



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106957246 B

(45)授权公告日 2019.06.25

(21)申请号 201710241033.9

A01N 43/42(2006.01)

(22)申请日 2017.04.13

A01N 37/34(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A01N 33/18(2006.01)

申请公布号 CN 106957246 A

A01P 3/00(2006.01)

A01P 7/00(2006.01)

(43)申请公布日 2017.07.18

(73)专利权人 云南大学

地址 650091 云南省昆明市五华区翠湖北路2号

(56)对比文件

US 946862 A,1964.04.15,

CN 101132695 A,2008.02.27,

CN 103467395 A,2013.12.25,

WO 2010097815 A2,2010.09.02,

WO 2012172043 A1,2012.12.20,

(72)发明人 严胜骄 杜璇璇 林军 王兴红

(74)专利代理机构 昆明正原专利商标代理有限公司 53100

代理人 金耀生 于洪

Zeynep Ates-Alagoz et al..Synthesis and Potent Antimicrobial Activities of Some Novel Retinoidal Monocationic Benzimidazoles.《Arch. Pharm. Chem. Life Sci.》.2016,第339卷

金旭东 等.金刚烷胺缩3,5-二溴水杨醛 Schiff碱的合成、表征及抗菌活性研究.《辽宁大学学报自然科学版》.2010,第37卷(第4期),

(51)Int.Cl.

C07C 255/58(2006.01)

C07C 253/30(2006.01)

C07D 217/04(2006.01)

C07C 211/61(2006.01)

C07C 211/52(2006.01)

C07C 209/10(2006.01)

审查员 孙文倩

权利要求书2页 说明书20页 附图2页

(54)发明名称

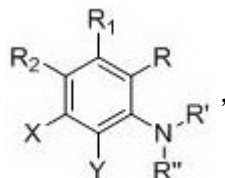
卤代苯胺类化合物及其制备方法和应用

卤代苯胺类化合物具有良好的抗菌和杀虫活性,应用前景显著。

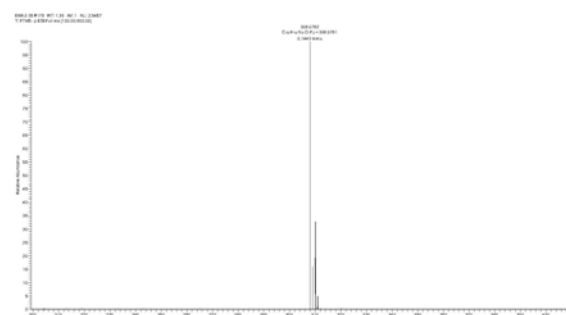
(57)摘要

本发明涉及一种卤代苯胺类化合物的制备方法及其应用,属于药物化学技术领域。该化合

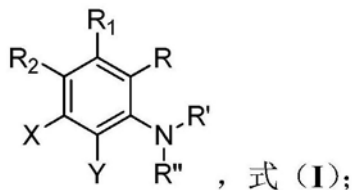
物的结构通式如式(I)所示,



式(I);本发明利用简单易得的原料:多卤代苯类化合物(II)与胺类化合物(III)在非质子性溶剂中室温反应合成具有抗菌、杀虫活性的卤代苯胺类化合物(I)。该发明制备方法具有的合成路线短,工艺简单、高效,操作简便,反应条件温和,不需要加热及无水条件,不需要金属催化,产率高,生产成本低等特点,十分有利工业生产。本发明



1. 卤代苯胺类化合物, 其特征在于, 该化合物的结构如式 (I) 所示:



式 (I) 中, R 为氰基或硝基;

R₁ 为氟或氯;

R₂ 为氰基或硝基;

X 为氟或氯;

Y 为氟或氯;

R' 为环戊基、环己基、4-甲基环己基、金刚烷基、1-金刚烷基乙基或 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基;

R'' 为氢原子或无取代基;

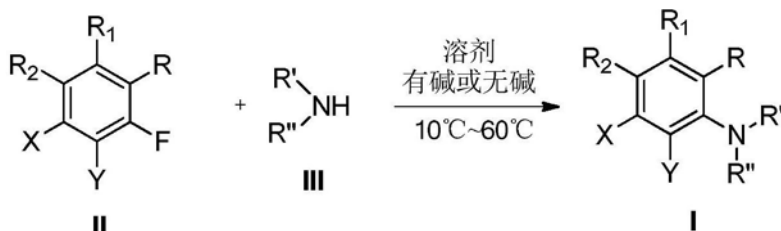
其中, 当 R 为硝基时, R₂ 不为氰基;

当 R' 为 4-甲基环己基时, R 为氰基, R₁ 为氟, R₂ 为氰基, X 为氟, Y 为氯, R'' 为无取代基;

R' 为 1-金刚烷基乙基时, R 为氰基, R₁ 为氯, R₂ 为氰基, X 为氯, Y 为氯, R'' 为氢原子。

2. 权利要求 1 所述的卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

将式 (II) 结构的多卤代苯类化合物与式 (III) 结构的胺类化合物, 在非质子性溶剂中, 在碱性或中性环境中, 于 10-60°C 温度下搅拌进行亲核取代反应, TLC 跟踪, 待反应完全后加冰水淬灭, 之后将产物纯化, 干燥, 得到所述式 (I) 结构的卤代苯胺类化合物;



其中, R 为氰基或硝基;

R₁ 为氟或氯;

R₂ 为氰基或硝基;

X 为氟或氯;

Y 为氟或氯;

R' 为环戊基、环己基、4-甲基环己基、金刚烷基、1-金刚烷基乙基或 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基;

R'' 为氢原子或无取代基;

其中, 当 R 为硝基时, R₂ 不为氰基;

当 R' 为 4-甲基环己基时, R 为氰基, R₁ 为氟, R₂ 为氰基, X 为氟, Y 为氯, R'' 为无取代基;

R' 为 1-金刚烷基乙基时, R 为氰基, R₁ 为氯, R₂ 为氰基, X 为氯, Y 为氯, R'' 为氢原子。

3. 根据权利要求 2 所述的卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 式 (II) 结构的多卤代苯类化合物与式 (III) 结构的胺类化合物的摩尔比为 1:1~1:2。

4. 根据权利要求2所述的卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 反应时间为5min-4h。

5. 根据权利要求2所述卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述的碱为 K_2CO_3 , 式(III)结构的胺类化合物与碱的摩尔比为1:1~2:1。

6. 根据权利要求2所述的卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述的非质子性溶剂为乙腈或1,4-二氧六环, 式(II)结构的多卤代苯类化合物的摩尔与非质子性溶剂的体积比为1mmol:15~25mL; 所述的干燥方法为真空烘干、自然干燥或红外灯下干燥。

7. 根据权利要求2所述的卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述的纯化方法为首先向反应物中加入有机溶剂与饱和食盐水进行萃取, 有机相用无水 Na_2SO_4 或无水 $MgSO_4$ 干燥, 之后将干燥后的有机相减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析分离或重结晶, 得到如式(I)所示的卤代苯胺类化合物纯品。

8. 根据权利要求7所述的卤代苯胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述的萃取采用的有机溶剂为乙酸乙酯或二氯甲烷;

所述的柱层析分离采用的洗脱剂为体积比为10:1~20:1的石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂;

所述的重结晶用体积比为1:10~1:20的乙酸乙酯与石油醚的混合溶剂, 或体积比为1:10~1:20的丙酮与石油醚的混合溶剂。

9. 权利要求1所述的卤代苯胺类化合物作为制备抗菌药物的应用。

10. 权利要求1所述的卤代苯胺类化合物作为制备杀虫药物的应用。

卤代苯胺类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种卤代苯胺类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 含卤化合物在药物中扮演着十分重要的角色,具有丰富多样的生物活性,如用于抗菌、抗肿瘤、镇痛,消炎药物、抗病毒药物,治疗重症肌无力、脊髓灰白质炎后遗症等。如商品化的药物包括氢溴酸加兰他敏(Galanthamine Hydrobromide)、2,3,4,6-四氯间苯二甲腈(商品名:百菌清)、诺氟沙星(Norfloxacin)等含有卤素原子。苯胺化合物在药物中的应用极其广泛,常见的苯胺类药物有治疗口腔溃疡、急性咽喉炎及作为局部麻醉药的苯佐卡因、局部麻醉用药盐酸普鲁卡因、解热镇痛药对乙酰氨基酚、国外眼科手术的局部麻醉首选药物盐酸布比卡因注射液。

[0003] 目前国内外均有苯胺或卤代苯胺类的文献及专利报道,如:

[0004] CN201310166649.6(张伟、赵娇)公开了一种含氟唑菌苯胺的复配杀菌组合物。

[0005] CN201210411413.X(朱海亮、肖竹平、张飞、杨雨顺)公开了一种由甲硝唑制备的咪喃酮苯胺类衍生物及其制法与在抗菌药物中的应用。

[0006] CN201610458462.7(严胜骄、林军、朱丹丹、孔令斌、王兴红)公开了一种N-卤代芳基取代的手性氨基酸酯类化合物及其制备方法及应用。

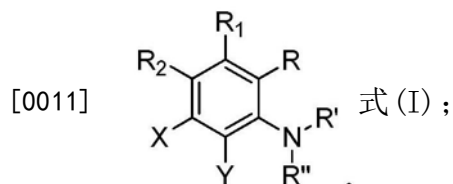
[0007] 由于卤代苯胺类的抗菌、杀虫的研究还很少。因此建立一种合成路线短,工艺简单、高效,反应时间短,反应条件温和,不需要高温及无水条件,不需要金属催化,产率高,生产成本低廉的合成路线合成卤代苯胺类化合物作为农业杀菌剂和杀虫药物具有十分重要的意义。本发明卤代苯胺类化合物具有良好的抗菌和抗虫活性,应用前景显著。

