[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07D451/14
C07D451/02 A01N 43/90
C07D498/08
//(C07D498/08,26
5:00,221:000

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97181520.8

[43]公开日 2000年2月23日

[11]公开号 CN 1245499A

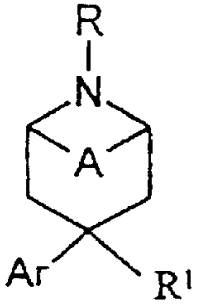
[22]申请日 1997.11.6 [21]申请号 97181520.8
[30]优先权
[32]1996.11.26 [33]GB[31]9624516.2
[32]1996.11.26 [33]GB[31]9624611.1
[32]1996.11.26 [33]GB[31]9624614.5
[86]国际申请 PCT/GB97/03054 1997.11.6
[87]国际公布 WO98/25924 英 1998.6.18
[85]进入国家阶段日期 1999.7.23
[71]申请人 曾尼卡有限公司
地址 英国英格兰伦敦
[72]发明人 C·J·乌尔希 T·刘易斯
R·L·森利 R·萨尔蒙
C·R·A·戈德弗雷
C·I·布赖特维尔 M·B·霍特森
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书2页 说明书53页 附图页数0页

[54]发明名称 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷,8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯,9-氮杂双环[3.3.1]壬烷,9-氮杂-3-氧双环[3.3.1]壬烷和9-氮杂-3-硫双环[3,3,1]壬烷衍生物,它们的制备以及作为杀虫剂的应用

[57]摘要

本发明涉及通式(Ⅰ)的化合物其中A代表通式$-CH_2-X-CH_2-$(其中X为甲撑,硫或氧),X'C=CY或X'WC-CYZ(其中X',W,Y和Z各自为氢,羟基,酰氧基,烷氧基,烷基甲硅烷基氧基,氰基或卤素,或X'和W或Y和Z和与它们相连的碳一起形成羰基)的基团,条件是A不是CH_2-CH_2;Ar为任意选择取代的苯基,或5或6元的杂环体系,它们含有1-3个分别选自氮,氧和硫原子的杂原子,在环中毗邻的原子之间至少有一个不饱和键(双键),所说的杂环可与苯环任意选择稠合,其中如果有取代基,它们选自卤原子,氰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,卤烷基,卤烯基,烷硫基和烷基胺基,这些基团中的任一个都含有多至6个碳原子;R为氢或氰基或选自烷基,芳基,杂芳基,芳烷基,杂芳基烷基,烯基,芳烯基,炔基,烷氧羰基,烷基磺酰基。芳基磺酰基,烯氧羰基,芳烷氧羰基,芳氧羰基,杂环基烷基,氨基甲酰基,二硫代羧基或$X''R^3$(此处X"代表氧或基团NR^4)的基团,条件是当R为烯基,芳烯基或炔基时,所说的基团没有与通式(I)的环中氮直接相连的不饱和碳原子;R^1为氢,氰基,羟基,烷基,烷氧基,胺基,硝基,异氰酸根合基,酰胺基,羟烷基,任意选择取代的杂芳基,烷氧烷基,卤烷基,卤羟基烷基,芳烷氧烷基,酰氧烷基,偕胺肟基,磺酰基氧烷基,胺基烷基,烷氧羰胺基,酰胺基烷基,氰基烷基,亚胺基,甲酸基,酰基或羧酸或其酯或酰胺,或是可被卤素,烷氧基,环烷基,任意选择取代的芳基,任意选择取代的杂芳基或氰基任意选择取代的烯基或炔基;R^3和R^4各自为氢,烷基,芳基,杂芳基,芳烷基,杂芳烷基,烯基,芳烯基,炔基,杂环基烷基,烷氧羰基或羧酸的酰基;R,R^3和R^4的烷基部分含有1-15个碳原子,并可被1个或多个选自卤素,氰基,羧基,羧酸的酰基,氨基甲酰基,烷氧羰基,烷氧基,亚烷基二氧基,羟基,硝基,胺基,酰胺基,烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的取代基任意选择取代;R,R^3和R^4的芳基,杂芳基,芳烷基,杂芳烷基,烯基,芳烯基,炔基,烷氧羰基,烷基磺酰基,芳基磺酰基,烯氧羰基,芳烷氧羰基,芳氧羰基,杂环基烷基,氨基甲酰基,二硫代羧基部分含有1-15个碳原子,并可用1个或多个选自卤素,氰基,羧基,羧酸的酰基,氨基甲酰基,烷氧羰基,烷氧基,亚烷基二氧基,羟基,硝基,卤烷基,烷基,胺基,酰胺基,烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的取代基任意选择取代;或由此衍生的酸加成盐,季铵盐或N-氧化物;涉及含有通式(Ⅰ)化合物和适合的载体或稀释剂的杀虫、杀螨或杀线虫组合物;杀灭和防治害虫、害螨和线虫的方法,包括以有效量的通式(Ⅰ)化合物或文中所述组合物处理害虫或害虫栖息地。

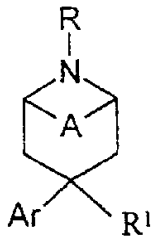


(I)

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1．通式（Ⅰ）的化合物



(I)

其中 A 代表通式 $-CH_2-X-CH_2-$（其中 X 为甲撑，硫或氧），X′C = CY 或 X′WC – CYZ（其中 X′，W，Y 和 Z 各自为氢，羟基，酰氧基，烷氧基，烷基甲硅烷基氧基，氰基或卤素，或 X′ 和 W 或 Y 和 Z 和与它们相连的碳一起形成羰基）的基团，条件是 A 不是 CH_2-CH_2；Ar 为任意选择取代的苯基，或 5 或 6 元的杂环体系，它们含有 1 – 3 个分别选自氮，氧和硫原子的杂原子，在环中毗邻的原子之间至少有一个不饱和键（双键），所说的杂环可与苯环任意选择稠合，其中如果有取代基，它们选自卤原子，氰基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，卤烷基，卤烯基，烷硫基和烷基胺基，这些基团中的任一个都含有多至 6 个碳原子；R 为氢或氰基或选自烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳基烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧羰基，芳烷氧羰基，芳氧羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基，二硫代羧基或 $X''R^3$（此处 X″代表氧或基团 NR^4）的基团，条件是当 R 为烯基，芳烯基或炔基时，所说的基团没有与通式（Ⅰ）的环中氮直接相连的不饱和碳原子；R^1 为氢，氰基，羟基，烷基，烷氧基，胺基，硝基，异氰酸根合基，酰胺基，羟烷基，任意选择取代的杂芳基，烷氧烷基，卤烷基，卤羟基烷基，芳烷氧烷基，酰氧烷基，偕胺肟基，磺酰基氧烷基，胺基烷基，烷氧羰胺基，酰胺基烷基，氰基烷基，亚胺基，甲酰基，酰基或羧酸或其酯或酰胺，或是可被卤素，烷氧基，环烷基，任意选择取代的芳基，任意选择取代的杂芳基或氰基任意选择取代的烯基或炔基；R^3 和 R^4 各自为氢，烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，杂环基烷基，烷氧羰基或羧酸的酰基；R，R^3 和 R^4 的烷基部分含有 1 – 15 个碳原子，并可被 1 个或多个选自卤素，氰基，羧基，羧酸的酰基，氨基甲酰基，烷氧羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，胺基，酰

胺基，烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的取代基任意选择取代； R ， R^3 和 R^4 的芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧羰基，芳烷氧羰基，芳氧羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基，二硫代羧基部分含有 1 ~ 15 个碳原子，并可用 1 个或多个选自卤素，氰基，羧基，羧酸的酰基，氨基甲酰基，烷氧羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，卤烷基，烷基，胺基，酰胺基，烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的取代基任意选择取代；或由此衍生的酸加成盐，季铵盐或 N - 氧化物。

2．根据权利要求 1 的通式（ I ）化合物，其中 A 为 CH = CH 。

3．根据权利要求 1 或 2 的通式（ I ）化合物，其中 R^1 为氰基。

4．根据权利要求 1， 2 或 3 的通式（ I ）化合物，其中 R 为 C_{1-4} 烷基（用氰基， $CO_2(C_{1-4}$ 烷基）或苯基（它本身可用卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 卤烷基或 C_{1-4} 卤烷氧基任意选择取代）任意选择取代）， C_{2-4} 卤烷基（其 α - 碳是未被取代的）， C_{3-4} 烯基或 C_{3-4} 炔基；条件是当 R 为烯基或炔基时，所说的基团没有与通式（ I ）的环中氮直接相连的不饱和碳原子。

5．根据权利要求 1， 2， 3，或 4 的通式（ I ）化合物，其中 Ar 为苯基，吡啶基，哒嗪基或吡嗪基，所有这些基团都可用卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基或氰基任意选择取代。

6．根据权利要求 1， 2， 3 或 4 的通式（ I ）化合物，其中 Ar 为用卤素任意选择取代的吡啶基。

7．一种含有有效杀虫、杀螨或杀线虫剂量的通式（ I ）化合物和适当的载体或稀释剂的杀虫，杀螨或杀线虫组合物。

8．一种消灭或防治在一地点的害虫，害螨或线虫的方法，该方法包括用有效量的根据权利要求 1 的化合物或根据权利要求 7 的组合物处理害物或害物的地点。

9．根据权利要求 8 的方法，其中害物是生长的植物上的害虫。

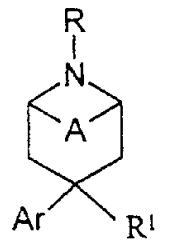
10．制备其中 A 为 CH = CH 的通式（ I ）化合物的方法，该方法包括其中 A 为 CH_2-CH(OH)的通式（ I ）化合物脱水。

说　明　书

8 - 氮杂双环 [3.2.1]辛烷，8 - 氮杂双环 [3.2.1]辛 - 6 - 烯，9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷，9 - 氮杂 - 3 - 氧双环 [3.3.1]壬烷和9 - 氮杂 - 3 - 硫双环 [3.3.1] 壬烷衍生物，它们的制备以及作为杀虫剂的应用

本发明涉及新颖的双环胺衍生物，它们的制造工艺，含它们的杀虫组合物以及使用它们消灭和防治害虫的方法。

本发明提供了通式（I）的化合物:



(I)

其中 A 代表通式 $-CH_2-X-CH_2-$的双叉基（其中 X 为甲撑，硫或氧），X′C = CY 或 X′WC - CYZ（其中 X′，W，Y 和 Z 各自为氢，羟基，酰氧基，烷氧基，烷基甲硅烷氧基，氰基或卤素，或 X′ 和 W 或 Y 和 Z 与和它们相连的碳一起形成羰基），条件是 A 不是 CH_2-CH_2；Ar 是可任意选择取代的苯基或 5 或 6 元杂环体系，它含有分别选自氮，氧和硫原子的 1 - 3 个杂原子，并在环中毗邻的原子之间至少有一个不饱和键（双键），所说的杂环可任意选择稠合于苯环，其中，如果有取代基，可选自卤原子，氰基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，卤烷基，卤烯基，烷硫基和烷胺基，任一取代基都含有多至 6 个碳原子；R 为氢或氰基或一个选自烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧基羰基，芳烷氧基羰基，芳氧基羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基，二硫代羧基或 $X''R^3$（其中 X″ 代表氧或基团 NR^4）的基团，条件是当 R 为烯基，芳烯基或炔基时，所说的基团没有一个直接连接于通式（I）的环氮上的不饱和碳原子；R^1 为氢、氰基，羟基，烷基，烷氧基，胺基，硝基，异氰酸根合，酰胺基，羟烷基，任意选择取代的杂芳基，烷氧烷基，卤烷基，卤羟烷基，芳烷氧烷基，酰氧烷基，偕胺肟基（amidoximido），磺酰氧基烷基，胺基

烷基，烷氧羰基胺基，酰胺基烷基，氰基烷基，亚胺基，甲酰基，酰基或羧酸或其酯或酰胺，或可被卤素，烷氧基，环烷基，任意选择取代的芳基，任意选择取代的杂环基或氰基任意选择取代的烯基或炔基；R^3和R^4各自为氢，烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，杂环基烷基，烷氧羰基或羧酸的酰基；R、R^3和R^4的烷基部分含有1～15个碳原子，并可被1个或多个选自以下的取代基任意选择取代，它们是卤素，氰基，羧基，羧酸的酰基，氨基甲酰基，烷氧羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，胺基，酰胺基，imidate和膦酰基；R、R^3和R^4的芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧羰基，芳烷氧羰基，芳氧羰基，杂环烷基，氨基甲酰基，二硫代羧基部分含有1～15个碳原子，并可用1个或多个选自以下的取代基任意选择取代，它们是卤素，氰基，羧基，羧酸的酰基，氨基甲酰基，烷氧羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，卤烷基，烷基，胺基，酰胺基，imidate和膦酰基；或由此衍生的酸的加成盐，季铵盐或N－氧化物。

通式（I）的双环胺化合物可能存在有1个以上的异构体，因为各基团可处在“外”或“内”的关系上，本发明包括了“外”和“内”两种形式及其所有比例的混合物，以及由于顺和反的取代形式或手性中心所产生的任何其它异构体。

用Ar代表的5和6元杂环的实例包括基于吡啶，吡嗪，哒嗪，嘧啶，吡咯，吡唑，咪唑，1,2,3－和1,2,4－三唑，呋喃，噻吩，噁唑，异噁唑，噻唑，异噻唑，1,2,3－和1,3,4－噁二唑，和1,2,3－和1,3,4－噻二唑的杂环，和由此衍生的部分还原的含1个双键的杂环，以及基于含有一个双键的氧硫杂环戊二烯，间二氧杂环戊烯，和二硫杂环戊二烯。优选的Ar代表卤素取代的苯基，吡啶基或二嗪基。

