯 0.79g (2.9mmol)。室温搅拌 6h, 有少许粘稠物析出, 加热溶解后滴入甲醇至不再有沉淀析出, 过滤, 甲醇-水重结晶得白色固体 0.5g, 产率: 46.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{17}O_8NP_2INa_3 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C26.41, H3.24, N2.37; 实测值 (%): C26.63, H3.49, N2.14。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.33–1.50 (m, 2H, $CH_2<$); 1.50–1.83 (m, 4H, $CH_2<$); 1.83–2.05 (m, 2H, $CH_2<$); 3.47–3.55 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.35–7.68 (d, 2H, ArH); 7.72–8.06 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 1637.3, 1600.7, 1587.2, 1544.7, 1479.2, 1108.9, 1006.7, 954.6, 561.2。

按照例 6 3 的方法制得下列化合物 (例 6 4 – 8 9)

例 6 4 间甲氧基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-3)

产率: 54.1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{20}O_9NP_2Na_3 \cdot 2.5H_2O$, 理论值 (%): C32.20, H4.82, N2.68; 实测值 (%): C32.22, H4.45, N2.80。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.30–1.55 (m, 2H, $CH_2<$); 1.55–1.90 (m, 4H, $CH_2<$); 1.90–2.10 (m, 2H, $CH_2<$); 3.30–3.60 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 3.90 (s, 3H, $-OCH_3$); 6.92–7.60 (m, 4H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 2941.0, 1637.3, 1583.3, 1544.7, 1486.9, 1311.4, 1240.0, 1114.7, 956.5, 894.8, 754.0, 549.6。

例 65 间氯苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-9)

产率: 46.1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{17}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C29.15, H4.33, N2.62; 实测值 (%): C29.02, H4.36, N2.39。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.35–1.57 (m, 2H, $CH_2<$); 1.57–1.90 (m, 4H, $CH_2<$); 1.90–2.05 (m, 2H, $CH_2<$); 3.40–3.55 (m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.47–7.72 (m, 3H, ArH); 7.78 (s, 1H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200–3500 (结晶水), 2945.4, 1639.2, 1569.8, 1548.6, 1471.4, 1317.2,

1218.8, 1105.0, 956.5, 563.1。

例 66 对甲基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-12)

产率: 47.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{20}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C32.63, H5.08, N2.71; 实测值 (%): C32.58, H4.93, N2.70。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.35-1.55 (m, 2H, $CH_2<$); 1.55-1.85 (m, 4H, $CH_2<$); 1.85-2.06 (m, 2H, $CH_2<$); 2.44 (s, 3H, -CH₃); 3.36-3.50 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.34-7.44 (d, 2H, ArH); 7.63-7.75 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1635.0, 1550.5, 1506.2, 1108.9, 954.6, 563.1。

例 67 邻甲基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-15)

产率: 40.9%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{20}O_8NP_2Na_3 \cdot 4.5H_2O$, 理论值 (%): C31.01, H5.39, N2.58; 实测值 (%): C30.97, H5.04, N2.69。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.45-1.60 (m, 2H, $CH_2<$); 1.60-1.85 (m, 4H, $CH_2<$); 1.85-2.05 (m, 2H, $CH_2<$); 2.40 (s, 3H, -CH₃); 3.35-3.57 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.26-7.53 (m, 4H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2933.2, 1637.3, 1540.9, 1110.8, 954.6, 559.3。

例 68 邻氟苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-17)

产率: 43.0%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{17}O_8NP_2FNa_3 \cdot 4.75H_2O$, 理论值 (%): C28.35, H4.85, N2.54; 实测值 (%): C27.92, H4.24, N2.60。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.36-1.52 (m, 2H, $CH_2<$); 1.56-1.68 (m, 4H, $CH_2<$); 1.85-2.05 (m, 2H, $CH_2<$); 3.38-3.52 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.20-7.70 (m, 4H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1645.0, 1540.9, 1483.0, 1220.7, 1101.2, 956.5, 757.9, 561.2。

例 69 邻氯苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-19)