发明内容

[0008] 本发明的目的是为了解决现有技术的不足,提供一种卤代苯胺类化合物的制备方法和应用,该类化合物具有良好的抗菌和杀虫活性,极具应用前景。

[0009] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0010] 卤代苯胺类化合物,该化合物的结构如式(I)所示:



[0012] 式(I)中,R为氰基、硝基或氢;

[0013] R₁为氟、氯或氢;

[0014] R₂为氰基、硝基或氢;

[0015] X为氟、氯或氢;

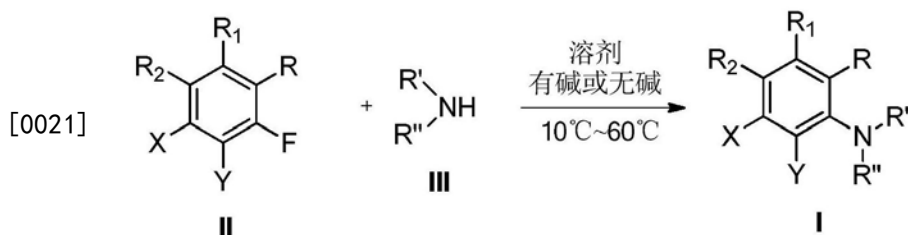
[0016] Y为氟、氯或氢；

[0017] R'为环戊基、环己基、取代环己基、金刚烷基、取代金刚烷基或1-甲基-1-金刚烷-1-基甲基；

[0018] R''为氢原子或无取代基。

[0019] 本发明还提供上述卤代苯胺类化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0020] 将式(II)结构的多卤代苯类化合物与式(III)结构的胺类化合物,在非质子性溶剂中,在碱性或中性环境中,于10-60℃温度下搅拌进行亲核取代反应,TLC跟踪,待反应完全后后加冰水淬灭,之后将产物纯化,干燥,得到所述式(I)结构的卤代苯胺类化合物;



[0022] 式(II)中,R为氰基、硝基或氢;R₁为氟、氯或氢;R₂为氰基、硝基或氢;X为为氟、氯或氢;Y为为氟、氯或氢;

[0023] 式(III)中,R'为环戊基、环己基、取代环己基、金刚烷基、取代金刚烷基、1-甲基-1-金刚烷-1-基甲基或1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基;R''为氢原子或无取代基。

[0024] 进一步,优选的是,式(II)结构的多卤代苯类化合物与式(III)结构的胺类化合物的摩尔比为1:1~1:2。

[0025] 进一步,优选的是,反应时间为5min-4h。

[0026] 进一步,优选的是,所述的碱为K₂CO₃,式(III)结构的胺类化合物与碱的摩尔比为1:1~2:1。

[0027] 进一步,优选的是,所述的非质子性溶剂为乙腈或1,4-二氧六环,式(II)结构的多卤代苯类化合物的摩尔与非质子性溶剂的体积比为1mmol:15~25mL;所述的干燥方法为真空烘干、自然干燥或红外灯下干燥。

[0028] 进一步,优选的是,所述的纯化方法为首先向反应物中加入有机溶剂与饱和食盐水进行萃取,有机相用无水Na₂SO₄或无水MgSO₄干燥,之后将干燥后的有机相减压浓缩至干,浓缩物经柱层析分离或重结晶,得到如式(I)所示的卤代苯胺类化合物纯品。

[0029] 进一步,优选的是,所述的萃取采用的有机溶剂为乙酸乙酯或二氯甲烷;

[0030] 所述的柱层析分离采用的洗脱剂为体积比为10:1~20:1的石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂;

[0031] 所述的重结晶用体积比为1:10~1:20的乙酸乙酯与石油醚的混合溶剂,或体积比为1:10~1:20的丙酮与石油醚的混合溶剂。

[0032] 本发明还提供上述卤代苯胺类化合物作为制备抗菌药物的应用,优选可用于制备抗镰刀菌药物、抗烟草疫霉菌癌药物、抗香蕉炭疽菌药物。

[0033] 本发明另外提供上述卤代苯胺类化合物作为制备杀虫药物的应用,优选可用于制备抗卤虫药物。

[0034] 本发明与现有技术相比,其有益效果为:

[0035] 本发明利用简单易得的原料:式(II)结构的卤代苯类化合物与式(III)结构的胺

类化合物,在非质子性溶剂中,在温度(10~60℃)条件下,进行搅拌,TLC跟踪,待反应完全后,将反应物纯化,干燥得具有抗菌和抗虫活性的目标化合物,即卤代苯胺类化合物(I)。

[0036] 本发明制备方法具有合成路线短(仅一步反应),操作简便,反应条件温和,不需要高温(10~60℃)及无水条件,不需要金属催化,产率高(可达89%~98%),生产成本低等特点,十分有利工业生产。本发明制得的卤代苯胺类化合物具有良好的抗菌及杀虫活性,应用前景显著。

[0037] 采用本发明化合物对三种农业菌(镰刀菌、炭疽菌、烟草疫霉菌)进行抗菌活性研究(表2~4)。研究表明,所发明的化合物3~4,7~9,14对三种农业菌可有效抑制。其中化合物9对于镰刀菌、炭疽菌和烟草疫霉菌三种菌在药物浓度为6.25mg/L时,抑制率分别为93%,95%,90%;化合物14对于镰刀菌、炭疽菌和烟草疫霉菌三种菌在药物浓度为6.25mg/L时,抑制率分别为92%,93%,88%;且化合物9和14对于镰刀菌、炭疽菌和烟草疫霉菌的杀菌效果均优于阳性对照百菌清。

[0038] 本发明的化合物对卤虫进行抗虫活性研究(表5~6)。研究表明,所发明的化合物3~4,6,12~14对卤虫有效抑制,其对卤虫半致死浓度(LD₅₀)分别为0.440、1.353、0.455、1.426、0.230、0.223mg/mL,均优于阳性对照吡虫啉(3.62mg/mL)。

附图说明

[0039] 图1为化合物8的高分辨质谱。

[0040] 图2为化合物9的高分辨质谱。

[0041] 图3为化合物14的核磁共振氢谱。

[0042] 图4为化合物14的核磁共振碳谱。

具体实施方式

[0043] 下面结合实施例对本发明作进一步的详细描述。

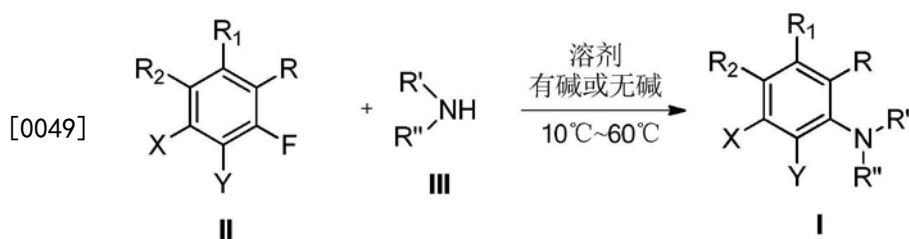
[0044] 本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件者,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂、仪器等未注明生产厂商者,均为可以通过购买获得的常规产品。

[0045] 本发明原料可通过本领域的公知的方法来制备或通过市售产品获得。

[0046] 以下进一步解释本发明的卤代苯胺类化合物的合成的一般方法,但本发明卤代苯胺类化合物的制备方法不局限于此。

[0047] 合成本发明的卤代苯胺类化合物的方法如下:

[0048] 将式(II)结构的多卤代苯类化合物与式(III)结构的胺类化合物,在非质子性溶剂中,在碱性或中性环境中,于10~60℃温度下搅拌进行亲核取代反应,TLC跟踪,待反应完全后加冰水淬灭,之后将产物纯化,干燥,得到所述式(I)结构的卤代苯胺类化合物;



[0050] 式(II)中,R为氰基、硝基或氢;R₁为氟、氯或氢;R₂为氰基、硝基或氢;X为为氟、氯或氢;Y为为氟、氯或氢;

[0051] 式(III)中,R'为环戊基、环己基、取代环己基、金刚烷基、取代金刚烷基、1-甲基-1-金刚烷-1-基甲基或1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基;R''为氢原子或无取代基。

[0052] 式(II)结构的多卤代苯类化合物与式(III)结构的胺类化合物的摩尔比为1:1~1:2。

[0053] 反应时间为5min-4h。

[0054] 碱不是必须的,如需用到碱,所述的碱为K₂CO₃,式(III)结构的胺类与碱的摩尔比为1:1~2:1。

[0055] 所述的非质子性溶剂为乙腈或1,4-二氧六环,多卤代苯类化合物1mmol为基准,溶剂的用量(15~25mL);所述的干燥方法为真空烘干、自然干燥或红外灯下干燥。

[0056] 所述的纯化方法为首先向反应物中加入有机溶剂与饱和食盐水进行萃取,有机相用无水Na₂SO₄或无水MgSO₄干燥,之后将干燥后的有机相减压浓缩至干,浓缩物经柱层析分离或重结晶,得到如式(I)所示的卤代苯胺类化合物纯品。

[0057] 所述的萃取采用的有机溶剂为乙酸乙酯或二氯甲烷;

[0058] 所述的柱层析分离采用的洗脱剂为体积比为10:1~20:1的石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂;

[0059] 所述的重结晶用体积比为1:10~1:20的乙酸乙酯与石油醚的混合溶剂,或体积比为1:10~1:20的丙酮与石油醚的混合溶剂。

[0060] 式(II)的化合物按照公知的方法,式(III)化合物是公知的,是可商购或可按照公知的方法制备。

[0061] 抗菌试验方法:生长速率法(杨丽娟,李俊峰,徐蓉,林军:百菌清及其三氟衍生物对番茄早疫病菌的室内抑菌活性比较2004,11,11-13):在灭菌融化并冷却到45°C~50°C的45mLPDA培养基中加入5mL药液,摇匀注入两个直径9cm的培养皿中制成带药培养基平面。每药剂按低浓度到高浓度的顺序,每处理4次重复。待培养基凝固后,于每培养皿中央接种直径为0.6cm的番茄早疫病菌菌块,置于25°C的温箱中培养。待对照皿菌落长至接近皿边时,将培养皿取出,度量各处理菌落直径,纵横各量1次,取平均值,计算抑制菌落生长的百分率。

[0062] 抗卤虫活性测定:(王兴红.鬼臼类植物内生真菌的研究:[D].昆明:云南大学生命科学学院,2006.)