当Ar是与苯环稠合的5－或6元杂环时，优选苯并噁唑，吲哚，苯并呋喃，苯并噻吩或苯并咪唑。

卤素包括氟，氯，溴和碘。

烷基部分优选含有1～6个碳原子，更优选1～4个碳原子。它们可以是直链的或支链的形式，例如甲基，乙基，正或异丙基，或正，异，仲或特丁基。

卤烷基是优选 C_{1-6} 卤烷基，特别是氟烷基（例如三氟甲基，2, 2, 2 - 三氟乙基或 2, 2 - 二氟乙基）或氯烷基。对于 R 卤烷基，优选卤素不在 α - 碳上的 C_{2-6} 卤烷基（例如 2, 2, 2 - 三氟乙基或 2, 2 - 二氟乙基）。

R^1 的烯基和炔基以及 Ar 的取代基优选含有 2 ~ 6 个碳原子，更优选 2 ~ 4 个碳原子。它们可是直链或支链的形式，合适的话，烯基部分可以有（E）或（Z）- 构形。实例是乙烯基，烯丙基和炔丙基。

芳基包括萘基，但优选苯基。

杂芳基包括含有 1 个，2 个，3 个或 4 个选自氧，硫和氮的杂原子的 5 和 6 元芳环，也可被稠合成苯并环系。杂芳基的实例是吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，三嗪基（1, 2, 3 -，1, 2, 4 - 和 1, 3, 5 -），呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡唑基，咪唑基，三唑基（1, 2, 3 - 和 1, 2, 4 -），四唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，喹啉基，异喹啉基，1, 2 - 二氮杂萘基，喹唑啉基，喹噁啉基，吲哚基，异吲哚基，苯并呋喃基，苯并噻吩基和苯并咪唑基。

杂环基烷基的杂环部分是含有 1 或 2 个选自氧，硫和氮的杂原子的环。实例是哌啶，哌嗪，吡咯烷，四氢呋喃，吗啉，thietane，吡啶或噻唑。

亚烷基二氧基是成环的取代基，特别是 C_{1-4} 亚烷基二氧基。亚烷基二氧基可用卤素（特别是氟）任意选择取代，例如是亚甲基二氧基（OCH_2O），或二氟亚甲基二氧基（OCF_2O）。

适宜的酸加成盐包括与无机酸例如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸，或与有机羧酸例如草酸，酒石酸，乳酸，丁酸，甲苯甲酸，己酸和邻苯二甲酸，或与磺酸例如甲磺酸，苯磺酸和甲苯磺酸形成的盐。有机羧酸的其它实例包括卤代酸，例如三氟乙酸。

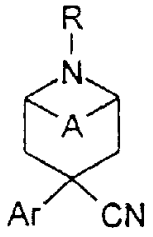
在一个特殊的方面，本发明提供了通式（I）的化合物，其中 A 代表通式 $-CH_2-X-CH_2-$（其中 X 为甲撑，硫或氧），$X'C = CY$ 或 $X'WC - CYZ$（其中，X'，W，Y 和 Z 各自为氢，羟基，酰氧基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基），烷氧基（特别是 C_{1-4} 烷氧基），烷基甲硅烷基氧基（特别是 C_{1-4} 烷基甲硅烷基氧基），氰基或卤素，或 X' 和 W 或 Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成羰基），条件是 A 不是 $CH_2 - CH_2$；Ar 是任意选择取代的苯基或任意选择取代的 5 或 6 元杂环。它们含有 1 - 3 个

各自选自氮，氧和硫的杂原子，并在环中毗邻的 2 个原子之间至少含有一个不饱和键（双键），所说的杂环可任意选择与苯环稠合，如果存在取代基的话，它们选自卤原子，氰基，烷基（特别是 C_{1-4} 烷基），烯基（特别是 C_{2-4} 烯基），炔基（特别是 C_{2-4} 炔基），烷氧基（特别是 C_{1-4} 烷氧基），卤烷基（特别是 C_{1-4} 卤烷基），卤烯基（特别是 C_{2-4} 卤烯基），烷硫基（特别是 C_{1-4} 烷硫基），和烷基胺基（特别是一或二（C_{1-4} 烷基）胺基，例如一或二（C_{1-3} 烷基）胺基）；R 代表氢或氰基或选自烷基（特别是 C_{1-4} 烷基），芳基（特别是苯基），杂芳基（特别是吡啶基或嘧啶基），芳烷基（特别是芳基（C_{1-4}）烷基，例如苯基（C_{1-4}）烷基），杂芳基烷基（特别是杂芳基（C_{1-4}）烷基，例如吡啶基（C_{1-4}）烷基或嘧啶基(C_{1-4}）烷基），烯基（特别是 C_{3-4} 烯基），芳烯基（特别是芳基（C_{3-4}）烯基，例如苯基（C_{3-4}）烯基），炔基（特别是 C_{3-4} 炔基），烷氧羰基（特别是 C_{1-4} 烷氧羰基），烷基磺酰基（特别是 C_{1-4} 烷基磺酰基），芳基磺酰基（特别是苯基磺酰基），烯氧羰基（特别是 C_{3-4} 烯氧羰基），芳烷氧羰基（特别是苯基（C_{1-4}）烷氧羰基），芳氧羰基（特别是苯氧羰基），杂环基烷基（特别是杂环基（C_{1-4}）烷基），例如哌啶基（C_{1-4}）烷基），氨基甲酰基（$H_2NC(O)$），二硫代羧基或 $X''R^3$（其中 X″代表氧或基团 NR^4）的基团，条件是当 R 为烯基，芳烯基或炔基时，所说的基团没有直接连接于通式（I）的环中氮的不饱和碳原子；R^1 是氢，氰基，羟基，烷基（特别是 C_{1-4} 烷基），烷氧基（特别是 C_{1-4} 烷氧基），胺基（特别是未取代的，一或二（C_{1-4}）烷基胺基或用一个甲酰基取代的胺基），硝基，异氰酸根合，酰胺基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基胺基或苯基羰基胺基），羟烷基（特别是一羟基（C_{1-4}）烷基），任意选择取代的杂芳基（特别是被卤素，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 卤烷基，C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤烷氧基任意选择取代的四唑，噁二唑，吡啶基或嘧啶基），烷氧烷基（特别是 C_{1-4} 烷氧（C_{1-4}）烷基），卤烷基（特别是 C_{1-4} 卤烷基），卤羟烷基（特别是 C_{1-4} 卤羟烷基，例如 2－羟基－1，1－二氟乙基），芳烷氧烷基（特别是苯基（C_{1-4}）烷氧（C_{1-4}）烷基），酰氧烷基(特别是 C_{1-4} 烷基羰氧（C_{1-4}）烷基)，偕胺肟基（$C(NH_2)NOH$），磺酰基氧烷基（特别是磺酰基氧（C_{1-4}）烷基），胺基烷基（特别是胺基（C_{1-4}）烷基），烷氧羰基胺基（特别是 C_{1-4} 烷氧羰基胺基），酰胺

基烷基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基胺基（C_{1-4}）烷基或苯基羰基胺基（C_{1-4}）烷基），氰基烷基（特别是 C_{1-4} 氰基烷基），亚胺基（特别是羟亚胺基（HON = CH）或 C_{1-4} 烷氧亚胺基），甲酰基，酰基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基）或羧酸或其酯（特别是 C_{1-4} 烷基酯）或酰胺（特别是未取代的或 N, N - 二（C_{1-4}）烷基酰胺），或可被卤素，烷氧基（特别是 C_{1-4} 烷氧基），环烷基（特别是 C_{3-7} 环烷基，例如环丙基或环己基），任意选择取代的芳基（特别是被卤素，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 卤烷基，C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤烷氧基任意选择取代的苯基），任意选择取代的杂芳基（特别是可被卤素，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 卤烷基，C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤烷氧基任意选择取代的吡啶基或嘧啶基）或氰基任意选择取代的烯基（特别是 C_{2-4} 烯基）或炔基（特别是 C_{2-4} 炔基）；R^3 和 R^4 各自为氢，烷基（特别是 C_{1-4} 烷基），芳基（特别是苯基），杂芳基（特别是吡啶基或嘧啶基），芳烷基（特别是芳基（C_{1-4}）烷基，例如苯基（C_{1-4}）烷基），杂芳基烷基（特别是杂芳基（C_{1-4}）烷基，例如吡啶基（C_{1-4}）烷基或嘧啶基（C_{1-4}）烷基），烯基（特别是 C_{2-4} 烯基），芳烯基（特别是芳基（C_{2-4}）烯基，例如苯基（C_{2-4}）烯基），炔基（特别是 C_{2-4} 炔基），杂环基烷基（特别是杂环基（C_{1-4}）烷基，例如哌啶基（C_{1-4}）烷基），烷氧羰基（特别是 C_{1-4} 烷氧羰基）或羧酸的酰基（特别是 C_{1-4} 烷基羰氧基）；R，R^3 和 R^4 的烷基部分含有 1 - 15 个碳原子，并可用 1 个或多个选自以下的取代基任意选择取代，它们是卤素，氰基，羧基（HOC(O)），羧酸的酰基（特别是 C_{1-4} 烷基羰氧基），氨基甲酰基（$H_2NC(O)$），烷氧羰基（特别是 C_{1-4} 烷氧羰基），烷氧基（特别是 C_{1-4} 烷氧基），亚烷基二氧基（特别是 C_{1-4} 亚烷基二氧基），羟基，硝基，胺基，酰胺基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基胺基），烷基羰基氨基甲酰基（C_{1-4} 烷基[C(O)NHC(O)]）和膦酰基（$OP(OH)_2$）；R，R^3 和 R^4 的芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧羰基，芳烷氧羰基，芳氧羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基，二硫代羧基部分含有 1 - 15 个碳原子，并可用 1 个或多个选自以下的取代基任意选择取代，它们是卤素，氰基，羧基（HOC(O)），羧酸的酰基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基氧基），氨基甲酰基（$H_2NC(O)$），烷氧羰基（特别是 C_{1-4} 烷氧羰基），烷氧基（特别是 C_{1-4} 烷氧基），亚烷基二氧基（特别

是 C_{1-4} 亚烷基二氧基），羟基，硝基，卤烷基（特别是 C_{1-4} 卤烷基），烷基（特别是 C_{1-4} 烷基），胺基，酰胺基（特别是 C_{1-4} 烷基羰基胺基），烷基羰基氨基甲酰基（C_{1-4} 烷基[C(O)NHC(O)]）和膦酰基（$OP(OH)_2$）；由此衍生的酸加成盐，季铵盐或 N－氧化物。

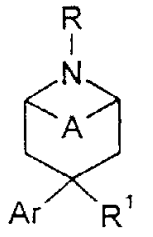
在另一方面，本发明提供了具有通式（Ia）的化合物



(Ia)

其中 A 代表双叉基团 $-CH_2-X-CH_2-$ 此处 X 为甲撑，硫或氧；Ar 代表任意选择取代的苯基或 5 或 6 元杂环体系，它们含有 1 个至 3 个分别选自氮，氧和硫原子的杂原子，并在环中毗邻的原子之间至少有一个不饱和键（双键），如果存在取代基的话，它们选自卤原子，烷基，烯基，炔基，烷氧基，卤烷基，卤烯基，烷硫基和烷基胺基，任一个取代基都含有多至 6 个碳原子，其中 R 代表氢或氰基或一个选自烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧基羰基，芳烷氧基羰基，芳氧基羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基或二硫代羧基的基团，所说的基团含有 1 ~ 15 个碳原子，它们可用 1 个或多个选自卤素，氰基，羧基，羧酸的酰基，氨基甲酰基，烷氧羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，卤烷基，烷基，胺基，酰胺基，烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的基团任意选择取代；或由此衍生的酸加成盐和季铵盐以及 N－氧化物。

在又一方面，本发明提供了具有通式（Ib）的化合物

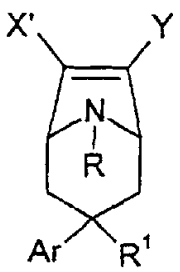


(Ib)

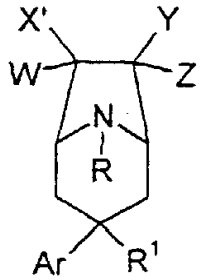
其中 A 代表双叉基 $-CH_2-X-CH_2-$，此处 X 为甲撑，硫或氧；Ar 代表任意选择取代的苯基或 5 或 6 元杂环体系，它们含有 1 ~ 3 个分别选自氮，

氧和硫原子的杂原子，并在环中毗邻的原子之间至少有一个不饱和键（双键），如果有取代基存在，它们选自卤原子，烷基，烯基，炔基，烷氧基，卤烷基，卤烯基，烷硫基和烷基胺基，任一个取代基都含有多至 6 个碳原子，此处 R 代表氢或氰基或选自烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧羰基，芳烷氧基羰基，芳氧羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基或二硫代羧基的基团，所说的基团含有 1 ~ 15 个碳原子，它们可被 1 个或多个选自卤素，氰基，羧基，羧基的酰基，氨基甲酰基，烷氧羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，卤烷基，烷基，胺基，酰胺基，烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的基团任意选择取代；R^1 代表羟基，或一个选自烷氧基，胺基，酰胺基，羟烷基，烷氧烷基，卤烷基，卤羟烷基，芳烷氧烷基，酰氧烷基，磺酰基氧烷基，胺基烷基，酰胺基烷基，氰基烷基，甲酰基，酰基的基团，羧酸和其酯和酰胺，可用卤素，烷氧基，芳基，杂芳基或氰基任意选择取代的烯基或炔基；由此衍生的酸加成盐和季铵盐以及N－氧化物。