产率: 46.9%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{17}O_8NP_2ClNa_3 \cdot 4H_2O$, 理论值 (%): C28.20, H4.55, N2.53; 实测值 (%): C28.53, H4.56, N2.58。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.40-1.55 (m, 2H, $CH_2<$); 1.55-1.85 (m, 4H, $CH_2<$); 1.85-2.05 (m, 2H, $CH_2<$); 3.34-3.51 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.30-7.62 (m, 4H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2939.0, 1641.2, 1596.8, 1542.8, 1435.9, 1108.9, 956.5, 561.2。

例 70 邻甲氧基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-24)

产率: 62.5%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{20}O_9NP_2Na_3 \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C32.76, H4.71, N2.73; 实测值 (%): C32.57, H4.70, N2.95。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1.33–1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.55–1.85 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.86–2.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 3.36–3.47 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 3.93 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 7.06–7.70 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 2942.9, 1645.0, 1600.7, 1544.7, 1484.9, 1301.7, 1240.0, 1107.0, 900.6, 757.9, 549.6。

例 71 对氯苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-27)

产率: 41.7%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{NP}_2\text{ClNa}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C28.20, H4.55, N2.53; 实测值 (%): C28.58, H4.23, N2.39。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1.35–1.45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.54–1.76 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.82–2.01 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 3.38–3.48 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.48–7.58 (d, 2H, ArH); 7.66–7.78 (d, 2H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 1625.5, 1596.5, 1548.6, 1486.9, 1317.2, 1093.5, 954.6, 946.6, 669.2, 563.1。

例 72 邻硝基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-30)

产率: 44.3%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{P}_2\text{Na}_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C29.06, H4.13, N5.21; 实测值 (%): C29.07, H4.23, N5.02。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1.46–1.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.59–1.90 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.90–2.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 3.32–3.67 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.52–8.33 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 1645.0, 1529.3, 1349.9, 1112.7, 956.5, 553.4。

例 73 间溴苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-33)

产率: 52.5%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{NP}_2\text{BrNa}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C27.78, H3.77, N2.49; 实测值 (%): C27.82, H3.92, N2.57。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm: 1.34–1.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.56–1.89 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.88–2.10 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 3.23–3.67 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.40–8.03 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 2935.2, 1641.2, 1564.0, 1469.5, 1313.3, 1166.7, 1089.6, 898.7, 551.6。

例 74 邻碘苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-36)

产率: 61.2%, mp>300°C (分解)。元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{NP}_2\text{INa}_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, 理论值 (%): C25.26, H3.59, N2.27; 实测值 (%): C25.17, H3.71, N2.28。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm 1.43–1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.62–1.92 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{<}$); 1.92–2.12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{<}$); 3.35–3.58 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2-$); 7.20–8.08 (m, 4H, ArH)。

IR (cm^{-1}): 3200–3500 (结晶水), 2945.4, 1641.2, 1585.2, 1537.0, 1461.8, 1309.4,

1114.7, 896.8, 549.6。

例 75 对甲氧基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-39)

产率: 66.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{20}O_9NP_2Na_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C31.65, H4.93, N2.64; 实测值 (%): C31.65, H4.56, N2.73。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.42-1.62 (m, 2H, CH₂<); 1.66-1.89 (m, 4H, CH₂<); 1.95-2.16 (m, 2H, CH₂<); 3.48-3.59 (m, 2H, -NHCH₂-); 4.02 (s, 3H, -OCH₃); 7.13-7.24 (d, 2H, ArH); 7.81-7.93 (d, 2H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2937.1, 1633.4, 1608.4, 1550.5, 1506.2, 1257.4, 1108.9, 956.5, 846.6, 555.4。

例 76 3,5-二硝基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-42)

产率: 59.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{16}O_{12}N_3P_2Na_3 \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C26.41, H3.75, N7.11; 实测值 (%): C26.78, H3.89, N6.61。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.33-1.50 (m, 2H, CH₂<); 1.50-1.85 (m, 4H, CH₂<); 1.85-2.10 (m, 2H, CH₂<); 3.30-3.68 (m, 2H, -NHCH₂-); 8.90 (s, 1H, ArH); 9.01 (s, 1H, ArH); 9.28 (s, 1H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 3099.1, 1650.8, 1542.8, 1348.0, 1110.8, 956.5, 730.9, 559.3。

例 77 3,4-二甲氧基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-45)