[0063] 1. 卤虫孵化:在烧杯中加入500mL的人工海水(NaCl 28.150g,KCl 0.670g,MgCl₂·6H₂O 5.510g,MgSO₄·7H₂O 6.920g,CaCl₂·2H₂O 1.450g,加去离子水定容到1000mL,用NaHCO₃调节pH值为8.0),在电炉上加热到30°C。加入少许卤虫卵,放入水浴锅里,30°C孵化24h,用分液漏斗分离出活动力旺盛的卤虫备用。

[0064] 2. 样品处理:称取4mg样品,加入DMSO溶解,(DMSO含量不超过10%) 在96孔细胞培养板中每孔加入50 μ L药液和100 μ L的人工海水,再加入50 μ L带卤虫的海水,每孔卤虫数4~7尾,稀释为浓度为1mg/mL。对照组加入人工海水及相同量的DMSO,30 $^{\circ}$ C培养。对活性较强的药液,将药液用人工海水稀释成不同的倍数后测定,每个样品重复3孔。

[0065] 3. 观察计数:加样培养8h后,用双筒解剖镜分别计死亡个体数和总个体数,抗卤虫活性用校正死亡率表示。

[0066] 存活率=8h存活个体数/总个体数 \times 100%

[0067] 校正死亡率=(对照组存活率-处理组存活率)/对照组存活率 \times 100%

[0068] 运用Spss软件计算各处回归解析法计算各药剂的回归方程、相关系数的平方 R^2 , (R在一元线性方程就直接是因变量自变量的相关系数,多元则是复相关系数 R^2 就是相关系数的平方)、LD₅₀等比较两药剂毒力的大小。

[0069] 下面结合部分具体实施方案对本发明进行详述。这些实施例仅用于说明本发明,而不适用于限制本发明的范围。实施例中的制备方案仅为优选方案,但本发明并不局限于优选制备方案。

[0070] 实施例1:合成4-(环己胺基)-2,5,6-三氟间苯二甲腈(化合物1)

[0071] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mmol,266mg),加入1,4-二氧六环溶剂(20mL)磁力搅拌下,然后原料环己胺(1mmol,99mg)缓慢滴加。反应12 $^{\circ}$ C,40min后,立即加入冰水淬灭。用二氯甲烷对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,真空烘干产品得白色固体,4-(环己胺基)-2,5,6-三氟间苯二甲腈(化合物1),产率88%。熔点:108.5-111.6 $^{\circ}$ C。

[0072] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =1.24-2.18(m,10H,CH₂),4.34-4.40(m,1H,CH),5.61(s,1H,NH);

[0073] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =24.0,24.0,25.0,25.1,34.0,53.3,94.6,102.9,113.2,114.2,119.4,139.3,142.4,148.5。

[0074] 高分辨质谱C₁₄H₁₂Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值326.0024;实测值,326.0021。

[0075] 实施例2:合成5-氯-4-(环己基胺基)-2,6-二氟间苯二甲腈(化合物2)

[0076] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,6-氟间苯二甲腈(1mmol,216mg),加入1,4-二氧六环溶剂(20mL)磁力搅拌下,然后原料环己胺((1mmol,99mg))缓慢滴加。反应25 $^{\circ}$ C,15min后,立即加入冰水淬灭。用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水MgSO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=12:1,得白色固体,自然干燥产品得白色固体,产品5-氯-4-(环己基胺基)-2,6-二氟间苯二甲腈(化合物2),产率93%。熔点:96.1-97.2 $^{\circ}$ C。

[0077] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =1.23-2.15(m,10H,CH₂),4.29-4.36(m,1H,CH),5.65(s,1H,NH);

[0078] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =24.0,24.0,25.0,25.0,33.9,53.0,80.8,81.6,104.1,108.0,111.3,148.7,160.0,165.9;

[0079] 高分辨质谱C₁₄H₁₂Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值294.0615;实测值,294.0618。

[0080] 实施例3:合成2,4,5-三氯-6-(环己基胺)间苯二甲腈(化合物3)

[0081] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mol,266mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL),在20℃下进行磁力搅拌,后加入环己胺(1mmol,98mg),反应15min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥后得到产品,2,4,5-三氯-6-(环己基胺)间苯二甲腈(化合物3)。产率92%,熔点:108.5-111.6℃。

[0082] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =1.24-2.18(m,10H,CH₂),4.34-4.40(m,1H,CH),5.61(s,1H,NH);

[0083] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =24.0,24.0,25.0,25.1,34.0,53.3,94.6,102.9,113.2,114.2,119.4,139.3,142.4,148.5;

[0084] 高分辨质谱C₁₄H₁₂Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值326.0024;实测值,326.0021。

[0085] 实施例4:合成2,4,5-三氯-6-((2R)-2-甲基环己胺基)胺)间苯二甲腈(化合物4)

[0086] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mol,266mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL),在20℃下进行磁力搅拌,后加入2-甲基环己胺(1mmol,113mg),反应15min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行重结晶,重结晶所用溶剂为石油醚/丙酮的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品,红外灯下干燥后得到产品2,4,5-三氯-6-((2R)-2-甲基环己胺基)胺)间苯二甲腈(化合物4)。产率:98%,熔点:132.7-133.9℃。

[0087] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =0.95(d,J=7.0Hz,3H,CH₃),1.35-2.06(m,8H,CH₂),2.06-2.07(m,1H,CH),4.60-4.64(m,1H,CH),5.77(d,J=9.0Hz,1H,NH);

[0088] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =16.2,21.7,22.9,29.4,30.1,34.1,55.0,94.8,103.0,112.4,115.0,119.7,139.4,142.4,149.0;

[0089] 高分辨质谱C₁₅H₁₄Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值340.0181;实测值,340.0180。

[0090] 实施例5:合成2,4,5-三氟-6-((4-甲基环己胺基)胺)间苯二甲腈(化合物5)

[0091] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氟间苯二甲腈(1mol,200mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL),在20℃下进行磁力搅拌,后加入2-甲基环己胺(1mmol,113mg),反应15min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品,红外灯下干燥后得到产品,2,4,5-三氟-6-((4-甲基环己胺基)胺)间苯二甲腈(化合物5)。产率:96%,熔点:101.3-102.1℃。

[0092] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =0.94(d,J=6.5Hz,3H,CH₃),1.10-2.12(m,8H,CH₂),2.12-2.15(m,1H,CH),4.02(m,1H,CH),5.09(d,J=3.5Hz,1H,NH);

[0093] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =21.8,31.6,33.0,33.0,34.2,34.2,53.8,80.0,82.9,108.0,110.9,135.5,143.4,152.5,162.5;

[0094] 高分辨质谱C₁₅H₁₄F₃N₃, [M-H]⁻,理论值292.1067;实测值,292.1063。

[0095] 实施例6:合成5-氯-2,4-二氟-6-((4-甲基环己基)胺)间苯二甲腈(化合物6)

[0096] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,4,6-三氟间苯二甲腈(1mol,216mg)加入1,4-二

氧六环溶剂 (15mL), 在20℃下进行磁力搅拌, 后加入2-甲基环己胺 (1mmol, 113mg), 反应15min后, 冰水淬灭, 用乙酸乙酯对反应液进行萃取, 取有机层, 然后用无水Na₂SO₄进行干燥, 将经过干燥的液体浓缩蒸干, 之后对浓缩蒸干物进行柱层析, 所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1, 得白色固体, 红外灯下干燥产品, 红外灯下干燥后得到产品5-氯-2,4-二氟-6-((4-甲基环己基)胺)间苯二甲腈(化合物6)。产率:98%, 熔点:94.9-96.1℃。

[0097] 核磁共振氢谱(氘代二甲亚砜, Bruker AM 500仪): $\delta=0.88$ (d, J=6.5Hz, 3H, CH₃), 0.97-1.91 (m, 8H, CH₂), 1.91-1.93 (m, 1H, CH), 4.09 (m, 1H, CH), 7.28 (d, J=8.5Hz, 1H, NH);

[0098] 核磁共振碳谱(氘代二甲亚砜, Bruker AM 500仪): $\delta=22.5, 31.5, 33.0, 33.0, 33.4, 33.4, 54.3, 79.3, 81.3, 103.9, 109.4, 112.4, 149.8, 159.8, 166.2$;

[0099] 高分辨质谱C₁₅H₁₄ClF₂N₃, [M-H]⁻, 理论值308.0772; 实测值, 308.0770。

[0100] 实施例7: 合成2,4,5-三氯-6-((4-甲基环己基)胺)间苯二甲腈(化合物7)

[0101] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mol, 266mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL), 在20℃下进行磁力搅拌, 后加入4-甲基环己(1mmol, 113mg), 反应15min后, 冰水淬灭, 用乙酸乙酯对反应液进行萃取, 取有机层, 然后用无水Na₂SO₄进行干燥, 将经过干燥的液体浓缩蒸干, 之后对浓缩蒸干物进行柱层析, 所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1, 得白色固体, 红外灯下干燥产品, 红外灯下干燥后得到产品2,4,5-三氯-6-((4-甲基环己基)胺)间苯二甲腈(化合物7)。产率:97%, 熔点:151.9-152.4℃。