在更进一步的方面，本发明提供了通式（ Ic ）或（ Id ）的化合物



（Ic）



（Id）

其中 Ar 代表任意选择取代的苯基或 5 或 6 元的杂环体系，它们含有 1 ~ 3 个各自选自氮，氧和硫原子的杂原子，并在环中的毗邻原子之间至少有一个不饱和键（双键），其中如果存在取代基的话，它们选自卤素，烷基，烯基，炔基，烷氧基，卤烷基，卤烯基，烷硫基和烷基胺基，任一个取代基都含有多至 6 个碳，在此 R 代表氢或氰基或一个选自烷基，芳基，杂芳基，芳烷基，杂芳烷基，烯基，芳烯基，炔基，烷氧基羰基，烷基磺酰基，芳基磺酰基，烯氧羰基，芳烷氧基羰基，芳氧羰基，杂环基烷基，氨基甲酰基或二硫代羧基的基团，所说的基团含有 1 ~ 15 个碳原

子，它们可用 1 个或多个选自卤素，氰基，羧基，羧酸的酰基，氨基甲酰基，烷氧基羰基，烷氧基，亚烷基二氧基，羟基，硝基，卤烷基，烷基，胺基，酰胺基，烷基羰基氨基甲酰基和膦酰基的基团任意选择取代；R^1 代表氰基；和 W，X′，Y 和 Z 是选自氢，羟基，酰氧基，烷氧基，烷基甲硅烷氧基和卤素的基团；或和酸的加成盐和季铵盐和由此衍生的 N－氧化物。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 A 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或 CH = CH。

在另一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 Ar 是苯基，吡啶基，哒嗪基或吡嗪基，所有这些基团都可用卤素（特别是氟，氯或溴），C_{1-4} 烷基（特别是甲基），C_{1-4} 烷氧基（特别是甲氧基），C_{2-4} 烯基，C_{2-4} 炔基或氰基任意选择取代。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 R 为 C_{1-4} 烷基（用氰基，CO_2（C_{1-4} 烷基）或苯基（它本身可用卤素，C_{1-4} 烷基；C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 卤烷基或 C_{1-4} 卤烷氧基任意选择取代）任意选择取代），C_{2-4} 卤烷基（α－碳未被取代），C_{3-4} 烯基或 C_{3-4} 炔基，条件是当 R 为烯基或炔基时，所说的基团没有与通式（Ⅰ）的环中氮直接相连的不饱和碳原子。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 A 是 X′C = CY 或 CH_2－CYZ，此处 X′ 和 Y 定义如上，Z 定义如上，但不是氢。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 A 是 X′C = CY，其中 X′和 Y 定义如上（但二者优选氢）。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 A 是 CH_2－CYZ，其中 Y 是氢或卤素（特别是氟或氯）和 Z 是卤素（特别是氟）。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）化合物，其中 R^1 是氰基。

在又一方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 Ar 是苯基或吡啶基，二者都可用卤素（特别是氟，氯或溴），氰基，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤烷基任意选择取代。

在更进一步的方面，本发明提供了通式（Ⅰ）的化合物，其中 R 为氢，C_{1-4} 烷基，C_{2-4} 卤烷基（α－碳是未被取代的，特别是 C_{2-4} 氟烷基），C_{1-4} 烷氧羰基，C_{1-4} 氰基烷基，C_{3-4} 烯基或 C_{3-4} 炔基，条件是当 R 为烯

基或炔基时，所说的基团没有和通式（ I ）的环中氮直接相连的不饱和碳原子。

在又一方面，本发明提供了通式（ I ）的化合物，其中 Ar 是用卤素（特别是氯或溴）选择取代的吡啶基。

通式（ I ）的特定化合物列于下表中。

表 I

在表 I 中，通式（ I ）化合物中 A 为 $-CH_2-X-CH_2-$，并给出了每个化合物中的 Ar， R， R^1 和 X 以及鉴定的分子离子。

化合物号	Ar	R	R^1	X	分子离子
1	吡啶－3－基	烯丙基	CN	CH_2	267
2	吡啶－3－基	苄基	CN	CH_2	317
3	吡啶－3－基	3－氯苄基	CN	CH_2	351
4	5－氯吡啶－3－基	甲基	CN	O	278(MH^+)
5	5－氯吡啶－3－基	2－甲基丙基	CN	CH_2	317
6	5－氯吡啶－3－基	烯丙基	CN	CH_2	301
7	5－氯吡啶－3－基	3－氯苄基	CN	CH_2	385
8	5－溴吡啶－3－基	甲基	CN	CH_2	319
9	5－溴吡啶－3－基	甲基	CN	O	322(MH^+)
10	5－溴吡啶－3－基	2－甲基丙基	CN	CH_2	361
11	5－溴吡啶－3－基	烯丙基	CN	CH_2	345
12	5－溴吡啶－3－基	2,2,2－三氟乙基	CN	CH_2	387
13	5－溴吡啶－3－基	苄基	CN	CH_2	395
14	5－溴吡啶－3－基	3－氯苄基	CN	CH_2	431
15	6－氯吡嗪－2－基	甲基	CN	CH_2	276
16	6－氯吡嗪－2－基	2－甲基丙基	CN	CH_2	318
17	6－氯吡嗪－2－基	烯丙基	CN	CH_2	302
18	6－氯吡嗪－2－基	苄基	CN	CH_2	352
19	6－氯吡嗪－2－基	3－氯苄基	CN	CH_2	386

20	3,5 - 二氯苯基	甲基	CN	CH_2	308
21	3,5 - 二氯苯基	2 - 甲基丙基	CN	CH_2	350
22	3,5 - 二氯苯基	烯丙基	CN	CH_2	334
23	3,5 - 二氯苯基	2,2,2 三氟乙基	CN	CH_2	376
24	3,5 - 二氯苯基	苄基	CN	CH_2	384
25	3,5 - 二氯苯基	3 - 氯苄基	CN	CH_2	418
26	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	甲基	CN	CH_2	
27	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	苄基	CN	CH_2	
28	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	2,2,2 - 三氟乙基	CN	CH_2	
29	6 - 氯吡嗪 - 2 - 基	2,2,2 - 三氟乙基	CN	CH_2	
30	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	(CH_2=CHO)CO	CN	CH_2	
31	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	H	CN	CH_2	

表 II

表 II 中，通式（I）化合物中 A 为 -CH=CH-，表中给出 Ar， R。

化合物号	Ar	R	R^1
1	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	甲基	CN
2	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	甲基	CN
3	6 - 氯吡啶 - 2 - 基	甲基	CN
4	吡啶 - 3 - 基	甲基	CN
5	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	苄基	CN
6	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	H	CN
7	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	2,2 - 二氟乙基	CN
8	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	CH_2=CHOC(O)	CN
9	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	H	CN
10	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	CH_2 = $CHCH_2$	CN
11	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	2,2,2 - 三氟乙基	CN
12	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	2 - 甲基戊基	CN
13	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	2,2,2 三氟乙基	CN

14	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	2 - 甲基丙基	CN
15	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	乙氧羰基	CN
16	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	3, 3, 3 - 三氟丙基	CN
17	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	炔丙基	CN
18	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	丁 - 2 - 炔 - 4 - 基	CN
19	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	2 - 氰基乙基	CN
20	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	甲基丙酰基	CN
21	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	羰氧基甲基丙酰-2-基	CN
22	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	甲氧基	CN
23	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	苯甲酰氧基	CN
24	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	羟基	CN
25	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	甲基	CN
26	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	CH_2CHF_2	CN
27	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$CH_2C{\equiv}CH$	CN
28	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$CH_2C{\equiv}CCH_3$	CN
29	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
30	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
31	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	CO_2CH_3	CN
32	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	CH_2CH_2CN	CN
33	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	CH_2CN	CN
34	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$CH_2C_6H_5$	CN
35	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$CH_2CH(CH_3)_2$	CN
36	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	$(CH_2)_2CF_3$	CN
37	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	$CH_2CH = CH_2$	CN
38	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
39	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
40	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	CO_2CH_3	CN
41	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	CH_2CN	CN
42	5 - 氰基吡啶 - 3 - 基	CH_2CHF_2	CN

43	5－氰基吡啶－3－基	CH_2CF_3	CN
44	5－氰基吡啶－3－基	H	CN
45	5－氰基吡啶－3－基	$CH_2CH=CH_2$	CN
46	5－氰基吡啶－3－基	$CH_2C\equiv CH$	CN
47	5－氰基吡啶－3－基	$CH_2C\equiv CCH_3$	CN
48	5－氰基吡啶－3－基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
49	5－氰基吡啶－3－基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
50	5－氰基吡啶－3－基	CO_2CH_3	CN
51	5－氰基吡啶－3－基	CH_2CH_2CN	CN
52	5－氰基吡啶－3－基	CH_2CN	CN
53	5－氰基吡啶－3－基	$CH_2C_6H_5$	CN
54	5－氰基吡啶－3－基	$CH_2CH(CH_3)_2$	CN
55	5－氰基吡啶－3－基	CH_3	CN
56	5－氰基吡啶－3－基	$(CH_2)_2CF_3$	CN
57	5－甲氧基吡啶－3－基	CH_2CHF_2	CN
58	5－甲氧基吡啶－3－基	CH_2CF_3	CN
59	5－甲氧基吡啶－3－基	H	CN
60	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH_2CH=CH_2$	CN
61	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH_2C\equiv CH$	CN
62	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH_2C\equiv CCH_3$	CN
63	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
64	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
65	5－甲氧基吡啶－3－基	CO_2CH_3	CN
66	5－甲氧基吡啶－3－基	CH_2CH_2CN	CN
67	5－甲氧基吡啶－3－基	CH_2CN	CN
68	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH_2C_6H_5$	CN
69	5－甲氧基吡啶－3－基	$CH_2CH(CH_3)_2$	CN
70	5－甲氧基吡啶－3－基	CH_3	CN
71	5－甲氧基吡啶－3－基	$(CH_2)_2CF_3$	CN

72	5－乙炔基吡啶－3－基	CH_2CHF_2	CN
73	5－乙炔基吡啶－3－基	CH_2CF_3	CN
74	5－乙炔基吡啶－3－基	H	CN
75	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH_2CH=CH_2$	CN
76	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH_2C\equiv CH$	CN
77	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH_2C\equiv CCH_3$	CN
78	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
79	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
80	5－乙炔基吡啶－3－基	CO_2CH_3	CN
81	5－乙炔基吡啶－3－基	CH_2CH_2CN	CN
82	5－乙炔基吡啶－3－基	CH_2CN	CN
83	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH_2C_6H_5$	CN
84	5－乙炔基吡啶－3－基	$CH_2CH(CH_3)_2$	CN
85	5－乙炔基吡啶－3－基	CH_3	CN
86	5－乙炔基吡啶－3－基	$(CH_2)_2CF_3$	CN
87	6－氯吡嗪－2－基	CH_2CHF_2	CN
88	6－氯吡嗪－2－基	CH_2CF_3	CN
89	6－氯吡嗪－2－基	H	CN
90	6－氯吡嗪－2－基	$CH_2CH=CH_2$	CN
91	6－氯吡嗪－2－基	$CH_2C\equiv CH$	CN
92	6－氯吡嗪－2－基	$CH_2C\equiv CCH_3$	CN
93	6－氯吡嗪－2－基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
94	6－氯吡嗪－2－基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
95	6－氯吡嗪－2－基	CO_2CH_3	CN
96	6－氯吡嗪－2－基	CH_2CH_2CN	CN
97	6－氯吡嗪－2－基	CH_2CN	CN
98	6－氯吡嗪－2－基	$CH_2C_6H_5$	CN
99	6－氯吡嗪－2－基	$CH_2CH(CH_3)_2$	CN
100	6－氯吡嗪－2－基	$(CH_2)_2CF_3$	CN

101	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	CH_2CHF_2	CN
102	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	CH_2CF_3	CN
103	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	H	CN
104	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH_2CH=CH_2$	CN
105	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH_2C\equiv CH$	CN
106	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH_2C\equiv CCH_3$	CN
107	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH_2CO_2CH_3$	CN
108	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	CN
109	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	CO_2CH_3	CN
110	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	CH_2CH_2CN	CN
111	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	CH_2CN	CN
112	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH_2C_6H_5$	CN
113	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$CH_2CH(CH_3)_2$	CN
114	6 - 甲氧基吡嗪 - 2 - 基	$(CH_2)_2CF_3$	CN
115	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	$CH_2C_6H_5$	H
116	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	$CO(OCH_2CH_3)$	CN
117	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	$CO(OCH(CH_3))CO(OCH_3)$	CN

表 III

在表 III 中，通式（ I ）化合物中 A 为 - $CX'W-CH_2-$， Ar， R， X′ 和 W 给于表 III 中。

化合物号	Ar	R	R^1	X′	W
1	5 - 溴吡啶 - 3 - 基	甲基	CN	外 - 特丁基二甲基甲硅烷氧基	H
2	5 - 氯吡啶 - 3 - 基	甲基	CN	外 - 特丁基二甲基甲硅烷氧基	H
3	6 - 氯吡嗪 - 2 - 基	甲基	CN	外 - 特丁基二甲基甲硅烷氧基	H

4	5－溴吡啶－3－基	甲基	CN	外－羟基	H
5	5－氯吡啶－3－基	甲基	CN	外－羟基	H
6	6－氯吡嗪－2－基	甲基	CN	外－羟基	H
7	吡啶－3－基	甲基	CN	外－羟基	H
8	5－溴吡啶－3－基	甲基	CN	外－F	H
9	5－溴吡啶－3－基	甲基	CN	=O	
10	5－溴吡啶－3－基	甲基	CN	F	F
11	5－氯吡啶－3－基	苄基	CN	外－特丁基二甲基甲硅烷氧基	H
12	5－氯吡啶－3－基	苄基	CN	外－羟基	H
13	5－氯吡啶－3－基	苄基	H	外－CN	H
14	5－氯吡啶－3－基	苄基	H	内－CN	H
15	5－氯吡啶－3－基	苄基	H	外－特丁基二甲基甲硅烷氧基	H
16	5－氯吡啶－3－基	苄基	H	外－羟基	H
17	5－氯吡啶－3－基	苄基	H	=O	