产率: 58.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{15}H_{22}O_{10}NP_2Na_3 \cdot NaCl \cdot 3H_2O$, 理论值 (%): C29.05, H4.52, N2.26; 实测值 (%): C28.84, H4.17, N2.21。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.35-1.54 (m, 2H, CH₂<); 1.55-1.85 (m, 4H, CH₂<); 1.85-2.08 (m, 2H, CH₂<); 3.23-3.52 (m, 2H, -NHCH₂-); 3.91 (s, 3H, -OCH₃); 4.01 (s, 3H, -OCH₃); 7.05-7.50 (m, 3H, ArH)。

IR (cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1633.4, 1583.3, 1463.7, 1270.9, 1128.2, 956.5, 563.1。

例 78 2,3-二甲氧基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-51)

产率: 48.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{15}H_{22}O_{10}NP_2Na_3 \cdot 0.5H_2O$, 理论值 (%): C34.90, H4.49, N2.71; 实测值 (%): C34.92, H4.69, N2.68。

^1H NMR (D_2O) ppm: 1.35-1.48 (m, 2H, CH₂<); 1.56-1.76 (m, 4H, CH₂<); 1.84-2.00 (m, 2H, CH₂<); 3.35-3.50 (m, 2H, -NHCH₂-); 3.85 (s, 3H, -OCH₃); 3.90 (s, 3H, -OCH₃); 7.05-7.27 (m, 3H, ArH)。

IR(cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 1648.9, 1577.5, 1540.9, 1473.4, 1265.1, 1087.7, 535.5。

例 79 3,4 亚甲基二氧苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-54)

产率: 46.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₄H₁₈O₁₀NP₂Na₃·H₂O, 理论值 (%):

C33.02, H3.96, N2.75; 实测值 (%): C32.96, H4.12, N2.63。

¹HNMR(D₂O) ppm: 1.30-1.48 (m, 2H, CH₂<); 1.53-1.76 (m, 4H, CH₂<); 1.83-2.03 (m, 2H, CH₂<); 3.33-3.48 (m, 2H, -NHCH₂-); 6.05 (s, 2H, CH₂O₂<); 6.87-7.38 (m, 3H, ArH)。

IR(cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2935.2, 1643.1, 1604.5, 1486.9, 1307.5, 956.5, 759.8, 561.2。

例 80 2,3 二甲氧基-5-硝基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-57)

产率: 77.4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₅H₂₁O₁₂N₂P₂Na₃·2H₂O, 理论值 (%):

C30.62, H4.28, N4.76; 实测值 (%): C30.81, H4.41, N4.58。

¹HNMR(D₂O) ppm: 1.40-1.60 (m, 2H, CH₂<); 1.60-1.85 (m, 4H, CH₂<); 1.85-2.07 (m, 2H, CH₂<); 3.40-3.58 (m, 2H, -NHCH₂-); 3.97 (s, 3H, -OCH₃); 4.04 (s, 3H, -OCH₃); 8.03 (s, 1H, ArH); 8.08 (s, 1H, ArH)。

IR(cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 3103.0, 1654.7, 1581.4, 1527.4, 1346.1, 1269.0, 1095.4, 956.5, 561.2。

例 81 间硝基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-63)

产率: 56.6%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₃H₁₇O₁₀N₂P₂Na₃·3H₂O, 理论值 (%):

C28.58, H4.24, N5.13; 实测值 (%): C28.86, H4.49, N5.27。

¹HNMR(D₂O) ppm: 1.32-1.58 (m, 2H, CH₂<); 1.58-1.85 (m, 4H, CH₂<); 1.85-2.10 (m, 2H, CH₂<); 3.45-3.74 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.60-8.56 (m, 3H, ArH); 8.64 (s, 1H, ArH)。

IR(cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2939.0, 1646.9, 1529.3, 1353.8, 1108.9, 956.5, 719.3, 561.2。

例 82 间甲基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-66)

产率: 56.6%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₄H₂₀O₈NP₂Na₃·2H₂O, 理论值 (%):