[0102] 核磁共振氢谱(氘代氯仿, Bruker AM 500仪): $\delta=0.94$ (d, J=6.5Hz, 3H, CH₃), 1.15-2.17 (m, 8H, CH₂), 2.18-2.19 (m, 1H, CH), 4.29 (m, 1H, CH), 5.55 (d, J=8.0Hz, 1H, NH);

[0103] 核磁共振碳谱(氘代氯仿, Bruker AM 500仪): $\delta=21.9, 31.0, 32.9, 32.9, 34.3, 34.3, 53.7, 94.4, 102.9, 112.3, 114.4, 119.3, 133.9, 139.4, 142.3, 148.6$;

[0104] 高分辨质谱C₂₀H₁₂ClF₂N₃, [M-H]⁻, 理论值366.0615; 实测值, 366.0617。

[0105] 实施例8: 合成5-氯-2,6-二氟-4-((环己甲基)胺)间苯二甲腈(化合物8)

[0106] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,4,6-三氟间苯二甲腈(1mol, 216mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL), 在20℃下进行磁力搅拌, 后加入环己甲胺(1mmol, 112mg), 反应10min后, 冰水淬灭, 用乙酸乙酯对反应液进行萃取, 取有机层, 然后用无水Na₂SO₄进行干燥, 将经过干燥的液体浓缩蒸干, 之后对浓缩蒸干物进行柱层析, 所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1, 得白色固体, 红外灯下干燥产品, 红外灯下干燥后得到产品, 5-氯-2,6-二氟-4-((环己甲基)胺)间苯二甲腈(化合物8)。产率:92%, 熔点:152.4-155.8℃。

[0107] 核磁共振氢谱(氘代氯仿, Bruker AM 600仪): $\delta=0.93$ (m, 2H, CH₂), 1.20 (m, 2H, CH₂), 1.66 (m, 2H, CH₂), 1.75 (m, 5H, CH₂), 3.60 (m, 2H, CH₂), 7.81 (s, 4H, NH);

[0108] 核磁共振碳谱(氘代氯仿, Bruker AM 600仪): $\delta=25.8, 25.8, 26.4, 37.8, 37.8, 50.1, 93.5, 100.8, 114.2, 115.1, 119.4, 138.3, 142.3, 150.1$;

[0109] 如图1所示, 高分辨质谱C₁₅H₁₃ClF₂N₃, [M-H]⁻, 理论值308.0761; 实测值, 308.0762。

[0110] 实施例9: 合成2,4,5-三氯-6-(环己甲胺基)间苯二甲腈(化合物9)

[0111] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mol,266mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL),在25℃下进行磁力搅拌,后加入环己甲胺(1mmol,112mg),反应5min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行重结晶,所述的重结晶采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=10:1,得白色固体,红外灯下干燥产品,2,4,5-三氯-6-(环己甲胺基)间苯二甲腈(化合物9)。产率:92%,熔点:158.4-158.8℃。

[0112] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =0.93(m,2H,CH₂),1.20(m,2H,CH₂),1.66(m,2H,CH₂),1.75(m,5H,CH₂),3.60(m,2H,CH₂),7.81(s,4H,NH);

[0113] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =25.8,25.8,26.4,29.9,30.1,38.5,49.7,79.1,80.4,103.8,109.3,112.4,150.3,159.7,166.3;

[0114] 如图2所示,高分辨质谱C₁₅H₁₄Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值340.0170;实测值,340.0170。

[0115] 实施例10:合成5-氯-2,6-二氟-4-(环戊胺基)间苯二甲腈(化合物10)

[0116] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,6-二氟间苯二甲腈(1mmol,216mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL),在10℃下进行磁力搅拌,后加入环戊胺(1mmol,140mg),反应10min后,立即加入冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,5-氯-2,6-二氟-4-(环戊胺基)间苯二甲腈(化合物10),产率94%。熔点:82.1-83.9℃。

[0117] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =1.61-2.25(m,8H,CH₂),4.72-4.76(m,1H,CH),5.68(d,J=6.5Hz,1H,NH);

[0118] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =23.8,23.9,35.1,35.2,56.0,80.9,81.7,103.9,108.0,111.3,149.0,160.0,165.9;

[0119] 高分辨质谱C₁₃H₁₀ClF₂N₃, [M-H]⁻,理论值280.0449;实测值,280.0448。

[0120] 实施例11:合成2,4,5-三氯-6-(环戊胺基)间苯二甲腈(化合物11)

[0121] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mol,266mg)加入1,4-二氧六环溶剂(15mL),在20℃下进行磁力搅拌,后加入环戊胺(2mmol,170mg),反应5min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品,2,4,5-三氯-6-(环戊胺基)间苯二甲腈(化合物11)。产率:85%,熔点:142.0-143.6℃。

[0122] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =1.68(m,8H,CH₂),4.72-4.76(m,1H,CH),5.68(d,J=6.5Hz,1H,NH);

[0123] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =23.8,23.9,35.1,35.2,56.0,80.9,81.7,103.9,108.0,111.3,149.0,160.0,165.9;

[0124] 高分辨质谱C₁₃H₉Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值311.9857;实测值,311.9858。

[0125] 实施例12:合成2,5,6-三氟-4-(3,4-二异喹啉-2(1H)-基)间苯二甲腈(化合物12)

[0126] 在25毫升圆底烧瓶中加,2,4,5,6-四氟间苯二甲腈(1.0mmol,200mg),加入1,4-二氧六环溶剂(19mL)磁力搅拌下,然后原料1,2,3,4-四氢异喹啉(1.5mmol,199mg)缓慢滴加。反应在30℃下,TLC监测反应,反应13min后,立即加入冰水淬灭。用乙酸乙酯对反应液进行

萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=10:1得黄色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,4-(3,4-二异喹啉-2(1H)-基)-2,5,6-三氟间苯二甲腈(化合物12),产率88%。熔点:117.0-117.6℃。

[0127] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =3.14(t,J=6.0Hz,2H,CH₂), 3.89(t,J=5.5Hz,2H,CH₂),4.83(s,2H,CH₂),7.10-7.25(m,4H,ArH);

[0128] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =29.6,50.0,53.2,83.6,89.8,107.6,111.3,126.7,127.3,129.3,131.9,133.2,133.6,139.0,147.3,153.8,162.3;

[0129] 高分辨谱C₁₇H₁₀F₃N₃, [M-H]⁺,理论值314.0900;实测值,314.0899。

[0130] 实施例13:合成5-氯-4-(3,4-二异喹啉-2(1H)-基)-2,6-二氟间苯二甲腈(化合物13)

[0131] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,6-二氟间苯二甲腈(1.0mmol,216mg),加入1,4-二氧六环溶剂(15mL)磁力搅拌下,然后原料1,2,3,4-四氢异喹啉(1.5mmol,199mg)缓慢滴加。反应24℃,18min后,立即加入冰水淬灭。用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行重结晶,所述的重结晶采用的溶剂为石油醚/丙酮的混合溶剂=10:1得黄色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,5-氯-4-(3,4-二异喹啉-2(1H)-基)-2,6-二氟间苯二甲腈(化合物13),产率88%。熔点:127.0-127.3℃。

[0132] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =3.15(t,J=5.5Hz,2H,CH₂), 3.88(t,J=6.0Hz,2H,CH₂),4.79(s,2H,CH₂),7.09-7.25(m,4H,ArH);

[0133] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =29.5,50.2,53.6,93.4,107.5,111.0,126.1,126.6,127.3,129.2,132.1,132.9,156.0,160.6,162.7,163.4,165.6;

[0134] 高分辨谱C₁₇H₁₀ClF₂N₃, [M-H]⁻,理论值328.0459;实测值,328.0458。

[0135] 实施例14:合成2,5,6-三氯-6-(3,4-二异喹啉-2(1H)-基)间苯二甲腈(化合物14)

[0136] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mmol,200mg),加入1,4-二氧六环溶剂(18mL)磁力搅拌下,30℃下加1,2,3,4-四氢异喹啉(2mmol,266mg),反应10min后,立即加入冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行重结晶,所述的重结晶采用溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得黄色固体,红外灯下干燥产品得黄色固体,2,5,6-三氯-6-(3,4-二异喹啉-2(1H)-基)间苯二甲腈(化合物14),产率93%,熔点:180.6-181.2℃。

[0137] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪):3.10(t,J=5.6Hz,2H,CH₂),3.81(t,J=5.8Hz,2H,CH₂),4.69(s,2H,CH₂),7.07-7.25(m,4H,ArH),如图3所示;

[0138] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 600仪): δ =29.6,50.1,53.1,53.6,109.0,109.6,112.6,113.6,125.8,126.4,127.0,129.3,132.5,133.2,140.8,141.9,155.8,如图4所示;

[0139] 高分辨谱C₁₇H₁₀Cl₃N₃, [M-H]⁻,理论值363.9984;实测值,363.9976。

[0140] 实施例15:合成2,5,6-三氟-4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)胺)间苯二甲腈(化合物15)

[0141] 在50毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氟间苯二甲腈(1mmol,200mg)加入乙腈溶剂(25mL),在30℃下进行磁力搅拌,后加入金刚烷胺(1mmol,151mg),反应60min后,立即加入冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行重结晶,所述的重结晶采用溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=15:1,得白色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,2,5,6-三氟-4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)胺)间苯二甲腈(化合物15),产率92%。熔点:150.0-150.6℃。

[0142] 核磁共振氢谱(氘代二甲亚砜,Bruker AM 600仪): δ =1.64(s,6H,CH₂),1.94(s,6H,CH₂),2.10(s,3H,CH),6.31(s,1H,NH);