通式（I）化合物的制备可以通过采用文献中描述的方法，采用下面描述的和在实施例中进一步说明的1种或多种合成技术，或结合文献方法和下面描述的这些方法来完成。在所有以下的描述中，R^5是烷基或苯基烷基（特别是苄基）。

通式（I）的化合物可在任意选择的适当的碱，例如碳酸钾存在下，通过处理通式（II）化合物与通式RL的化合物来制备，此外L为适当的离去基团例如卤化物或triflate。

R^1为非氰基的通式（I）化合物可以采用将氰基转换成所需的R^1基或用所需的R^1基取代氰基的方法来制备。

通式（II）的化合物（即R为氢的通式（I）化合物）可以通过通式（III）化合物的脱保护来制备，例如，（i）用氯甲酸酯（例如氯甲酸乙烯酯）处理它们，并使所形成的氨基甲酸酯进行酸性水解（例如用盐酸）；或（ii）在适当高的温度下，用重氮二羧酸酯（例如重氮二羧酸二乙酯）处理它们。

通式（ I ）的化合物可在适当条件下（例如在碱和碱金属碘化物存在下），在适当的溶剂（例如 N,N－二甲基甲酰胺）中，通过通式（ III ）的化合物与化合物 RHal（其中 Hal 为卤素）反应制得。

此外，通式（ I ）的化合物也可以从通式（ II ）化合物，通过在适当的还原剂例如甲酸存在下，用醛（ R^6CHO；此处 $R^6CH=R$ ）还原胺化来制备。

R^1 为氰基的通式（ III ）化合物可以通过首先用一种适当的碱，例如二异丙基氨化锂（ LDA ）或二（三甲基硅烷基）氨化锂处理通式（ VI ）化合物，然后用化合物 ArHal（此处 Hal 为卤素）与所形成的产物反应来制备。

通式（ VI ）化合物（其中 R^1 为氰基）可以在通式 RHal（此处 Hal 为卤素）的化合物存在下，通过处理通式（ VII ）化合物与适当的碱，例如碳酸钾，来制备。

3－氰基－9－甲基－9－氮杂双环[3.3.1]壬烷（ A 为 $(CH_2)_3$ 和 R^1 为氰基的通式（ IV ）化合物）可以在适当的碱，例如特丁醇钾存在下，通过处理 3－氧－9－甲基－9－氮杂双环[3.3.1]壬烷与甲苯磺酰基甲基异氰化物来制备。

3－氰基－9－氮杂双环[3.3.1]壬烷可以通过 3－氰基－9－甲基－9－氮杂双环[3.3.1]壬烷的脱甲基化，例如用氯甲酸酯（例如氯甲酸乙烯酯）处理它，并将所形成的氨基甲酸酯进行酸性水解来制备。

另外，R^1 为氰基的通式（ VI ）化合物可以在适当的碱，例如乙醇钾存在下，通过处理通式（ VIII ）化合物与甲苯磺酰基甲基异氰化物来制备。

通式（ VIII ）化合物可以通过类似于罗宾逊托品酮合成，例如，从 2－乙氧基－3,4－二氢吡喃的工艺来制备（参见，例如有机合成（汇编卷 4 ） p 816 ）。

A 为 CH=CH 的通式（ I ）化合物可以在适当的溶剂中（例如二甲苯），在适当的温度下（例如回流），通过加热 A 为 CH_2CHZ 的通式（ I ）化合物（其中 Z 是适当的基团，例如硫逐－4－甲苯磺酰氧基）来制备。

通式（ I ）化合物，其中 A 为 CH_2CHZ（其中 Z 为适当的基团，例

如硫逐－4－甲苯磺酰氧基）可以在适当的碱（例如N,N－二甲基胺基吡啶）存在下，通过处理通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2CH(OH)$与适当的氯甲酸酯（例如氯硫逐甲酸4－甲苯酯）来制备。

通式（Ⅰ）的化合物，其中A为$CH_2CH(OH)$，可以通过酸性水解通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2CH(OZ')$，Z′为可水解基团（例如特丁基二甲基甲硅烷基）来制备。

通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2CH(OZ')$，Z′为氢或可水解基团（例如特丁基二甲基甲硅烷基）和R^1为氯基，可以通过相应的通式（Ⅵ）化合物与适当的碱，例如二异丙基氨化锂（LDA）或二(三甲基甲硅烷基）氨化锂反应，然后所形成的反应产物再与化合物ArHal（其中Hal为卤素）反应制得。

通式（Ⅵ）化合物，其中A为$CH_2CH(OZ')$，Z′为氢或可水解基团（例如特丁基二甲基甲硅烷基）和R^1为氯基，可在适当的碱，例如特丁醇钾存在下，通过处理相应的通式（Ⅴ）化合物与甲苯磺酰基甲基异氰化物来制备。

通式（Ⅴ）化合物，其中A为$CH_2CH(OZ')$，Z′为可水解基团（例如特丁基二甲基甲硅烷基）和R^1为氯基，可以通过通式（Ⅴ）化合物，其中A为$CH_2CH(OH)$和R^1为氯基，与化合物Z′L（其中L为离去基团）反应制得。

此外，通式（Ⅰ）化合物，其中A为CH＝CH，可以通过采用适当的脱水剂，例如二乙基胺基三氟化硫，将通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2CH(OH)$，脱水制得。

通式（Ⅰ）化合物，其中A为CH_2CHF可以通过通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2CH(OH)$，用例如氟化氢和三氟化硫的混合物氟化制得。

通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2C(=O)$可在适当的温度（例如低于－50℃）下，通过通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2CH(OH)$，与适当的酸酰氯（例如草酰氯）反应制得。

通式（Ⅰ）化合物，其中A为CH_2CF_2，可通过通式（Ⅰ）化合物，其中A为$CH_2C(=O)$，用例如二乙基胺基三氟化硫氟化制得。

通式（Ⅰ）化合物，其中A为CH＝CH，可通过通式（Ⅰ）的化合物，其中A为$CH_2CH(OZ')$，Z′为适当的基团（例如SO_2CH_3），与

适当的胺（例如 1,8 - 二氮杂双环[5. 4. 0]十一碳 - 7 - 烯）反应制得。

通式（ I ）化合物，其中 A 为 $CH_2CH(OZ')$，其中 Z'为适当的基团（例如 SO_2CH_3），可通过通式（ I ）化合物，其中 A 为 $CH_2CH(OH)$，与适当的酸酰氯（例如甲磺酰氯）反应制得。

在一方面，本发明提供了以上所描述的通式（ I ）化合物的制备工艺。

在另一方面，本发明提供了在某一地点，通过将有效杀虫剂量的含通式（ I ）化合物或其酸加成盐，季铵盐或 N - 氧化物的杀虫组合物，施用于该地点或害物上，从而防治害虫等害物的方法。

通式（ I ）化合物可用于消除和控制害虫，例如鳞翅目，双翅目，同翅目和鞘翅目（包括南瓜十二星叶甲）和其它无脊椎害物，例如害螨的侵害。可以通过使用本发明化合物进行消除和控制的害虫和害螨包括与农业（此概念包括作为食品和纤维产品的作物的生长），园艺和畜牧业，林业，水果，谷物和木材产品的贮存相关的害物，也包括与人类和动物病害传播有关的害物。可用通式（ I ）化合物防治的害虫和害螨的实例包括：桃蚜，棉蚜，豆卫矛蚜，埃及伊蚊，按蚊属，库蚊属，带纹棉红蝽，家蝇，欧洲粉蝶，小菜蛾，辣根猿叶甲，肾圆盾蚧属，粉虱属，甘薯粉虱，德国小蠊，美洲大蠊，东方蜚蠊，棉贪夜蛾，烟芽夜蛾，澳洲疫蝗，条叶甲属，地老虎属，斑禾草螟，褐飞虱，黑尾叶蝉，苹果全爪螨，二斑叶螨，朱砂叶螨，桔锈螨，侧多食跗线螨，短须螨属。其它实例包括对公共卫生或动物的健康造成不利影响的昆虫。

为了将通式（ I ）化合物施用于线虫，害虫或害螨的地点，或施用于受线虫，害虫或害螨进攻的植物，通常要把化合物加工成组合物，该组合物除了通式（ I ）化合物外，还包括适当的惰性稀释剂或载体材料，和任意选择的表面活性剂。为了防治线虫，一般施用的组合物的量给出有效成分的比例为 0.01 ~ 10 kg/ha，优选 0.1 ~ 6 kg/ha。

因此，在另一方面，本发明提供了一种含有效量的杀虫，杀螨或杀线虫的通式（ I ）化合物和适当的载体或稀释剂的杀虫，杀螨或杀线虫的组合物。

该组合物可以粉剂，可湿性粉剂，颗粒剂（缓慢或快速释放），乳油或悬浮剂，液剂，乳剂，浸种剂，烟/雾剂或控制释放的组合物，例如

微胶囊颗粒剂或悬浮剂的形式，施用于土壤，植株或种子，施用于害物的地点，或害物的栖息地。

粉剂通过混合有效成分与一种或多种微细的固体载体和/或稀释剂，例如天然的粘土，高岭土，叶蜡石，膨润土，矾土，蒙脱土，硅藻土，白垩，硅藻土，磷酸钙，碳酸钙和碳酸镁，硫，石灰，面粉，滑石和其它有机和无机的固体载体来制备。

颗粒剂可以通过将有效成分或吸附在多孔的颗粒物质例如浮石，活性白土，酸性白土，硅藻土，磨碎的玉米轴中，或吸附在硬芯的物质例如砂子，硅酸盐，碳酸盐矿物，硫酸盐，磷酸盐上来制备。通常用于帮助浸透，粘合或包衣固体载体的试剂包括脂肪和芳香石油溶剂，醇，聚乙烯乙酸酯，聚乙烯醇，醚，酮，酯，糊精，糖和菜油和有效成分。其它添加剂也可以包括例如乳化剂，湿润剂或分散剂。

微囊剂（微囊悬浮剂 CS）或其它控制释放的剂型也可以特别用于在一定时期内缓慢释放，和种子处理。

此外，组合物也可以是用于浸渍，灌溉添加或喷雾的液体制剂，它们一般是在一种或多种已知的湿润剂，分散剂或乳化剂（表面活性剂）存在下，有效成分的水分散液或乳液。以水分散液或乳液形式被使用的组合物，一般以含有高比例的有效成分或各有效成分的乳油（EC）或悬浮剂（SC）的形式来提供。EC 是一种均相的液体组合物，它含有溶解于基本不挥发的有机溶剂中的有效成分。SC 是一种固体有效成分在水中的微细颗粒的分散液。在使用中，浓制剂用水稀释，并通过喷雾施用于被处理的区域。

乳油的适当的溶剂包括甲基酮，甲基异丁基酮，环己酮，二甲苯，甲苯，氯苯，石蜡，煤油，白油，醇（例如丁醇），甲基萘，三甲基苯，三氯乙烯，N－甲基－2－吡咯烷酮和四氢呋喃醇（THFA）。

湿润剂，分散剂和乳化剂可以是阳离子，阴离子或非离子型的，适当的阳离子型剂包括例如季铵化合物，例如十六烷基三甲基溴化铵。适当的阴离子型剂包括例如肥皂，硫酸的脂肪单酯盐，例如硫酸月桂酯钠，磺化的芳香化合物的盐，例如十二烷基苯磺酸钠，木质素磺酸钠，钙或铵，或磺酸丁基萘，和二异丙基和三异丙基萘磺酸钠的混合物。适当的非离子型剂包括例如环氧乙烷与脂肪醇例如油醇或十六烷醇，或与烷基

酚例如辛基酚，壬基酚和辛基甲酚的缩合产物。其它非离子剂是从长链脂肪酸和己糖醇酐衍生的部分酯，所说的部分酯与环氧乙烷的缩合产物，以及卵磷脂。

这些浓制剂常常被要求能经受住长时间的贮存，并在这种贮存后，能够用水稀释形成仍然保持足够时间的均相的水制剂，以便通过常规喷雾器械进行施用。浓制剂可以含有 10 - 85 %（重量计）的有效成分或各有效成分的量。当稀释形成水制剂时，根据使用的目的，这些制剂可以含有不同的有效成分含量。

为了种子处理用，通式（ I ）化合物也可加工成粉剂（干种子处理剂 DS 或水分散性粉剂 WS ）或液剂（流动剂 FS，液体种子处理剂 LS，或微囊悬浮剂 CS ）。

在应用中，组合物可以任一种已知的施用农药组合物的方法，例如喷粉，喷雾或颗粒剂的混合，施用于害虫，害物的地点，害物的栖息地，或害物所侵扰的生长的植物。

通式（ I ）化合物可以是组合物的唯一的有效成分，或者适当的时候，它也可以与 1 种或多种其它有效成分例如杀虫剂，增效剂，除草剂，杀菌剂或植物生长调节剂相混合。包括在与通式（ I ）化合物的混合物中的适当的其它有效成分，可以是将会扩大本发明组合物的活性谱或增加它们在害物区的持效性的化合物。它们可以使通式（ I ）化合物的活性增加，或通过提高作用速度或克服抗性而补充活性。此外，这种多组分混合物还可以帮助克服或预防对各个组分的抗性的发展。被包括的特别添加的有效成分将取决于混合物的使用目的和所需补充作用的类型。适当的杀虫剂实例如下:

a ） 拟除虫菊酯类，例如氯菊酯，高氰戊菊酯，溴氰菊酯，氯氟氰菊酯，特别是功夫，氟氯菊酯，甲氰菊酯，百树菊酯，七氟菊酯，对鱼安全的拟除虫菊酯，例如醚菊酯，天然除虫菊，胺菊酯， S - 反丙烯除虫菊，五氟菊酯，炔酮菊酯和 5 - 苄基 - 3 - 呋喃甲基 - （ E ）- （ 1R, 3S ）- 2, 2 - 二甲基 - 3 - （ 2 - 噁噻烷 - 3 - 甲基）环丙烷羧酸酯;

b ） 有机磷酸酯类，例如丙溴磷，乙丙硫磷，甲基对硫磷，谷硫磷，甲基一 O 五九，庚虫磷，甲基乙拌磷，克线磷，久效磷，三唑磷，甲胺磷，乐果，磷胺，马拉硫磷，毒死蜱，伏杀磷，特丁磷，半索磷，地虫