C33.82, H4.86, N2.82; 实测值 (%): C34.08, H4.79, N2.82。

¹HNMR(D₂O) ppm: 1.34-1.53 (m, 2H, CH₂<); 1.58-1.90 (m, 4H, CH₂<); 1.90-2.07 (m, 2H, CH₂<); 2.43 (s, 3H, -CH₃); 3.38-3.54 (m, 2H, -NHCH₂-); 7.32-7.70 (m, 4H, ArH)。

IR(cm⁻¹): 3200-3500 (结晶水), 2935.2, 1637.3, 1583.3, 1544.7, 1309.4, 1093.5,

892.9, 744.4, 551.6。

例 83 对溴苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-69)

产率: 59.6%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{17}O_8NP_2BrNa_3 \cdot 2.5H_2O$, 理论值 (%): C27.34, H3.88, N2.45; 实测值 (%): C27.37, H4.10, N2.44。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.30-1.50(m, 2H, $CH_2<$); 1.55-1.78(m, 4H, $CH_2<$); 1.83-2.03(m, 2H, $CH_2<$); 3.36-3.48(m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.48-7.71(m, 4H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1641.2, 1591.0, 1548.6, 1483.0, 1317.2, 1108.9, 1010.5, 954.6, 563.1。

例 84 对氟苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-72)

产率: 51.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{13}H_{17}O_8NP_2FNa_3 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C32.31, H3.96, N2.90; 实测值 (%): C32.36, H4.14, N2.86。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.35-1.53(m, 2H, $CH_2<$); 1.57-1.77(m, 4H, $CH_2<$); 1.86-2.07(m, 2H, $CH_2<$); 3.35-3.50(m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.20-7.35(m, 2H, ArH); 7.76-7.88(m, 2H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 2939.0, 1641.2, 1552.4, 1504.2, 1097.3, 850.5, 765.6, 553.5。

例 85 间三氟甲基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-75)

产率: 45.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{17}O_8NP_2F_3Na_3 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C31.53, H3.59, N2.63; 实测值 (%): C31.13, H3.93, N2.70。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.40-1.60(m, 2H, $CH_2<$); 1.60-1.90(m, 4H, $CH_2<$); 1.90-2.08(m, 2H, $CH_2<$); 3.30-3.60(m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.55-8.20(m, 4H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1645.0, 1550.5, 1438.7, 1336.4, 1126.2, 956.5, 698.1, 555.4。

例 86 2-氯-4-硫甲基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-78)

产率: 46.1%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{14}H_{19}O_8NP_2SClNa_3 \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C29.83, H4.11, N2.48; 实测值 (%): C30.18, H4.25, N2.56。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.45-1.67(m, 2H, $CH_2<$); 1.67-2.00(m, 4H, $CH_2<$); 2.00-2.16(m, 2H, $CH_2<$); 2.63(s, 3H, $-SCH_3$); 3.40-3.63(m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.32-7.63(m, 3H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 2927.5, 1645.0, 1538.9, 1463.7, 1307.5, 1105.0, 956.5, 813.8, 553.5。

例 87 2-乙酰基-5-氯苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二膦酸三钠盐 (ZCY-81)

产率: 48.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{15}H_{19}O_9NP_2ClNa_3 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C33.24, H3.88, N2.59; 实测值 (%): C33.57, H3.45, N2.28。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.38-1.56(m, 2H, $CH_2<$); 1.63-1.83(m, 4H, $CH_2<$); 1.90-2.08(m, 2H, $CH_2<$); 3.43-3.52(m, 2H, $-NHCH_2-$); 3.48(s, 3H, $-CH_3$) 6.70(d, 1H, ArH); 7.21(d, 1H, ArH); 7.78(s, 1H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1643.1, 1596.8, 1537.0, 1315.2, 1108.7, 956.5, 761.8, 669.2, 563.1。

例 88 对异丙基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-87)

产率: 78.9%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{16}H_{24}O_8NP_2Na_3 \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C36.58, H5.37, N2.67; 实测值 (%): C36.54, H5.59, N2.87。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.24-1.47(d, 6H, $-CH_3$); 1.47-1.65(m, 2H, $CH_2<$); 1.65-1.97(m, 4H, $CH_2<$); 1.97-2.16(m, 2H, $CH_2<$); 3.05-3.18(m, 1H, $-CH<$); 3.45-3.58(m, 2H, $-NHCH_2-$); 7.47-7.62(m, 2H, ArH); 7.77-7.92(d, 2H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1639.2, 1546.7, 1504.2, 1313.3, 1097.3, 898.7, 669.2, 549.6, 455.1。