[0143] 核磁共振碳谱(氘代二甲亚砜,Bruker AM 600仪): δ =28.8,29.6,29.7,35.5,35.5,35.8,42.8,42.8,42.8,55.4,82.0,89.6,109.1,112.0,137.7,143.8,154.2,161.9;

[0144] 高分辨谱C₁₈H₁₆F₃N₃[M-H]⁻;理论值330.1224;实测值,330.1226。

[0145] 实施例16:合成5-氯-2,6-二氟-4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)胺)间苯二甲腈(化合物16)

[0146] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,6-二氟间苯二甲腈(1mmol,216mg)加入乙腈溶剂(20mL),在15℃下进行磁力搅拌,后加入金刚烷胺(2mmol,302mg),反应25min后,立即加入冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=15:1,得白色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,5-氯-2,6-二氟-4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)胺)间苯二甲腈(化合物16),产率93%。熔点:123.0-124.6℃。

[0147] 核磁共振氢谱(氘代二甲亚砜,Bruker AM 600仪): δ =1.64(s,6H,CH₂),2.00(s,6H,CH₂),2.10(s,3H,CH),6.01(s,1H,NH);

[0148] 核磁共振碳谱(氘代二甲亚砜,Bruker AM 600仪): δ =29.0,30.0,30.0,35.6,35.8,35.9,36.0,42.9,43.5,58.7,83.7,89.1,109.1,109.9,114.5,151.3,160.3,165.2;

[0149] 高分辨谱C₁₈H₁₆ClF₂N₃, [M-H]⁻;理论值346.0928;实测值,346.0927。

[0150] 实施例17:合成2,5,6-三氯-4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)胺)间苯二甲腈(化合物17)

[0151] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(1mmol,266mg)加入乙腈溶剂(20mL),在50℃下进行磁力搅拌,加入金刚烷胺(2mmol,302mg),加入K₂CO₃(1mmol,138mg)后,反应3h后,立即加入冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,2,5,6-三氯-4-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)胺)间苯二甲腈(化合物17),产率91%。熔点:210.0-210.6℃。

[0152] 核磁共振氢谱(氘代二甲亚砜,Bruker AM 600仪): δ =1.62(s,6H,CH₂),2.03(s,6H,CH₂),2.10(s,3H,CH),5.70(s,1H,NH);

[0153] 核磁共振碳谱(氘代二甲亚砜,Bruker AM 600仪): δ =30.0,30.0,30.0,35.8,35.8,35.8,43.3,43.3,43.3,60.0,105.9,107.1,113.8,116.8,127.4,139.6,140.4,151.8;

[0154] 高分辨谱 $C_{18}H_{16}F_3N_3$, $[M-H]^-$; 理论值378.0337, 实测值, 378.0338。

[0155] 实施例18: 合成2,5,6-三氟-4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷胺-1-基)乙基)胺)间苯二甲腈(化合物18)

[0156] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氟间苯二甲腈(1mol, 200mg)加入乙腈溶剂(20mL), 在30℃下进行磁力搅拌, 后加入4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷胺基-1-基)乙基)胺(1mmol, 179mg), 反应30min后, 用乙酸乙酯对反应液进行萃取, 取有机层, 然后用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 将经过干燥的液体浓缩蒸干, 之后对浓缩蒸干物进行柱层析, 所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1, 得白色固体, 红外灯下干燥产品, 2,5,6-三氟-4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷胺-1-基)乙基)胺)间苯二甲腈(化合物18), 产率92%。熔点: 132.3-133.3℃。

[0157] 核磁共振氢谱(氘代二甲亚砜, Bruker AM 600仪): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.48-1.67 (m, 12H, CH_2), 1.96 (s, 3H, CH), 4.08 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH);

[0158] 核磁共振碳谱(氘代二甲亚砜, Bruker AM 600仪): $\delta = 14.7, 28.1, 28.2, 36.9, 37.8, 37.8, 37.8, 38.1, 38.1, 38.1, 58.9, 58.9, 78.3, 82.4, 109.4, 112.2, 136.2, 145.3, 151.8, 163.3$;

[0159] 高分辨谱 $C_{20}H_{20}F_3N_3$, $[M-H]^-$ 理论值358.1537, 实测值, 358.1547。

[0160] 实施例19: 合成5-氯-2,6-二氟-4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷胺基-1-基)乙基)胺)间苯二甲腈(化合物19)

[0161] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,6-二氟间苯二甲腈(1mol, 216mg)加入乙腈溶剂(15mL), 在25℃下进行磁力搅拌, 后加入4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷胺-1-基)乙基)胺(1mmol, 179mg), 反应40min后, 立即加入冰水淬灭, 用乙酸乙酯对反应液进行萃取, 取有机层, 然后用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 将经过干燥的液体浓缩蒸干, 对浓缩蒸干物进行重结晶(乙酸乙酯:石油醚=1:15), 得白色固体, 红外灯下干燥产品得白色固体, 5-氯-2,6-二氟-4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷胺基-1-基)乙基)胺)间苯二甲腈(化合物19), 产率93%。熔点: 141.4-143.2℃。

[0162] 核磁共振氢谱(氘代二甲亚砜, Bruker AM 600仪): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.48-1.68 (m, 12H, CH_2), 1.97 (s, 3H, CH), 4.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 6.63 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, NH);

[0163] 核磁共振碳谱(氘代二甲亚砜, Bruker AM 600仪): $\delta = 14.9, 28.1, 28.2, 36.8, 37.8, 37.8, 37.8, 38.1, 38.1, 38.1, 60.1, 60.1, 80.3, 82.5, 104.4, 109.3, 112.2, 151.0, 160.2, 166.1$;

[0164] 高分辨谱 $C_{20}H_{20}ClF_2N_3$, $[M-H]^-$; 理论值374.1241; 实测值, 374.1240。

[0165] 实施例20: 2,5,6-三氯-4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)胺基)间苯二甲腈(化合物20)

[0166] 在50毫升圆底烧瓶中加入2,4,5,6-四氯间苯二甲腈(2mol, 532mg)加入乙腈溶剂(25mL), 在60℃下进行磁力搅拌, 后加入4-(((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)胺(2mmol, 302mg), K_2CO_3 (1mmol, 138mg), 反应4h后, 立即加入冰水淬灭, 用乙酸乙酯对反应液进行萃取, 取有机层, 然后用无水 Na_2SO_4 进行干燥, 将经过干燥的液体浓缩蒸干, 之后对浓缩蒸干物进行柱层

析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,2,5,6-三氯-4-((1-((3r,5r,7r)-金刚烷-1-基)胺基)间苯二甲腈(化合物20),产率92%。熔点:230.0-231.4℃。

[0167] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): $\delta=1.27$ (d, $J=6.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.54-1.77 (m, 12H, CH₂), 2.06 (s, 3H, CH), 4.26 (q, $J=6.5$ Hz, 1H, CH), 5.72 (d, $J=g10.0$ Hz, 1H, NH);

[0168] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): $\delta=15.6, 15.6, 28.2, 28.2, 36.8, 38.3, 38.3, 38.3, 38.3, 59.7, 59.7, 94.5, 102.7, 111.5, 114.2, 115.7, 119.4, 133.9, 139.5, 142.4, 149.7$;

[0169] 高分辨谱C₂₀H₂₀F₃N₃, [M-H]⁻;理论值406.0650;实测值,406.0649。

[0170] 实施例21:合成5-氯-2,6-二氟-4-((1-((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷胺-1-基)乙基)胺)间苯二甲腈(化合物21)

[0171] 在25毫升圆底烧瓶中加入5-氯-2,6-二氟间苯二甲腈(1mol,216mg)加入乙腈溶剂(20mL),在40℃下进行磁力搅拌,后加入4-((1-((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷胺(1mmol,165mg),K₂CO₃(1mmol,138mg),反应2h后,立即加入冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,对浓缩蒸干物进行重结晶(丙酮:石油醚=1:15),得白色固体,红外灯下干燥产品得白色固体,5-氯-2,6-二氟-4-((1-((1r,3R,5S,7r)-3,5-二甲基金刚烷胺-1-基)乙基)胺)间苯二甲腈(化合物21),产率89%。熔点:184.4-185.0℃。

[0172] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): $\delta=0.82$ (s, 6H, CH₃), 1.10-1.86 (m, 12H, CH₂), 2.16 (s, 1H, CH), 4.59 (s, 1H, NH);

[0173] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): $\delta=29.3, 30.0, 30.7, 33.2, 41.9, 42.1, 42.1, 49.3, 49.9, 50.1, 59.9, 85.6, 113.0, 113.0, 114.7, 148.9, 166.6$;

[0174] 高分辨谱C₂₀H₂₀ClF₂N₃, [M-H]⁻;理论值374.1241;实测值,374.1240。

[0175] 实施例22:合成(3s,5s,7s)-N-(2,3-二氟-5-硝基苯基)金刚烷-1-胺(化合物22)

[0176] 在25毫升圆底烧瓶中加入1,2,3-三氟-5-硝基苯(1mol,216mg)加入乙腈溶剂(15mL),在40℃下进行磁力搅拌,后加入金刚烷胺(2mmol,336mg),K₂CO₃(1.5mmol,207mg)。反应30min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品,(3s,5s,7s)-N-(2,3-二氟-5-硝基苯基)金刚烷-1-胺(化合物22)。产率:96%,熔点:136.6-137.1℃。

[0177] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): $\delta=1.57-1.84$ (m, 12H, CH₂), 2.07 (s, 3H, CH), 3.99 (s, 1H, NH), 7.70-7.71 (m, 2H, ArH);