磷，甲拌磷，辛硫磷，甲基虫螨磷，乙基虫螨磷，杀螟松或二嗪农；

c） 氨基甲酸酯类（包括芳基氨基甲酸酯），例如抗蚜威，除线威，克百威，呋线威，苯虫威，涕灭威，thiofurox，丁硫克百威，噁虫威，丁苯威，残杀威或甲氨叉威；

d） 苯甲酰脲类例如杀虫隆或定虫隆；

e） 有机锡化合物例如三环锡，杀螨锡，唑环锡；

f） 大环内酯，例如齐墩螨素或米尔螨素，例如阿维菌素，齐墩螨素，米尔螨素；

g） 激素和外激素；

h） 有机氯化合物例如六氯苯，滴滴涕，氯丹或狄氏剂；

i） 脒类例如杀虫脒或虫螨脒；

j） 熏蒸剂；

k） 吡虫啉；

l） 艾克敌105。

除了上面所列的主要化学类别的杀虫剂外，具有特殊靶标的其它杀虫剂，如果适合于混合物所需要的用途也可用在混合物中。例如，用于特殊作物的选择性杀虫剂，例如，在水稻中使用的，螟虫特种杀虫剂如杀螟丹或噻嗪酮，也可被采用。此外，为了特殊昆虫品系/阶段的特种杀虫剂例如杀卵－杀幼虫剂四螨嗪，噻唑螨，噻螨酮，三氯杀螨砜，杀蜱剂例如三氯杀螨醇或克螨特，杀螨剂例如溴螨酯，乙酯杀螨醇，或生长调节剂例如灭蚁腙，灭蝇胺，蒙五一二，定虫隆和氟脲杀，也可以包括在组合物中。

在组合物中采用的适当的增效剂实例包括增效醚，增效菊，增效散和十二烷基咪唑。

包括在组合物中的适当的除草剂，杀菌剂和植物生长调节剂将取决于靶标和所需的效果。

可以被包括的水稻选择性除草剂的实例是敌稗，在棉花中使用的植物生长调节剂的实例是助壮素，在水稻中使用的杀菌剂的实例包括杀细菌剂例如灭瘟素。在组合物中通式（Ⅰ）化合物对其它有效成分的比例将取决于包括靶标类型，混合物所要求的效果等许多因素。可是一般说，组合物的添加有效成分将以通常使用的比例被施用，或如果有增效剂存

在时，以稍低的比例被施用。

本发明通过以下实施例加以说明。实施例 1 – 27 说明通式（ I ）化合物的多种制备。实施例 28 – 35 说明适宜应用本发明的通式（ I ）化合物的组合物。下面各成分可参见它们的注册商标，它们有以下所示的组成。

注册商标	组成
Synperonic NP8 } Synperonic NP13 } Synperonic OP10 }	壬基酚－环氧乙烷缩合物
Aromasol H	烷基苯溶剂
Solvesso 200	惰性有机稀释剂
Keltrol	多糖

选择的 NMR 数据和熔点列于实施例中。对于 NMR 数据，并未打算列出每一个吸收。以下略语在实施例中采用：

mp = 熔点（未校准的）　　ppm = 百万分之一

s = 单峰　　t = 三重峰

d = 双峰　　q = 四重峰

dd = 双双峰　　dt = 双三重峰

tt = 三三重峰　　brd = 宽双峰

m = 多峰

实施例 1

本实施例说明外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－9－甲基－9－氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 26）的制备。

步骤 1

在氮气保护下，将在干燥二甲氧基乙烷（ 150 ml ）中的 9－甲基－9－氮杂双环[3.3.1]壬－3－酮[1,2]（ 5.6 g ），（ 4－甲苯基磺酰基）甲基异氰化物（ 8.8 g ）和无水乙醇（ 10 ml ）冷至 10 ℃。以保持温度低于 10 ℃的速度，将特丁醇钾（ 10.1 g ）加到搅拌的溶液中。加完时，允许混合物达到室温，并搅拌 40 小时。在以后的 5 天之内，再分份将（ 4

－甲苯基磺酰基）甲基异氰化物（ 19g ）和特丁醇钾（ 1.2 g ）加入，以完成反应。在减压下蒸发溶剂，用碳酸钠水溶液处理残留物，再用乙酸乙酯（ 2 × 250 ml ）萃取。用碳酸钠水溶液洗涤全并的有机萃取物，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发溶剂得到棕色油。该油反复用热己烷萃取，在减压下蒸发合并的萃取物，残留物通过色谱（硅胶， 2 % 甲醇在二氯甲烷中）分离得到外－ 3 －氰基－ 9 －甲基－ 9 －氮杂双环[3. 3. 1]壬烷（ 1.1 g ）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.45-1.58(2H,m); 1.60-1.65(2H,m); 1.80-1.90(2H,m); 2.00-2.15(2H,m); 2.20-2.35(2H,m); 2.50(3H,s); 2.88(2H,m); 3.25-3.40(1H,m)ppm.

参考文献

1. A.T.Bottini and J. Gal J. Org. Chem. 36 1718 (1971)

2. J. R. Wiseman, H. O. Krabbenhoft, R. E. Lee J. Org. Chem. 42 629 (1977)

步骤 2

在氮气保护下，在室温，搅拌在干燥四氢呋喃（ 10 ml ）中的外－ 3 －氰基－ 9 －甲基－ 9 －氮杂双环[3. 3. 1]壬烷（ 0.9 g ）和 3, 5 －二氯吡啶（ 0.89 g ），用双（三甲基甲硅烷基）氨化锂（ 7 ml 在四氢呋喃中的溶液， 1M ）滴加处理。在室温下保持反应 18 小时，在减压下蒸发溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯（ 50 ml ）中，用盐酸萃取（ 2 × 50 ml ，2M ），合并分出的水层，用碳酸钾碱化，接着用乙酸乙酯（ 2 × 50 ml ）萃取。有机层用硫酸镁干燥，在减压下蒸发溶剂得到棕色油，用厚层色谱（硅胶， 10 % 甲醇在二氯甲烷中）分离，得到所需产品（ 0.36 g ），蜡状固体， mp. 110 － 114 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.15-1.25(2H,m); 1.90-2.30(9H,m); 2.90(2H,m); 3.00(2H,m); 7.75(1H,m); 8.45(1H,d); 8.60(1H,d)ppm.

实施例 2

本实施例说明 9 －（ 3 －氯苄基）－外－ 3 －氰基－ 9 －氮杂双环[3. 3. 1]壬烷的制备。

步骤 1

在室温下搅拌在水（ 120 ml ）中的 2 - 乙氧基- 3, 4 - 二氢吡喃（ 38.4 g ），并用浓盐酸（ 13.2 ml ）处理 1 小时，得到无色的戊二醛溶液。用浓盐酸（ 30 ml ）和水（ 200 ml ）处理 3 - 氯苄胺（ 42.5 g ），得到盐酸盐悬浮液，在室温下，将该悬浮液加到上面的（溶液中）。在水（ 400 ml ）中的丙酮 1, 3 - 二羧酸（ 49.8 g ）被加到混合物中，接着（加入）从磷酸氢二钠（ 23.3 g ）和氢氧化钠（ 4.5 g ）在水（ 120 ml ）中制得的缓冲溶液。加入四氢呋喃（ 200 ml ）以溶解所产生的胶，搅拌混合物 18 小时，此后气体停止逸出。用饱和碳酸钠水溶液萃取反应混合物，得到 pH 10 的溶液，再用乙醚（ 2 × 500 ml ）萃取。合并萃取液，用水洗涤，干燥（硫酸镁）并在减压下蒸发得到一种胶，通过硅胶柱，用己烷/乙酸乙酯 [5 % ~ 30 % 乙酸乙酯，体积计] 洗脱来分离该胶，得到 9 - （ 3 - 氯苄基）- 9 - 氮杂双环[3. 3. 1]壬 - 3 - 酮， 35g， mp 74 - 5 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.55(4H,m); 1.95(2H,m); 2.28(2H,d); 2.75(2H,dd); 3.30(2H,m); 3.90(2H,s); 7.25(3H,m); 7.43(1H,m)ppm.

步骤 2

搅拌下把特丁醇钾（ 6.4 g)溶解在干燥的 1, 2 - 二甲氧基乙醇（ 60 ml ）中，在氮气保护下冷至 0 ℃。在 0 ℃，慢慢加入在干燥的 1, 2 - 二甲氧基乙烷（ 80 ml ）中的 4 - 甲苯磺酰基甲基异氰化物（ 8.0 g ），搅拌 1 小时。在 2 小时内，慢慢加入在干燥 1, 2 - 二甲氧基乙烷（ 40 ml ）中的来自步骤 1 的物料（ 5.0 g ），允许该反应逐渐升至室温，再搅拌 18 小时。将另外的 4 - 甲苯磺酰基甲基异氰化物（ 2.0 g ）加到反应混合物中，该反应混合物再搅拌 4 小时。加入水（ 100 ml ），在减压下蒸发溶剂得到棕色油，它在水（ 200 ml ）和乙酸乙酯（ 200 ml ）中分配，分离各相，水相再用乙酸乙酯（ 3 × 200 ml ）萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液（ 100 ml ）洗涤，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到黑棕色油，通过硅胶柱，用 20 % 乙酸乙酯/己烷洗脱分离该胶，得到所需产品，为无色油， 1.7 g 。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50(2H,m); 1.70(2H,m); 1.90(2H,m); 2.00(2H,m); 2.20(2H,m); 2.85(2H,broad m); 3.35(1H,m); 3.80(2H,s); 7.20(3H,m); 7.40(1H,s)ppm.

采用类似于实施例 2，步骤 1 的程序已制备以下酮:

9 - (2 - 甲基丙基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 3 - 酮: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.90 (6H, d); 1.50 (4H, m); 1.70 (1H, m); 1.90 (2H, m); 2.20 (2H, d); 2.40 (2H, d); 2.65 (2H, dd); 3.30 (2H, m) ppm。

9 - 烯丙基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 3 - 酮: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (4H, m); 1.90 (2H, m); 2.20 (2H, d); 2.70 (2H, dd); 3.35 (4H, dd); 5.15 (1H, dd); 5.25 (1H, dt); 5.90 (1H, m) ppm。

9 - (2,2,2 - 三氟乙基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 3 - 酮: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.60 (4H, m); 1.90 (2H, m); 2.30 (2H, dd); 2.70 (2H, dd); 3.20 (2H, q); 3.40 (2H, m) ppm。

采用类似于实施例 2，步骤 2 的程序，从相应的酮制备了以下腈化物:

外 - 9 - 苄基 - 3 - 氰基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.42 - 1.55 (2H, m); 1.68 - 1.80 (2H, m); 1.85 - 1.94 (2H, m); 2.00 - 2.15 (2H, m); 2.18 - 2.30 (2H, m); 2.85 - 2.92 (2H, m); 3.30 - 3.45 (1H, m); 3.85 (2H, s); 7.20 - 7.40 (5H, m) ppm，从 9 - 苄基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬 - 3 - 酮制得[2]。

9 - 烯丙基 - 外 - 3 - 氰基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (2H, m); 1.70 (2H, m); 1.85 (2H, m); 2.00 (2H, m); 2.20 (2H, m); 2.90 (2H, m); 3.30 (2H, dd); 3.35 (1H, m); 5.10 (1H, dd); 5.20 (1H, dt); 5.80 (1H, m) ppm。

外 - 3 - 氰基 - 9 - (2 - 甲基丙基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.9 (6H, d); 1.45 (2H, m); 1.60 (1H, m); 1.70 (2H, m); 1.85 (2H, m); 2.00 (2H, m); 2.20 (2H, m); 2.35 (2H, d); 2.80 (2H, m); 3.30 (1H, m) ppm。

外 - 3 - 氰基 - 9 - (2,2,2 - 三氟乙基) - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (2H, m); 1.70 (2H, m); 1.90 (4H, dd); 2.20 (2H, m); 2.90 (2H, broad q); 3.10 (2H, q); 3.35 (1H, m) ppm。

采用类似于实施例 1，步骤 2 的程序，从相应的腈化物制备了以下（化合物）：

9 - 苄基 - 外 - 3 - （5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 27），（无色油）：^{1}H NMR（$CDCl_3$）：δ 1.15 (2H, m); 1.95 - 2.30 (6H, m); 2.85 - 3.10 (4H, m); 3.60 (2H, s); 6.60 (2H, m); 7.15 (3H, m); 7.68 (1H, m); 8.55 (1H, d); 8.64 (1H, d) ppm。

9 - 烯丙基 - 外 - 3 - （5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 6）。

9 -（3 - 氯苄基）- 外 - 3 -（5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 7）。

外 - 3 -（5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 -（2, 2, 2 - 三氟乙基）- 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 1 化合物号 28）：^{1}H NMR（$CDCl_3$）：δ 1.30 (2H, dd); 1.60 - 1.90 (6H, m); 2.30 (2H, dd); 3.00 (2H, q); 3.15 (2H, broad m); 7.50 (1H, t); 8.50 (1H, d); 8.65 (1H, d) ppm。

外 - 3 -（5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 -（2 - 甲基丙基）- 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 5）。

外 - 3 -（6 - 氯吡嗪 - 2 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 -（2, 2, 2 - 三氟乙基）- 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 29）：^{1}H NMR（$CDCl_3$）：δ 1.25 (2H, m); 1.70 (3H, m); 2.10 (1H, m); 2.20 (2H, m); 3.10 (2H, broad multiplet); 3.45 (2H, m); 3.85 (2H, q); 8.45 (1H, s); 8.75 (1H, s) ppm。

实施例 3

本实施例说明外 - 3 -（5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 - 羰氧乙烯基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（表 I 化合物号 30）的制备。

在 0 ℃，氮气保护下，将外 - 3 -（5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 - 甲基 - 9 - 氮杂双环[3.3.1]壬烷（1.0 g）搅拌溶解在干燥的 1, 2 - 二氯乙烷（15 ml）中，再用氯甲酸乙烯酯（0.45 g）在干燥的 1, 2 - 二氯乙烷（5 ml）中的溶液处理。允许反应混合物升至室温，

搅拌 1 小时，加入 4 - N, N - 二甲基胺基吡啶（ 0.005 g ），再搅拌 2 小时，加热回流 18 小时。混合物冷至室温，在乙醚（ 200 ml ）和盐酸（ 2M ）中分配，分出有机相，用水洗涤，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发，得到所需产品，为浅棕色胶， 0.36 g 。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30(2H,m); 1.70(2H,m); 2.15(2H,m); 2.30(2H,m); 2.95(2H,m); 4.55(2H,m); 4.42(1H,dd); 4.68(1H,dd); 6.85(1H,dd); 7.70(1H,dd); 8.50(1H,d); 8.60(1H,d)ppm.