例 89 对乙氧基苯甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-90)

产率: 49.4%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_{15}H_{22}O_9NP_2Na_3 \cdot 2H_2O$, 理论值 (%): C34.17, H4.97, N2.66; 实测值 (%): C33.93, H4.87, N2.69。

^1H NMR(D_2O) ppm: 1.40-1.51(m, 3H, $-CH_2$); 1.40-1.51(m, 2H, $CH_2<$); 1.58-2.78(m, 4H, $CH_2<$); 1.82-2.25(m, 2H, $CH_2<$); 3.39-3.50(m, 2H, $-NHCH_2-$); 4.21-4.29(m, 2H, $-OCH_2-$); 7.10-7.12(d, 2H, ArH); 7.75-7.86(d, 2H, ArH)。

IR(cm^{-1}): 3200-3500 (结晶水), 1635.4, 1608.4, 1506.2, 1253.5, 1180.2, 1114.7, 956.5, 557.3。

例 90 呋喃甲酰-3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸三钠盐 (ZCY-82)

取 0.5g(2.1mmol) 3-氨基-1-羟基丙叉-1,1-二磷酸溶于 5ml 10%NaOH, 冰浴冷却下慢慢滴加呋喃甲酰氯 0.68g(0.52mmol), 冰浴冷却下又搅拌 1h, 滴加甲醇至不再有沉淀析出, 过滤, 甲醇-水重结晶得白色固体 0.71g。产率: 80.7%, mp>300℃ (分解)。元素分析 $C_8H_{10}O_9NP_2Na_3 \cdot H_2O$, 理论值 (%): C23.26, H2.93, N3.39; 实测值 (%): C23.57, H3.25, N2.93。

^1H NMR(D_2O) ppm: 2.20-2.37(m, 2H, $CH_2<$); 3.72-3.85(m, 2H, $-NHCH_2-$); 6.67-6.80(d, 1H, ArH); 7.16-7.30(d, 1H, ArH), 7.77(s, 1H, ArH)。

IR(cm⁻¹):3200-3500 (结晶水), 1633.4, 1548.6, 1483.0, 1274.7, 1124.3, 958.5, 810.0, 671.1, 563.1。

按照例 90 方法制备下列化合物 (例 91-92)

例 91 呋喃甲酰-4-氨基-1-羟基丁叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-83)

产率: 50.8%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₉H₁₂O₉NP₂Na₃·2CH₃OH, 理论值 (%): C27.92, H4.26, N2.96; 实测值 (%): C27.52, H4.35, N2.67。

¹HNMR(D₂O) ppm: 1.90-2.20(m, 4H, CH₂<); 3.42-3.51(m, 2H, -NHCH₂-); 3.98(s, 6H, -OCH₃); 7.15-7.25(d, 1H, ArH); 7.53-7.60(d, 1H, ArH), 7.75(s, 1H, ArH)。

IR(cm⁻¹):3200-3500(甲醇), 1635.4, 1544.7, 1483.0, 1274.7, 1108.9, 958.5, 810.0, 563.1。

例 92 呋喃甲酰-6-氨基-1-羟基己叉-1, 1-二磷酸三钠盐 (ZCY-84)

产率: 60.0%, mp>300℃ (分解)。元素分析 C₁₁H₁₆O₉NP₂Na₃·2H₂O, 理论值 (%): C27.92, H4.26, N2.96; 实测值 (%): C28.24, H4.78, N2.48。

¹HNMR(D₂O) ppm: 1.32-1.55(m, 2H, CH₂<); 1.55-1.85(m, 4H, CH₂<); 1.85-2.08(m, 2H, CH₂<); 3.30-3.52(m, 2H, -NHCH₂-); 7.15-7.21(d, 1H, ArH); 7.48-7.55(d, 1H, ArH), 7.65(s, 1H, ArH)。

IR(cm⁻¹):3200-3500 (结晶水), 1645.0, 1544.7, 1483.0, 1272.8, 1122.4, 1081.9, 954.6, 810.0, 565.0。