[0178] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): $\delta=29.9, 29.9, 29.9, 36.0, 36.0, 36.0, 43.4, 43.4, 43.5, 54.3, 108.4, 108.5, 131.2, 151.6$;

[0179] 高分辨谱C₂₀H₂₀ClF₂N₃, [M-H]⁻;理论值307.1264;实测值,307.1261;

[0180] 实施例23:合成(3s,5s,7s)-N-(2,6-二氟-3-硝基苯基)金刚烷-1-胺(化合物23)

[0181] 在25毫升圆底烧瓶中加入1,2,6-三氟-3-硝基苯(1mol,216mg)加入乙腈溶剂

(15mL),在40℃下进行磁力搅拌,后加入金刚烷胺(2mmol,336mg),K₂CO₃(1mmol,138mg),反应30min后,冰水淬灭,用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/乙酸乙酯的混合溶剂=20:1,得白色固体,红外灯下干燥产品,(3s,5s,7s)-N-(2,6-二氟-3-硝基苯基)金刚烷-1-胺(化合物23)。产率:94%,熔点:132.3-133.1℃。

[0182] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =1.54-1.89(m,12H,CH₂),2.06(s,3H,CH),6.47-6.52(m,1H,ArH),7.60(s,1H,NH),7.88-7.91(m,1H,ArH);

[0183] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =29.9,29.9,29.9,36.0,36.0,36.0,43.5,43.6,43.6,55.5,105.2,123.2,134.1,136.7,141.2,155.5;

[0184] 高分辨谱C₁₆H₁₈F₂N₂O₂,[M-H]⁺;理论值309.1409;实测值,309.1406。

[0185] 实施例24:合成N-环己基-4,5-二氟-2-硝基苯胺(化合物24)

[0186] 在25毫升圆底烧瓶中加入2,4,5-三氟硝基苯(2mmol,350mg),加入1,4-二氧六环溶剂(15mL)磁力搅拌下,然后原料4-甲基苄基胺(1mmol,121mg)缓慢滴加。室温25℃,反应7min后,立即加入冰水淬灭。用乙酸乙酯对反应液进行萃取,取有机层,然后用无水Na₂SO₄进行干燥,将经过干燥的液体浓缩蒸干,之后对浓缩蒸干物进行柱层析,所述的柱色谱分离采用的溶剂为石油醚/丙酮的混合溶剂=10:1,红外灯下干燥产品得黄色固体,N-环己基-4,5-二氟-2-硝基苯胺(化合物24),产率94%。熔点:120.8-121.5℃。

[0187] 核磁共振氢谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =1.25-2.05(m,10H,CH₂),3.39(m,1H,CH),6.63(m,1H,ArH),8.03(m,1H,ArH),8.17(s,1H,NH);

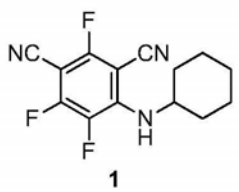
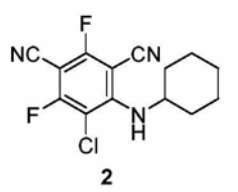
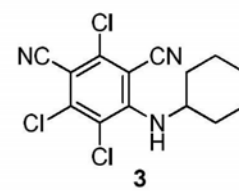
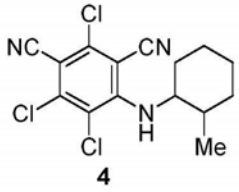

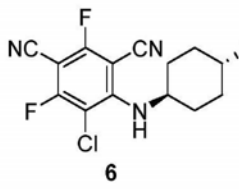
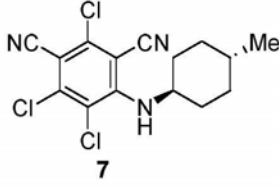
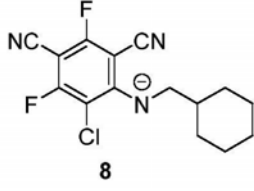
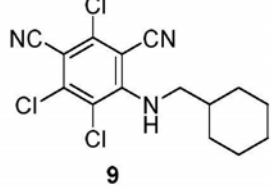
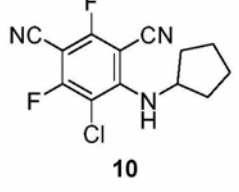
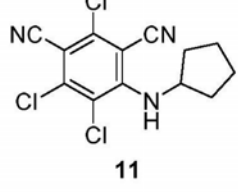
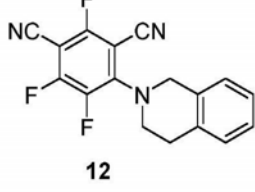
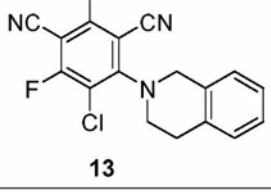
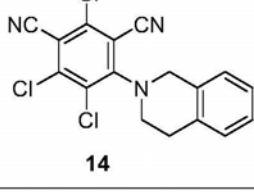
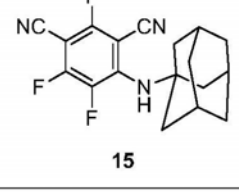
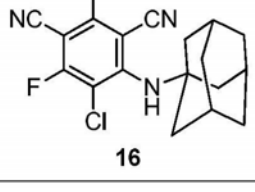
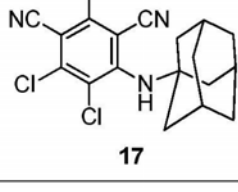
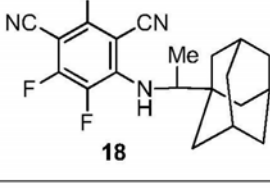
[0188] 核磁共振碳谱(氘代氯仿,Bruker AM 500仪): δ =24.4,25.4,25.5,32.5,32.5,51.7,101.4,115.8,126.2,140.6,143.1,155.4;

[0189] 高分辨谱C₁₂H₉F₂N₂O₂,[M-H]⁺;理论值258.1130;实测值,258.1134。

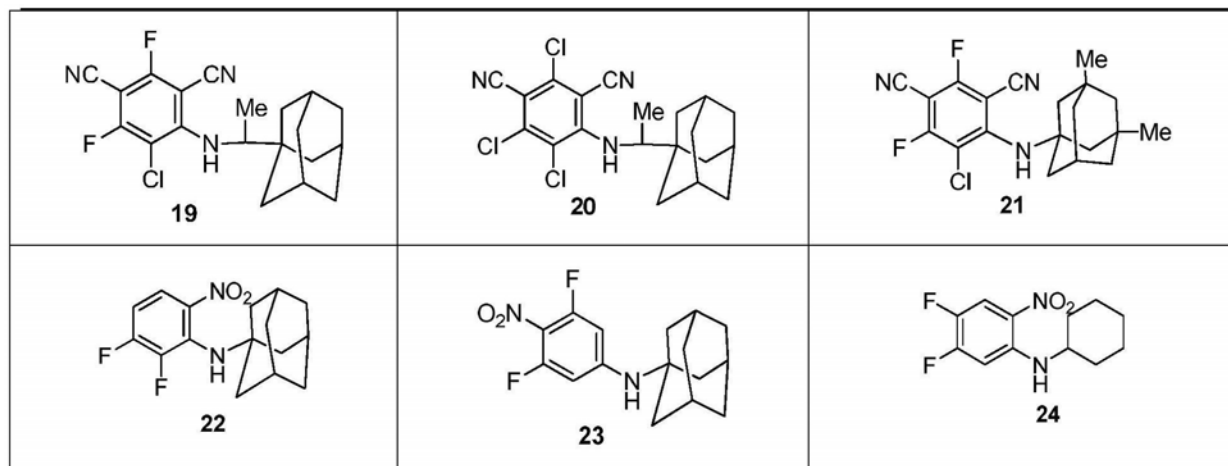
[0190] 以上所合成的卤代苯胺类化合物结构如表1所示:

[0191] 表1卤代苯胺类化合物结构式

[0192]

化合物结构式及编号	化合物结构式及编号	化合物结构式及编号
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18

[0193]

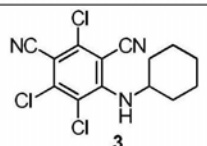
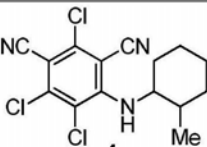
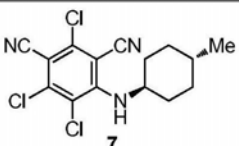
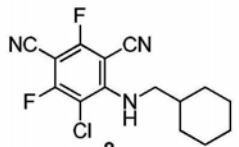


[0194] 第二部分本发明化合物的抗菌效果:

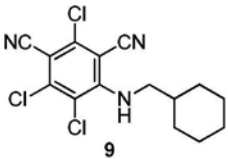
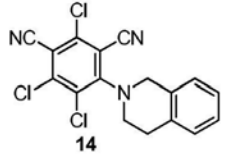
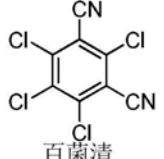
[0195] 本发明的化合物对三种农业菌(镰刀菌、炭疽菌、烟草疫霉菌)进行抗菌活性研究(表2~4)。研究表明,所发明的化合物3~4,7~9,14对三种农业菌有效抑制。其中化合物化合物9对于镰刀菌,炭疽菌,烟草疫霉菌三种菌在药物浓度为6.25mg/L时,抑制率分别为93%,95%,90%;化合物14对于镰刀菌,炭疽菌,烟草疫霉菌三种菌在药物浓度为6.25mg/L时,抑制率分别为92%,93%,88%;化合物9和14对于镰刀菌,炭疽菌,烟草疫霉菌的杀菌效果均优于阳性对照百菌清。

[0196] 表2化合物对镰刀菌活性筛选

[0197]