实施例 4

本实施例说明外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 9 - 氮杂双环[3. 3. 1]壬烷（表 I 化合物号 31 ）的制备。

在搅拌下，将从实施例 3 得到的产品（ 0.24 g ）溶解在含盐酸（ 5ml， 2M ）的甲醇（ 1 ml ）中，加热至 90 - 100 ℃， 2.5 小时。反应冷至室温，用饱和碳酸钠水溶液碱化，用乙酸乙酯（ 2 × 100 ml ）萃取。干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发得到胶，通过制备的厚层色谱（硅胶， 10 % 甲醇在二氯甲烷中）分离胶，得到所需产品，为浅棕色胶， 0.052 g ，分子离子 261 。

实施例 5

本实施例说明外 - 7 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 7 - 氰基 - 9 - 氮杂 - 9 - 甲基 - 3 - 氧双环[3. 3. 1]壬烷（表 I 化合物号 4 ）的制备。

步骤 1

在氮气保护下，将羟基乙醛二乙基乙缩醛（ 3.75 g ）加到在四氢呋喃（ 100 ml ）中的氢化钠（ 0.8 g， 80 % 在矿油中）中。搅拌该混合物，加入溴乙醛二乙基乙缩醛（ 5.0 g ）和碘化钾（ 0.1 g ）。加热该混合物至回流 16 小时，加入水，并在减压下蒸发。残留物溶解于乙醚中，用水洗有机相，干燥（ $MgSO_4$ ），在减压下蒸发得到双（ 2, 2 - 二乙氧基乙基）醚， 3.43g ，为黄色油。

^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ）： δ 1.20 (12H, t)； 3.60 (8H, d)； 3.70 (4H, q)； 4.60 (2H, t) ppm 。

步骤 2

在搅拌下，将双（2,2－二乙氧基乙基）醚（3.4 g）与冰醋酸（0.9 ml）和水（3.5 ml）一起加热回流 45 分钟。冷却混合物，加到原磷酸二钠（13.3 g）和柠檬酸（3.45 g）在水（80 ml）中的溶液中，加入丙酮二羧酸（4.9 g）和甲胺盐酸盐（2.03 g）。通过加入 50 % 氢氧化钠溶液将该混合物调节到 pH 5，在室温下搅拌 48 小时。加入浓盐酸酸化橙棕色溶液，并用乙醚洗涤。分出水层，用氢氧化钠水溶液碱化，并用二氯甲烷（10 × 80 ml）萃取。干燥（$MgSO_4$）合并的有机层，在减压下蒸发，得到－9－氮杂－9－甲基－3－氧双环[3.3.1]壬－7－酮，1.15 g，为橙色固体，mp. 64－67 ℃。

步骤 3

在 0 ℃，氮气保护下，将特丁醇钾搅拌入干燥的 1,2－二甲氧基乙烷（30 ml）中，保持在 5 ℃以下，滴加在干燥 1,2－二甲氧基乙烷（80 ml）中的（4－甲苯基磺酰基）甲基异氰化物（6.37 g）。在 0 ℃，搅拌反应混合物 1 小时，在 1.5 小时内，慢慢加入在干燥 1,2－二乙氧基乙烷（40 ml）中的 9－氮杂－9－甲基－3－氧－双环[3.3.1]壬－7－酮（2.50 g），令该混合物升至室温，再搅拌 18 小时。在减压下蒸发该混合物，残留物在饱和氯化钠水溶液和乙酸乙酯间分配。分出有机相，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发，得到棕色油，通过色谱（硅胶，2 % 甲醇在二氯甲烷中）分离得到 9－氮杂－外－7－氰基－9－甲基－3－氧双环[3.3.1]壬烷，1.12 g，为棕色油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.96(2H,dt); 3.90(1H,tt); 3.75(2H,dd); 2.65(2H,m); 2.55(3H,s); 2.29(2H,m,); 1.90(2H,m)ppm.

步骤 4

在氮气保护和室温下，将外－7－氰基－9－氮杂－3－氧双环[3.3.1]壬烷（0.20 g）和 3,5－二氯吡啶（0.21 g）搅拌溶解在干燥四氢呋喃（5 ml）中。在 2 小时内，滴加双（三甲基甲硅烷基）氨化锂（1.3 ml 四氢呋喃的溶液，1M），搅拌该反应混合物 18 小时。用水（2 ml）使反应混合物骤冷，在减压下蒸发，棕色残留物在饱和氯化钠水溶液和乙酸乙酯间分配。分出有机相，干燥（Na_2SO_4），并在减压下蒸发，得

到黄色油，通过色谱（硅胶，10％乙醇在乙酸乙酯中）分离得到所需产品，为浅黄色固体，0.055 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.80(1H,d); 8.60(1H,d); 8.00(1H,dd); 4.10(2H,dt); 3.90(2H,d); 2.80(2H,m); 2.55(3H,s); 2.50(2H,dd); 2.30(2H,d)ppm.

通过类似的程序，采用3,5－二溴吡啶制得外－7－（5－溴吡啶－3－基）－内－7－氰基－9－氮杂－9－甲基－3－氧双环[3.3.1]壬烷（表I化合物号9）：

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.85(1H,broad d); 8.65(1H,broad d); 8.10(1H,t); 4.10(2H,dt); 3.90(2H,d); 2.80(2H,m); 2.55(3H,s); 2.50(2H,dd); 2.30(2H,d)ppm.

实施例6

本实施例说明外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号1）的制备。

步骤1

在室温下，将咪唑（4.39 g）加到搅拌的特丁基二甲基甲硅烷氯化物（4.87 g）在干燥的N,N－二甲基甲酰胺（25 ml）中的溶液中。再加入在干燥的N,N－二甲基甲酰胺（25 ml）中的外－6－羟基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－3－酮（参考3；5.0 g），混合物搅拌1小时，存放18小时。反应物倒入水中，用乙醚萃取（3次），用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发，得到外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－3－酮，为浅黄色油，8.7 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.05(6H,s); 0.90(9H,s); 2.00-2.30(4H,m); 2.60-2.70(2H,m); 2.68(3H,s); 3.35(1H,m); 3.60(1H,m); 4.10(1H,m)ppm.

参考3: P. Nedenskov, N. Clauson-Kaas, Acta. Chem. Scand. 8, 1295, (1954).

步骤2

在0℃、氮气保护下，将特丁醇钾（10.84 g）搅入干燥的1,2－二甲氧基乙烷（25 ml）中，在维持反应温度低于10℃的情况下，再滴加4－甲苯基磺酰基甲基异氰化物（12.58 g）在干燥1,2－二甲氧基乙烷

（25 ml）中的溶液。加完后，混合物在 0 ℃搅拌 45 分钟，再滴加入外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－3－酮（8.58 g）在干燥 1,2－二甲氧基乙烷（40 ml）中的溶液。在 0 ℃再搅拌反应 1 小时，允许升至室温，再搅拌 18 小时。用盐酸（2M）中和反应，减压下蒸发混合物得到棕色固体。用己烷萃取该固体（3 次），在减压下蒸发合并的己烷萃取液，得到外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－外－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷，（7.10 g），为黄色油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.05(6H,s); 0.80(9H,s); 1.55-2.15(6H,m); 2.35-2.50(1H,m); 2.49(3H,s); 2.95(1H,m); 3.30(1H,m); 4.10(1H,m)ppm.

步骤 3

在 0 ℃、氮气保护和搅拌下，将从步骤 2 得到的产品（6.70 g）溶解于含 3,5－二溴吡啶（5.75 g）的干燥四氢呋喃（70 ml）中。维持反应温度低于 5 ℃的情况下，往该溶液滴加双（三甲基甲硅烷基）氨化锂（24.3 ml 四氢呋喃的溶液，1M）。在 0 ℃搅拌反应 1 小时，令其升至室温 2 天。反应混合物再用 3,5－二溴吡啶（0.86 g）处理，搅拌 7 小时，并存放 18 小时。将混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取（3 次），干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发，得到棕色油。通过色谱（硅胶，5－10 % 甲醇（体积）的二氯甲烷溶液）分离，得到外－3－（5－溴吡啶－3－基）－外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表 III 化合物号 1），6.19 g，为无色固体，mp. 86－7 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.15(6H,s); 0.90(9H,s); 2.10-2.35(5H,m); 2.60(3H,s); 2.80(1H,q); 3.20(1H,m); 3.55(1H,m); 5.00(1H,m); 7.99(1H,t); 8.60(1H,d); 8.72(1H,d)ppm.

以类似的程序，从 3,5－二氯吡啶制备了外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－外－3－（5－氯吡啶－3－基）－3－内－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表 III 化合物号 2），无色固体；mp. 82.5－83.5 ℃；^{1}H NMR（$CDCl_3$）：δ 0.12 (6H, s)；0.90 (9H, s)；2.10-2.40 (5H, m)；2.60 (3H, s)；2.80 (1H, q)；3.20 (1H, m)；3.55 (1H, m)；

5.00 (1H, m); 7.85 (1H, t); 8.52 (1H, d); 8.70 (1H, d) ppm 。

以类似的程序，从 2, 6 - 二氯吡嗪，制备了外 - 6 - 特丁基二甲基甲硅烷基氧 - 外 - 3 - (6 - 氯吡嗪 - 2 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（表 III 化合物号 3 ）；浅黄色固体；^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ）：δ 0.15 (6H, s); 0.90 (9H, s); 2.00 - 2.30 (3H, m); 2.50 (2H, d); 2.60 (3H, s); 2.80 (1H, dd); 3.22 (1H, m); 3.55 (1H, m); 5.00 (1H, m); 8.58 (1H, s); 8.80 (1H, s) ppm 。

步骤 4

在室温、搅拌下，用盐酸水溶液（ 5 ml， 4M ）处理在四氢呋喃（ 2ml ）中的外 - 3 - (5 - 溴吡啶 - 3 - 基) - 外 - 6 - 特丁基二甲基甲硅烷基氧 - 内 - 3 - 氰基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（ 1.0 g ）20 小时。用碳酸钠水溶液中和混合物，在减压下蒸发。用丙 - 2 - 醇萃取残留固体，从溶液滤去不溶物，在减压下蒸发滤液。用己烷洗涤残留物，过滤得到外 - 3 - (5 - 溴吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 外 - 6 - 羟基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（表 III 化合物 4 ）， 0.45 g，为无色固体， mp. 191.5 - 193.5 ℃。

^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 2.00-2.35(5H,m); 2.60(3H,s); 2.90(1H,q); 3.30(1H,s); 3.55(1H,m); 5.00(1H,m); 8.00(1H,t); 8.65(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

以类似的程序制备了外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 外 - 6 - 羟基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（表 III 化合物号 5 ），无色固体， mp 172 - 5 ℃； ^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ）：δ 2.00 - 2.40 (5H, m); 2.60 (3H, s); 2.90 (1H, q); 3.30 (1H, broad s); 3.55 (1H, m); 5.00 (1H, m); 7.85 (1H, t); 8.55 (1H, d); 8.70 (1H, d) ppm 。分子离子（ MH^+ ） 278 。

采用类似的程序制备了外 - 3 - (6 - 氯吡嗪 - 2 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 外 - 6 - 羟基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（表 III 化合物号 6 ），无色固体， mp 179 - 180 ℃； ^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ）：δ 1.85 (1H, dd); 2.00 (1H, dd); 2.05 - 2.20 (1H, m); 2.20 - 2.30 (1H, m); 2.50 - 2.70 (2H, m); 2.60 (3H, s); 2.95 (1H, q); 3.30 (1H, m); 3.55 (1H, m); 4.90 (1H, m); 8.60 (1H, s); 8.85 (1H, s) ppm 。分子离子

278。

步骤5

在室温下，将外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－外－6－羟基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（0.500 g）搅入干燥的二氯甲烷（5 ml）中，并用4－N,N－二甲胺基吡啶（0.209 g）和4－甲苯基硫逐氯甲酸酯（0.29 ml）处理。搅拌反应10小时，再存放2天。用己烷稀释该混合物，过滤，在减压下蒸发滤液。通过色谱（硅胶；二氯甲烷－5％甲醇（体积）的二氯甲烷溶液）分离残留物，得到外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－甲基－外－6－（硫逐－4－甲苯氧）－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷，0.44 g，为无色玻璃状固体。

^{1}HNMR($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(3H,m); 2.39(3H,s); 2.50-2.65(2H,m); 2.55(3H,s); 3.00(1H,q); 3.60-3.70(2H,m); 6.25(1H,m); 7.00(2H,d); 7.20(2H,d); 8.00(1H,t); 8.65(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

按类似的方法，从相应的中间体制备了外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－甲基－外－6－（硫逐－4－甲苯氧基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷，无色固体。