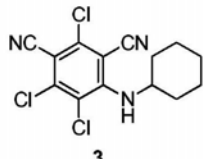
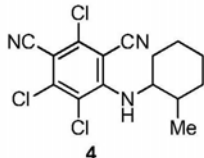
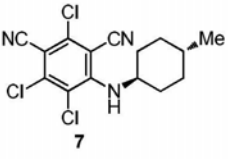
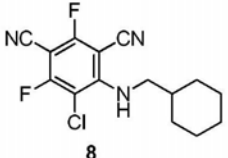
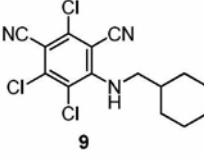
化合物	致死率% (400mg/L)	致死率% (100mg/L)	致死率% (50 mg/L)	致死率% (25 mg/L)	致死率% (12.5mg/L)	致死率% (6.25mg/L)
 <p>3</p>	100	100	92	90	85	75
 <p>4</p>	100	100	93	89	86	81
 <p>7</p>	87	84	80	78	76	72
 <p>8</p>	91	85	83	81	80	74

[0198]

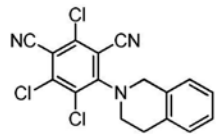
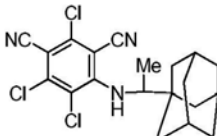
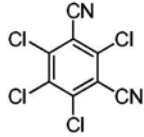
 9	100	100	100	98	95	93
 14	100	100	100	100	100	92
 百菌清	100	86	82	79	76	74

[0199] 表3化合物对炭疽菌活性筛选

[0200]

化合物	致死率% (400mg/L)	致死率% (100mg/L)	致死率% (50 mg/L)	致死率% (25 mg/L)	致死率% (12.5mg/L)	致死率% (6.25mg/L)
 3	100	-	86	-	-	-
 4	100	92	90	88	81	75
 7	-	-	-	79	76	68
 8	100	90	88	86	85	80
 9	100	100	100	100	100	95

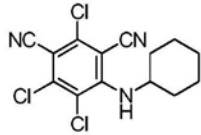
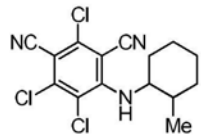
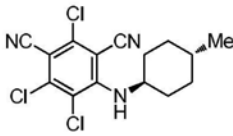
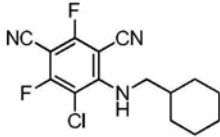
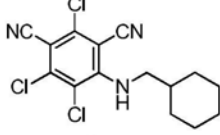
[0201]

 14	100	100	100	100	100	93
 20	82	-	-	-	73	-
 百菌清	100	88	82	80	75	72

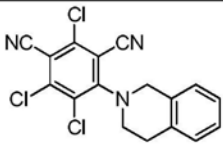
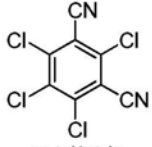
[0202] 注:表格中“-”为未测试。

[0203] 表4化合物对烟草疫霉菌活性筛选

[0204]

结构	致死率% (400mg/L)	致死率% (100mg/L)	致死率% (50 mg/L)	致死率% (25 mg/L)	致死率% (12.5mg/L)	致死率% (6.25mg/L)
 3	100	94	91	89	87	83
 4	100	100	89	85	82	77
 7	93	88	88	84	82	76
 8	91	87	85	82	79	76
 9	100	100	100	100	94	90

[0205]

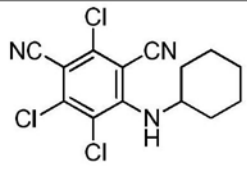
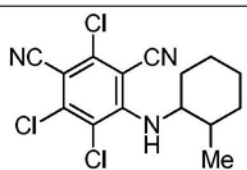
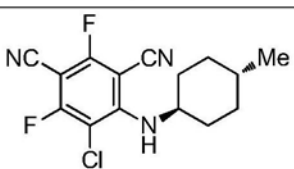
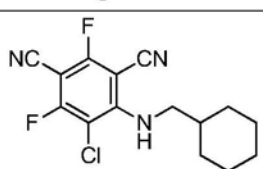
 14	100	100	100	100	100	88
 百菌清	100	91	85	83	79	74

[0206] 第三部分本发明化合物的抗虫效果:

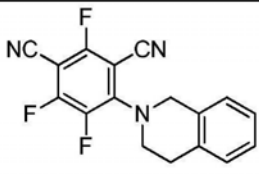
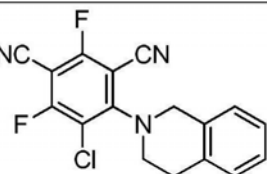
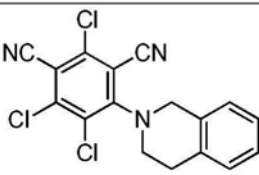
[0207] 本发明的化合物对卤虫进行抗虫活性研究(表5~6)。研究表明,所发明的化合物3~4,6,12~14对卤虫有效抑制,其对卤虫半致死浓度(LD₅₀)分别为0.440、1.353、0.455、1.426、0.230、0.223mg/mL,均优于阳性对照吡虫啉(3.62mg/mL)。

[0208] 表5代表化合物对卤虫杀虫活性线性回归方程

[0209]

化合物	线性回归方程
 3	$Y=4.677X+84.769$ ($R^2=0.955$)
 4	$Y=28.108X+19.827$ ($R^2=0.932$)
 6	$Y=5.207X+81.487$ ($R^2=0.911$)
 8	$Y=7.699X+17.910$ ($R^2=0.896$)

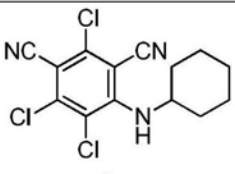
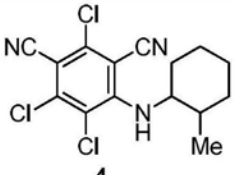
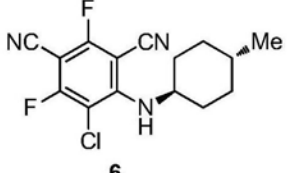
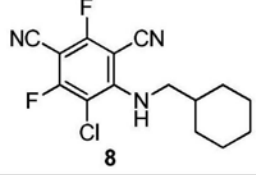
[0210]

 <p style="text-align: center;">12</p>	$Y=20.088X+27.135$ ($R^2=0.923$)
 <p style="text-align: center;">13</p>	$Y=30.0185X+68.096$ ($R^2=0.945$)
 <p style="text-align: center;">14</p>	$Y=25.962X+86.205$ ($R^2=0.91$)
吡虫啉	$Y=0.510X+27.096$ ($R^2=0.813$)

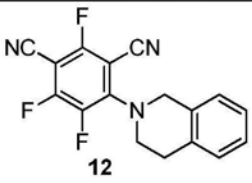
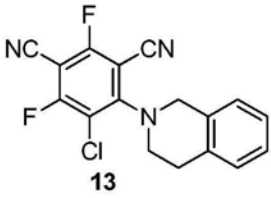
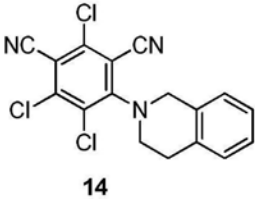
[0211] 注： R^2 为相关系数的平方，(R在一元线性方程就直接是因变量自变量的相关系数，多元则是复相关系数， R^2 就是相关系数的平方， R^2 越接近于1，拟合程度越好，相关性也越高)。

[0212] 表6代表化合物对卤虫的半致死浓度LD₅₀ (mg/mL)

[0213]

化合物	LD ₅₀ (mg/mL)
 <p style="text-align: center;">3</p>	0.440
 <p style="text-align: center;">4</p>	1.353
 <p style="text-align: center;">6</p>	0.455
 <p style="text-align: center;">8</p>	8.333

[0214]

 <p style="text-align: center;">12</p>	1.426
 <p style="text-align: center;">13</p>	0.230
 <p style="text-align: center;">14</p>	0.223
吡虫啉	3.620

[0215] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明精神和范围的前提下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和进步都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。

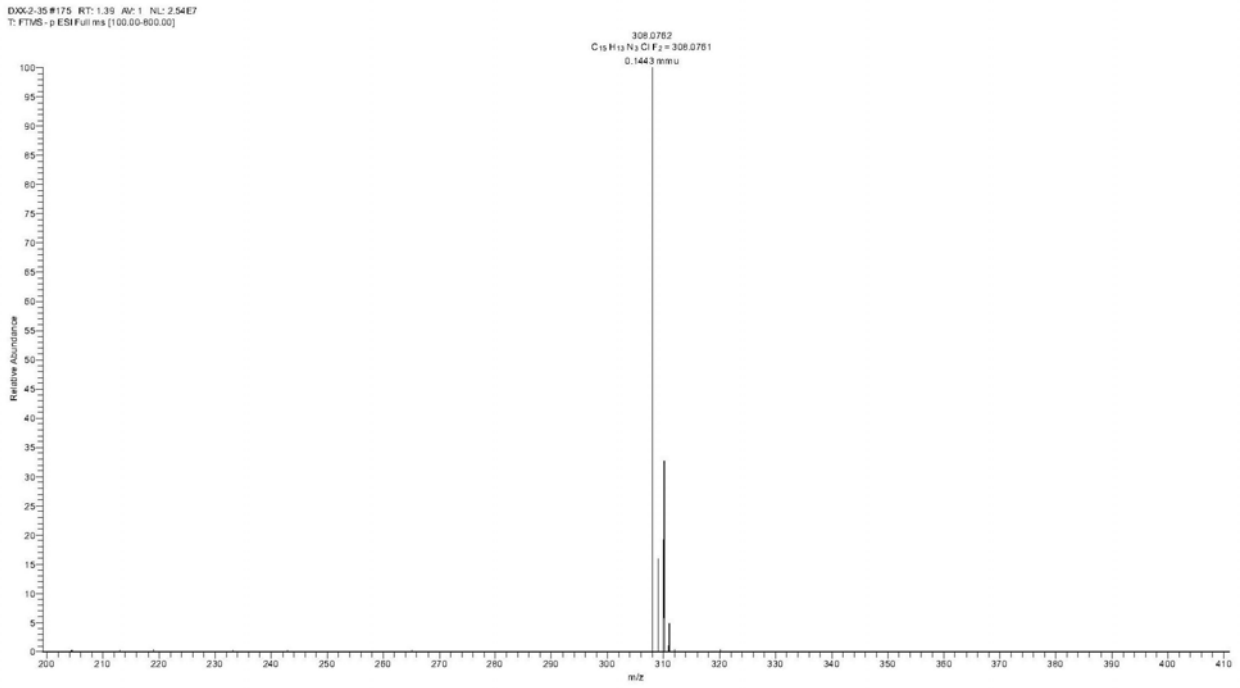


图1

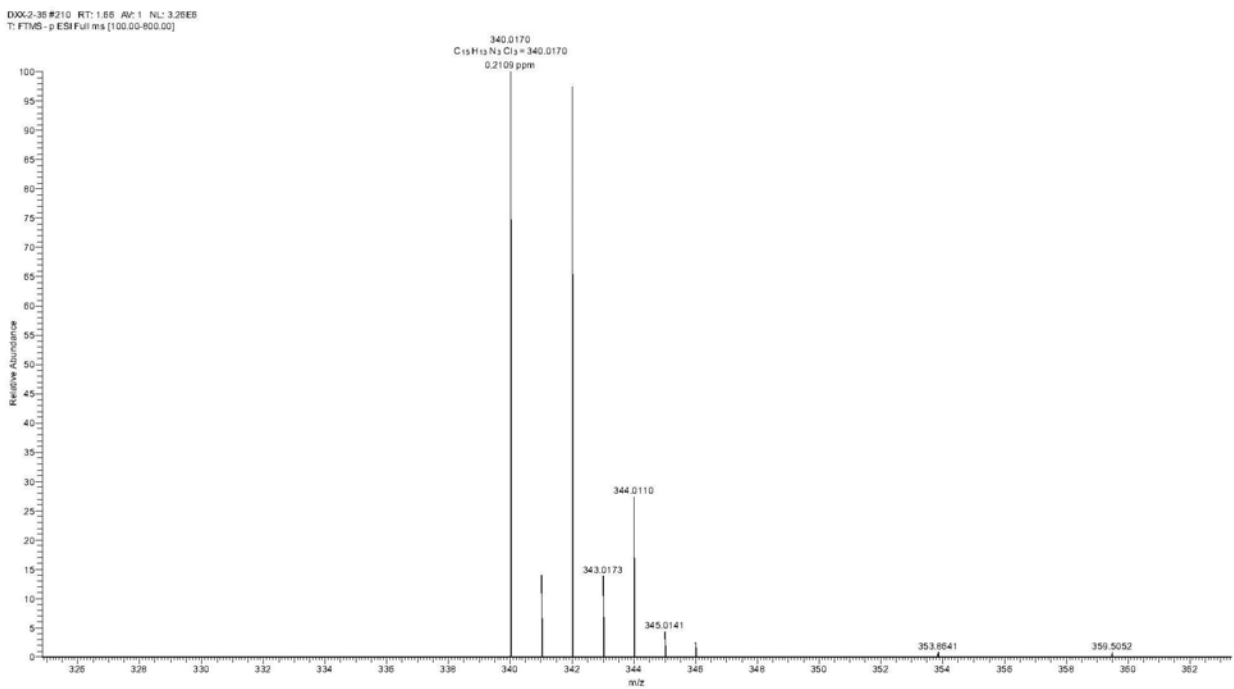


图2

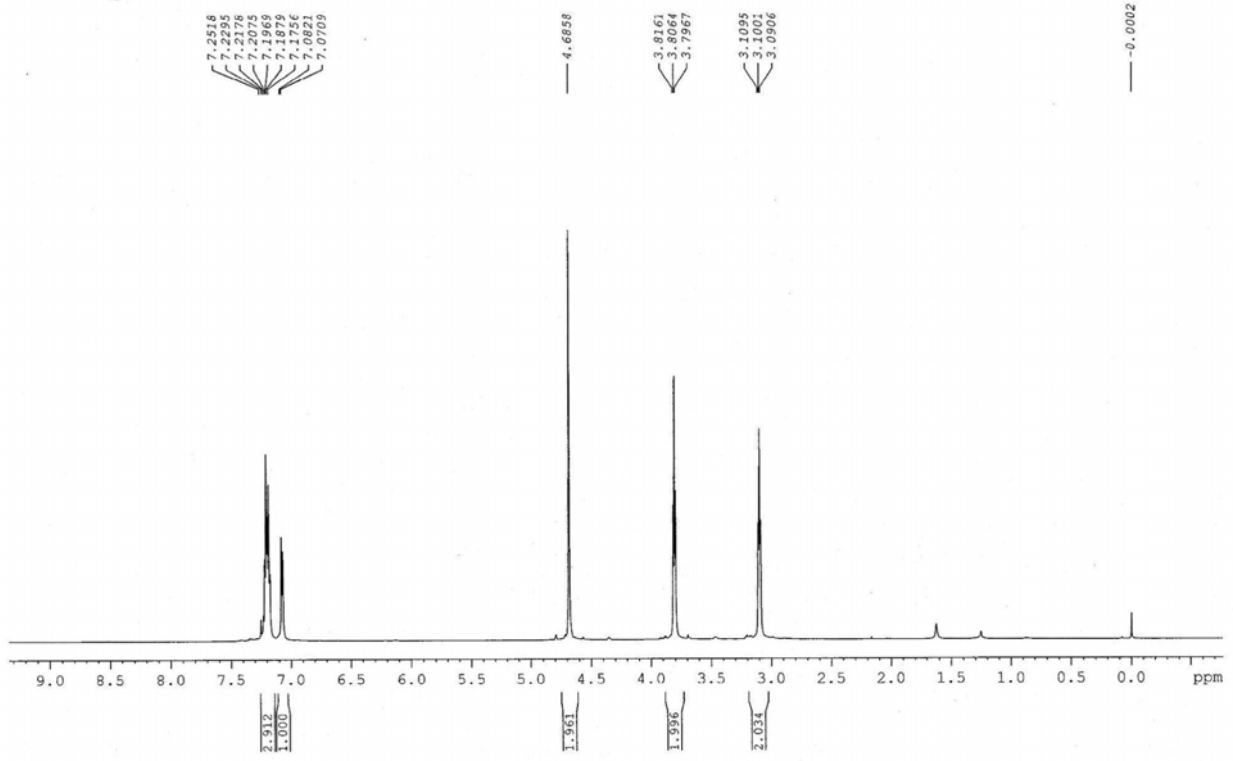


图3

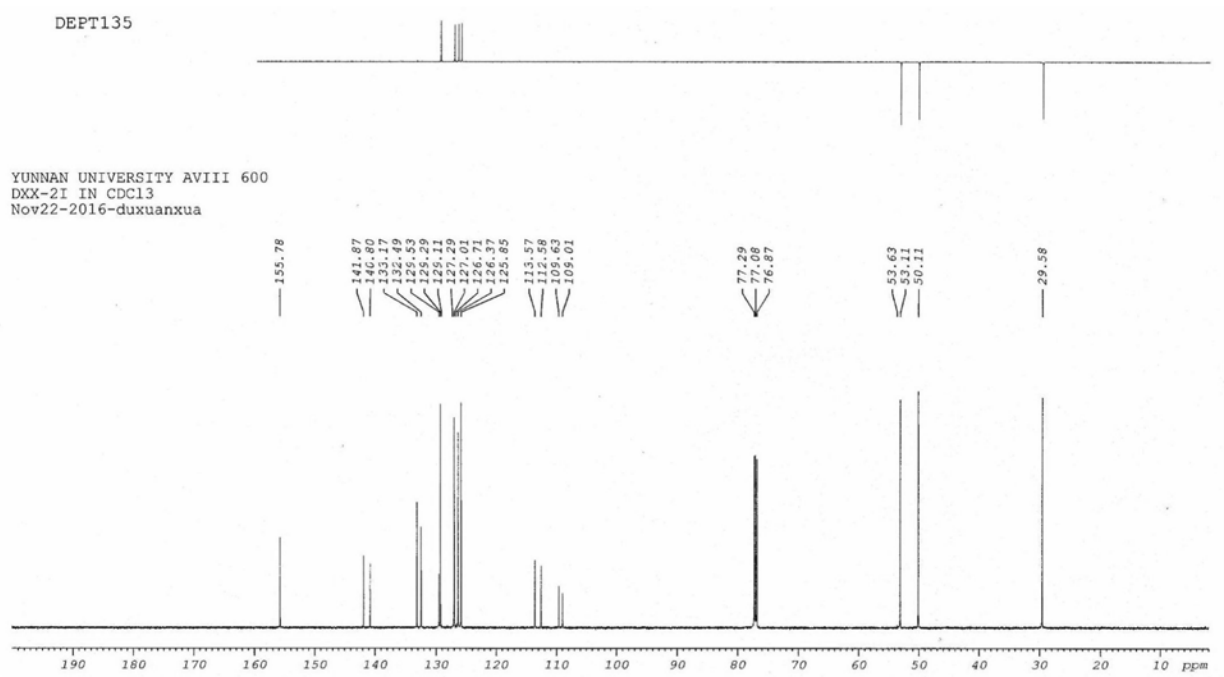


图4