以类似的方法，从相应的中间体制备了外－3－（6－氯吡嗪－2－基）－内－3－氰基－8－甲基－外－6－（硫逐－4－甲苯氧基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷，无色固体。

步骤6

在氮气保护下，将来自步骤5的产品（0.43 g）溶解于干燥二甲苯（10 ml）中，并加热回流18小时。在减压下蒸去二甲苯，将残留的胶溶解在乙醚中，并用碳酸钠水溶液洗涤。用乙醚萃取水相（4次），干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发，得到橙色胶，通过色谱（硅胶，15％甲醇在二氯甲烷中）分离得到黄色胶。将黄色胶溶解在盐酸（2M）中，用乙酸乙酯萃取（3次），分出酸性的相，用碳酸钠水溶液碱化。用乙酸乙酯萃取碱性的水相（5次），合并萃取液，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发，得到外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯，0.15 g，为无色

固体， mp 106-8 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.35(7H,m); 3.65(2H,m); 6.25(2H,s); 8.02(1H,t); 8.61(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

采用类似的程序，制备了以下化合物:

外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯(表II化合物号2)，无色固体； mp 107.0－108.5 ℃； ^{1}H NMR（$CDCl_3$）：δ 2.20 - 2.40 (4H, m)； 2.30 (3H, s)； 3.65 (2H, m)； 6.25 (2H, s)； 7.90 (1H, t)； 8.50 (1H, d)； 8.70 (1H, d) ppm。

外－3－（6－氯吡嗪－2－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯(表II化合物号3)，无色固体； mp 107.0－109 ℃； ^{1}H NMR（$CDCl_3$）: δ 2.15 (2H, dd)； 2.30 (3H, s)； 2.55 (2H, dd)； 3.70 (2H, m)； 6.30 (2H, s)； 8.55 (1H, s)； 8.80 (1H, s) ppm。

实施例7

本实施例说明了内－3－氰基－8－甲基－外－3－（吡啶－3－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号4）的制备。

步骤1

在氮气保护和搅拌下，将外－6－羟基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－3－酮（1.0 g）溶解在干燥的1,2－二甲氧基乙烷（25 ml）中，用4－甲苯基磺酰基甲基异氰化物（1.64 g）处理，加入乙醇（0.62 ml）。将混合物冷至0 ℃，保持反应温度低于10 ℃的情况下分份加入特丁醇钾（2.46 g）。在0－5 ℃搅拌反应2小时，过滤，用1,2－二甲氧基乙烷洗涤不溶物。在减压下蒸发合并的滤液，通过色谱（硅胶，10 %甲醇（体积计）在二氯甲烷中）分离得到外－3－氰基－外－6－羟基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷，0.265 g，为无色固体，mp. 120.0－121.5 ℃。

步骤2

在－78 ℃、氮气保护和搅拌下，用在干燥四氢呋喃（2.0 ml）中的二异丙基氨化锂 [从正丁基锂（0.34 ml，己烷溶液，2.5M）和二异丙

胺（0.087 g）制备] 处理在干燥四氢呋喃（2.0 ml）中的来自步骤1的产品（0.065 g）。在－28 ℃搅拌该混合物30分钟，再冷至－78 ℃，滴加3－氟吡啶（0.038 g）在干燥四氢呋喃（1.0 ml）中的溶液，于18小时内令反应升至室温。用水处理反应混合物。用二氯甲烷萃取（3次），合并萃取液，用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发。通过色谱（硅胶，20％甲醇（体积计）在二氯甲烷中）分离残留物，得到内－3－氟基－外－6－羟基－8－甲基－外－3－（吡啶－3－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III化合物号7），为无色固体，0.047 g，mp 123－125 ℃。

步骤3

在0 ℃搅拌下，将二乙胺基三氟化硫（0.022 g）溶解在干燥二氯甲烷（0.5 ml）中，滴加在干燥二氯甲烷（0.5 ml）中的内－3－氟基－外－6－羟基－8－甲基－外－3－（吡啶－3－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（0.030 g）。在0 ℃搅拌该混合物10分钟，令其升至室温，再冷至0 ℃，再加入二乙胺基三氟化硫（0.010 ml），令反应升至室温18小时。用水处理反应混合物，用二氯甲烷萃取（3次），用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种油。通过色谱（硅胶，10％甲醇（体积计）在二氯甲烷中）分离得到内－3－氟基－8－甲基－外－3－（吡啶－3－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯，0.006 g，为无色固体，mp 64-65 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(4H,m); 2.30(3H,s); 3.65(2H,m); 6.25(2H,s); 7.30(1H,dd); 7.90(1H,dt); 8.55(1H,dd); 8.82(1H,d)ppm.

实施例8

本实施例说明外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氟基－外－6－氟－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III化合物号8）的制备。

搅拌下将在无水氟化氢（5 g）中的外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氟基－外－6－羟基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（0.50 g）冷至-70 ℃，加入四氟化硫（2 g）。反应混合物在-70 ℃搅拌3小时，升至室温，令挥发物排出，留下的淡黄色溶液倒至冰

（100g）上。用氢氧化钠水溶液（2M）碱化含水混合物，萃取进入二氯甲烷（2 × 30 ml）中，合并的有机相再用盐酸（2 × 10 ml；2M）萃取。在减压下蒸发合并的酸性水相，得到淡黄色固体，0.52 g。该固体用饱和碳酸钠水溶液处理，再用乙酸乙酯萃取（3 次）。干燥（硫酸镁）合并的萃取液，在减压下蒸发，得到一种胶，0.32 g，通过色谱（硅胶；10 % 甲醇在二氯甲烷中）分离得到所需产品，为无色固体，0.11 g，mp 112 - 113 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.15-2.35(4H,m); 2.40-2.65(1H,m); 2.55(3H,t); 2.85-3.00(1H,m); 3.50-3.70(2H,m); 5.20 and 5.90(1H, two m); 7.99(1H,t); 8.65(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

实施例 9

本实施例说明外 - 3 - （5 - 溴吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3.2.1]辛 - 6 - 酮（表 III 化合物号 9）的制备。

在 - 78 ℃ 氮气保护下，将草酰氯（0.23 ml）滴加到搅拌的二甲基亚砜（0.33 ml，干燥过的）在干燥二氯甲烷（2 ml）中的溶液中，并保持反应温度低于 - 60 ℃。混合物搅拌 0.25 小时，在 - 60 ℃ 滴加外 - 3 - （5 - 溴吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 外 - 6 - 羟基 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3.2.1]辛烷（0.50 g）在干燥二氯甲烷（8 ml）中的溶液，搅拌 2 小时。然后滴加三乙胺（0.87 ml，干燥过的），在 - 60 ℃ 反应搅拌 0.25 小时，令其慢慢升至室温 2 天。把混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取（3 次），干燥合并的有机相（硫酸镁），减压下蒸发得到橙色胶，0.40 g。通过色谱（硅胶；10 % 甲醇在二氯甲烷中）分离该胶，得到所需产品，为近白色固体，0.23 g，mp 147 - 149 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.35-2.65(7H,m); 2.70-2.95(2H,m); 3.15(1H,m); 3,75(1H,m); 8.00(1H,t); 8.68(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

实施例 10

本实施例说明外 - 3 - （5 - 溴吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 6,6 - 二氟 - 8 - 甲基 - 8 - 氮杂双环[3.2.1]辛烷（表 III 化合物号 10）的制备。

在室温、氮气保护和搅拌下，将外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－酮（0.50g）溶解在二乙胺基三氟化硫（5.0 ml）中。将该溶液加温至30℃ 6小时，再于室温存放18小时。将反应混合物滴加到冰中，用碳酸钠水溶液中和，用乙酸乙酯萃取（3次），干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到所需产品，为近白色固体，0.33 g。通过色谱（硅胶；5％甲醇在二氯甲烷中）进一步分离该固体得到所需产品，为无色固体，0.268 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.35(2H,m); 2.40-2.60(5H,m); 2.70-3.00(2H,m); 3.30(1H,m); 3.60(1H,m); 8.05(1H,t); 8.65(1H,d); 8.80(1H,d)ppm.

实施例11

本实施例说明外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－苄基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号5）的制备。

步骤1

在氮气保护下，将2,5－二甲氧基－2,5－二氢呋喃（97.5 g）溶解在水（650 ml）中，再用盐酸（3.75 ml，2M）处理。搅拌下将混合物加热至96℃，从反应器蒸出含水甲醇（约100 ml）直至反应溶液达到98－99℃。反应冷至室温，一次性加入丙酮二羧酸（146 g），接着加入磷酸氢钠（53.25 g）和氢氧化钠（15.0 g）在水（500 ml）中的溶液。加入1,4－二氧六环（100 ml），在10分钟之内滴加苄胺盐酸盐（71.75 g）在水（330 ml）中的溶液。该混合物再快速搅拌4小时，用盐酸水溶液（2M）酸化，加入二氯甲烷（500 ml），反应混合物搅拌10分钟。从残留的棕色胶轻轻滗出水相，通过硅藻土床过滤，滤液用二氯甲烷萃取（3×500 ml）。收集水相，用碳酸钾碱化，用乙酸乙酯萃取（3×1000 ml）。合并有机部分，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种棕色油，55 g，为含外－和内－6－羟基 8－苄基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－3－酮（比例7:1）的混合物。

步骤2

在氮气保护和搅拌下，将特丁基二甲基甲硅烷基氯化物（26.5 g）溶解在N,N－二甲基甲酰胺（400 ml，干燥过）中，分批加入咪唑（25.0g）。混合物搅拌10分钟，再分批加入来自步骤1的产品（55 g）

在 N, N – 二甲基甲酰胺（ 250 ml，干燥过）中的溶液。在室温搅拌黑棕色反应混合物 3 小时，再存放 18 小时，倒入水（ 2500 ml ）中。产品被萃取进入己烷（ 3 × 800 ml ）中，用水洗（ 2 × 1000 ml ）合并的有机相，干燥（硫酸钠）。在减压下蒸发得到一种棕色油， 44.5 g，为含外 – 和内 – 6 – 特丁基二甲基甲硅烷基氧 – 8 – 苄基 – 8 – 氮杂双环[3. 2. 1]辛 – 3 – 酮（比例 7 : 1 ）的混合物。

步骤 3

在 40 ℃，氮气保护下，将在含 4 – 甲苯基磺酰基甲基异氰化物（ 41g ）的 1, 2 – 二甲氧基乙烷（ 160 ml，干燥过）中的来自步骤 2 的物料（ 44 g ），在 1.5 小时之内滴加到特丁醇钾（ 19.0 g ）和乙醇钠（ 14.5g ）在 1, 2 – 二甲氧基乙烷（ 140 ml，干燥过）中的混合物中。混合物在 40 ℃搅拌 1 小时，令其冷至室温，再搅拌 18 小时。将混合物倒入水（ 1500 ml ）中，用己烷萃取（ 2 × 750 ml ），用水（ 400 ml ）洗合并的有机相，干燥（硫酸钠）。在减压下蒸发溶剂得到棕色胶， 39.7g，为含外 – 和内 – 6 – 特丁基二甲基甲硅烷基氧 – 8 – 苄基 – 外 – 3 – 氰基 – 8 – 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（比例 7 : 1 ）的混合物。

步骤 4

在 0 ℃，氮气保护和搅拌下，将来自步骤 3 的产品（ 15.0 g ）溶解在含 3, 5 – 二氯吡啶（ 4.30 g ）的干燥四氢呋喃（ 100 ml ）中。 在 1 小时之内，往该溶液滴加双（三甲基甲硅烷基）氨化锂（ 38.0 ml 四氢呋喃的溶液， 1M ），保持反应温度低于 5 ℃。令反应升至室温，再搅拌 18 小时。反应混合物在室温下 2 小时之内滴加双（三甲基甲硅烷基）氨化锂（ 7.0 ml 四氢呋喃的溶液， 1M ）处理，搅拌 6 小时，再存放 18 小时。将混合物倒入水（ 500 ml ）中，用己烷萃取（ 2 × 400 ml ），用水洗合并的有机相，干燥（硫酸钠），在减压下蒸发得到一种棕色油， 18.5g。通过色谱（硅胶，己烷/乙酸乙酯 10 : 1，体积计）分离该油，得到 8 – 苄基 – 外 – 6 – 特丁基二甲基甲硅烷基氧 – 外 – 3 – （ 5 – 氯吡啶 – 3 – 基）– 内 – 3 – 氰基 – 8 – 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（表 III 化合物号 11 ），黄色油， 7.8 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.15(6H,two s); 0.90(9H,s); 2.19-2.40(5H,m); 2.80-2.90(1H,q); 3.30(1H,m); 3.60(1H,m); 3.90-4.10(2H,q); 5.05(1H,dd); 7.20-7.45(5H,m); 7.80(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm.

步骤 5

搅拌下将来自步骤 4 的产品（ 4.92 g ）溶解在四氢呋喃（ 20 ml ）中，加入盐酸水溶液（ 30 ml， 4M ），混合物在室温搅拌 18 小时，再存放 3 天。用水稀释混合物。用乙酸乙酯萃取（ 3 次），分出酸性水相，用碳酸钠碱化。用二氯甲烷萃取碱性水相（ 3 次），干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 外 - 6 - 羟基 - 8 - 苄基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（表 III 化合物号 12 ），为近白色固体， 2.71 g， mp. 162.5 - 164.5 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.00(1H,d); 2.10-2.40(4H,m); 2.95(1H,q); 3.40(1H,m); 3.60(1H,m); 4.00(2H,q); 5.05(1H,m); 7.20-7.40(5H,m); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm.

步骤 6

在室温、搅拌下，将来自步骤 5 的产品（ 2.61 g ）悬浮于含 4 - 二甲胺基吡啶（ 0.99 g ）的二氯甲烷（ 30 ml ）中。滴加 4 - 甲苯基氯硫逐氨基甲酸酯（ 1.25 ml ），反应混合物在室温搅拌 18 小时。将混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取（ 3 次），干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种棕色油，含外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 外 - 6 - （硫逐 - 4 - 甲苯基氧）- 8 - 苄基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷，它未经进一步提纯，直接用于步骤 7 。

步骤 7

在氮气保护、搅拌下，将来自步骤 6 的产品（ 4.5 g ）溶解在二甲苯（ 40 ml， 干燥）中，并加热至 160 ℃ 18 小时。反应冷至室温，用盐酸水溶液（ 2M ）处理，直至强酸性，用乙酸乙酯萃取（ 3 次）。分出酸性水相，用碳酸钠碱化，用乙酸乙酯萃取（ 3 次），合并有机相，干燥（硫酸镁）。在减压下蒸发溶剂得到所需产品，为近白色固体， 2.20 g 。用厚层色谱（硅胶； 己烷/乙酸乙酯 1 : 1 ，体积计）分离 1 份（ 0.2 g ）产品，得到所需产品的分析纯的样品，（ 0.15 g ），无色固体， mp 130 - 1 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(4H,m); 3.60(2H,s); 3.75(2H,m); 6.30(2H,s); 7.20-7.40(5H,m); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

实施例 12

本实施例说明外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号6）的制备。

将来自实施例11，步骤7的产品（2.0 g）溶解在含偶氮二甲酸二乙酯（1.5 ml）的一氯苯（20 ml，干燥）中，混合物加热回流搅拌5天。再加入偶氮二甲酸二乙酯（1.5 ml），反应再加热2天，并在室温存放18小时。减压下蒸发挥发物，得到一种橙棕色胶，将其溶解在含盐酸水溶液（20 ml，2M）的乙醇（20 ml）中。该溶液加热回流搅拌7小时，令其冷至室温，再存放18小时。用水稀释反应混合物，用乙酸乙酯萃取（3次），分出酸性水相，用碳酸钠碱化。用乙酸乙酯萃取碱性水相（3次），干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种橙色油。通过短硅胶柱，用己烷/乙酸乙酯（1：1体积计）和二氯甲烷/甲醇（10：1，体积计），洗脱分离该油，以除去副产物，得到所需产品（0.7 g），无色固体，mp 94.5－95.5℃。通过制备的厚层色谱（硅胶；20％甲醇/二氯甲烷）进一步分离样品，以提供一个分析纯的样品，mp 98-100℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.15-2.40(4H,m); 4.10(2H,m); 6.50(2H,m); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm.

实施例 13

本实施例说明外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－（2,2－二氯乙基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号7）的制备。

将来自实施例11，步骤7的产品（0.19 g）溶解在含碳酸钾（0.16g），碘化钾（0.026 g）和1－溴－2,2－二氯乙烷（0.157 g）的N,N－二甲基甲酰胺（0.4 ml，干燥）中。在密封的玻璃容器内搅拌加热该混合物至50℃ 3天，冷至室温，倒入水中。用乙醚萃取该混合物（4次），用氯化钠水溶液洗涤合并的有机相，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种无色固体。通过制备的厚层色谱（碱性氧化铝；乙醚）分离固体，得到所需产品，为无色固体，0.114 g，mp 120.0　121.5℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(4H,m); 2.65-2.80(2H,dt); 3.85(2H,m); 5.70-6.10(1H,tt); 6.30(2H,s); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm.

实施例 14

本实施例说明外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－（乙烯基氧羰基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号8）的制备。

将氯甲酸乙烯酯（0.1 ml，存放在无水碳酸钾上）加到1,2－二氯乙烷（10 ml，干燥）中，蒸去一半体积的溶剂以除去存在于氯甲酸酯中的任何残存的氯化氢。将来自实施例6，步骤6的产品（0.100 g），在室温下加到该溶液中，混合物搅拌1小时，然后加热回流48小时。再往反应混合物加入氯甲酸乙烯酯（0.1 ml），再加热48小时，反应冷至室温，倒入饱和氯化铵水溶液中。产品被萃取进入乙酸乙酯（3次）中，合并的萃取液再用氯化铵水溶液回洗，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到黄色油。通过制备厚层色谱（硅胶；己烷/乙酸乙酯1：1，体积计）分离油，得到所需产品，为淡黄色油，0.057 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.45(4H,m); 4.55(1H,dd); 4.85(1H,dd); 4.95(2H,m); 6.45(2H,brd); 7.25(1H,t); 7.90 (1H,t); 8.62(2H,two d)ppm.

实施例 15

本实施例说明外－3－（5－溴吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号9）的制备。

将来自实施例6，步骤6的产品（0.150 g）溶解在含偶氮二甲酸二乙酯（0.12 ml）的氯苯（2 ml，干燥）中，加热回流搅拌18小时。反应冷至室温，在减压下蒸发，将残留的黄色油溶解在含盐酸水溶液（2ml，2M）的乙醇（2 ml）中，加热回流4小时，令其冷至室温。将混合物倒入稀盐酸中，用二氯甲烷萃取（3次）。用碳酸钠碱化酸性的水相。用二氯甲烷萃取碱性水相（3次），用氯化钠水溶液洗涤合并的萃取液，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种黄色胶。通过制备厚层色谱（硅胶；20 %甲醇/二氯甲烷）分离胶，得到所需产品，为无色固体，0.078 g，mp. 150－151 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.15-2.35(4H,m); 4.10(2H,m); 6.50(2H,s); 8.05(1H,t); 8.62(1H,d); 8.78(1H,d)ppm.

实施例 16

本实施例说明 8 - 烯丙基 - 外 - 3 - (5 - 溴吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯 (表 II 化合物号 10) 的制备。

将来自实施例 15 的产品 (0.200g) 溶解于含无水碳酸钾 (0.095g) 和烯丙基溴化物 (0.1 ml) 的乙醇 (5 ml , 干燥) 中。搅拌混合物, 再加热回流 7 小时, 令其冷至室温 18 小时。通过过滤除去不溶的无机物, 在减压下蒸发滤液得到一种黄色油, 它通过制备厚层色谱 (硅胶; 5 % 甲醇/二氯甲烷) 分离得到所需产品, 为近白色固体, 0.123 g , mp 84.5 - 85.5 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.25(4H,m); 3.00(2H,d); 3.80(2H,m); 5.20(2H,m); 5.80-5.95(1H,m); 6.25(2H,s); 8.00(1H,t); 8.60(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

实施例 17

本实施例说明外 - 3 - (5 - 溴吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯 (表 II 化合物号 11) 的制备。

在氮气保护下, 将 2, 2, 2 - 三氟乙醇 (0.050 ml) 溶解在含 N, N - 二异丙基乙胺 (0.13 ml) 的二氯甲烷 (2 ml , 干燥) 中, 搅拌下冷至 - 78 ℃。将三氟甲基磺酸酐 (0.13 g) 滴加到该混合物中, 在 - 78 ℃ 搅拌 0.5 小时, 然后令其升至室温, 再搅拌 1 小时。将来自实施例 15 的产品 (0.200 g) 溶解在含 N, N - 二异丙基乙胺 (0.13 ml) 的二氯甲烷 (2 ml , 干燥) 中, 将该混合物加到预先制备好的 2, 2, 2 - 三氟乙基三氟甲基磺酸酯的溶液中。反应混合物在室温搅拌 4 小时, 再存放 18 小时。

如前面描述再次制备 2, 2, 2 - 三氟乙基三氟甲基磺酸酯 [从三氟乙醇 (0.1 ml), 三氟甲基磺酸酐 (0.26 ml) 和在二氯甲烷 (2 ml) 中的 N, N - 二异丙基乙胺 (0.13 ml)], 并加入反应中, 在室温再搅拌 5 小时。将混合物倒入饱和碳酸钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取 (3 次)。干燥合并的有机相 (硫酸镁), 在减压下蒸发得到一种橙色固体。通过制备厚层色谱 (硅胶; 己烷 : 乙酸乙酯 1 : 1 , 体积计) 分离该固体得到所需产品, 为无色固体, 0.050 g , mp 128 - 130 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(4H,m); 2.90(2H,q); 3.90(2H,m); 6.35(2H,s); 7.95(1H,t); 8.65(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

采用类似的程序，从适当的胺制备了以下化合物：

从 2 - 甲基戊醇制备了外 - 3 - (5 - 溴吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - (2 - 甲基戊基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯 (表 II 化合物号 12)，橙色胶；^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.85-0.95(6H,m); 1.25-1.55(5H,m); 2.05(1H,m); 2.20-2.35(5H,m); 3.70(2H,m); 6.25(2H,q); 8.00(1H,t); 8.60(1H,d); 8.70(1H,d)ppm 。

从 2, 2, 2 - 三氟乙醇制备了外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯 (表 II 化合物号 13)，无色固体，mp. 117 - 120 ℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.25-2.40(4H,m); 2.90(2H,q); 3.85(2H,m); 6.35(2H,s); 7.50(1H,t); 8.55(1H,d); 8.75(1H,d)ppm 。

从 2 - 甲基丙醇 - 1 制备了外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - (2 - 甲基丙基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯 (表 II 化合物号 14)，无色油；^{1}H NMR ($CDCl_3$) : δ 0.95 (6H, d); 1.65(1H,m); 2.10-2.35(6H,m); 3.70(2H,m); 6.25(2H,s); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm 。

实施例 18

本实施例说明外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 内 - 3 - 氰基 - 8 - (乙氧羰基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯 (表 II 化合物号 15) 的制备。

将氯甲酸乙酯 (0.040 ml) 加到溶解在含 N, N - 二异丙基乙胺 (0.078 ml) 的二氯甲烷 (2 ml，干燥) 中的来自实施例 12，步骤 7 的产品 (0.10 g) 中，在室温搅拌混合物 2 小时。将混合物倒入碳酸钠水溶液 (20 ml) 中，用乙酸乙酯萃取 (2 × 20 ml)。合并有机萃取液，干燥 (硫酸镁)，在减压下蒸发得到所需产品，为无色油，0.122 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20(3H,t); 2.20-2.45(4H,m); 4.25(2H,q); 4.85(2H,m); 6.45(2H,m); 7.75(1H,t); 8.50(1H,d); 8.55(1H,d)ppm.

实施例 19

本实施例说明外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－（3,3,3－三氟丙基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表 II 化合物号 16）的制备。

将来自实施例 11，步骤 7 的产品（0.21g）溶解在含碘化钾（0.02g，催化剂）和 1－溴－3,3,3－三氟丙烷（0.090 ml）的 N,N－二甲基甲酰胺（3 ml，干燥）中。该混合物加热至 80 ℃搅拌 24 小时，再加入 1－溴－3,3,3－三氟丙烷（0.040 ml），混合物在 90 ℃再加热 3 小时。令反应冷至室温，存放 18 小时，在减压下蒸发溶剂。用碳酸氢钠水溶液（10 ml）处理残留物，用乙酸乙酯萃取（2 × 10 ml），干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种胶。通过制备厚层色谱（碱性氧化铝；乙醚）分离该胶，得到所需产品，为无色蜡状固体，0.096 g（没有明显的熔点，在 70－80 ℃软化）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(6H,m); 2.65(2H,t); 3.75(2H,m); 6.30(2H,s); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70 (1H,d)ppm.

实施例 20

本实施例说明外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－（丙－2－炔－1－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表 II 化合物号 17）的制备。

将来自实施例 11，步骤 7 的产品（1.00 g）溶解在含无水碳酸钾（1.00 g）和炔丙基氯化物（0.50 ml）的丙－2－醇（10 ml）中。搅拌下，该混合物加热回流 10 小时，令其冷至室温，然后存放 18 小时。在减压下蒸发溶剂，残留物萃取入乙酸乙酯（20 ml）中，用碳酸钠水溶液洗涤萃取液（2 × 20 ml），干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种棕色胶。通过制备厚层色谱（碱性氧化铝；己烷：乙酸乙酯，4:1，体积计）分离该胶得到所需产品，为固体，0.072 g，mp 124－127 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(5H,m); 3.20(2H,d); 3.95(2H,m); 6.25(2H,s); 7.90(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm.

实施例 21

本实施例说明 8 -（丁-2-炔-4-基）-外-3-（5-氯吡啶-3-基）-内-3-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯（表 II 化合物号 18）的制备。

将来自实施例 11，步骤 7 的产品（0.200 g）溶解在含 N,N-二异丙基乙胺（0.14 ml）和丁-2-炔-1-基 4-甲苯基磺酸酯（0.182g）的四氢呋喃（2 ml，干燥）中。搅拌混合物，加热回流 2 小时，冷至室温，倒入水中，用乙醚萃取（3 次）。干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发，通过制备厚层色谱（硅胶；己烷：乙酸乙酯 1:1，体积计）分离残留的黄色胶，得到所需产品，为无色固体，0.073 g，mp 132-3 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.85(3H,t); 2.20-2.40(4H,m); 3.15(2H,m); 3.95(2H,m); 6.25(2H,s); 7.90(1H,t); 8.55(1H,d); 8.75(1H,d)ppm.

实施例 22

本实施例说明外-3-（5-氯吡啶-3-基）-内-3-氰基-8-（2-氰基乙基）-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯（表 II 化合物号 19）的制备。

将来自实施例 11，步骤 7 的产品（0.200 g）溶解在含 N,N-二异丙基乙胺（0.16 ml）和 1-溴-2-氰基乙烷（0.074 ml）的 N,N-二甲基甲酰胺（3 ml，干燥）中。搅拌混合物，加热至 100 ℃ 18 小时，混合物冷至室温，倒入水中，用乙醚萃取（3 次），用水洗合并的萃取液，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种棕色油。通过制备厚层色谱（硅胶；己烷：乙酸乙酯 1:1，体积计）分离该油，得到所需产品，为淡黄色油，0.095 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20-2.40(4H,m); 2.50(2H,t); 2.70(2H,t); 3.85(2H,m); 6.35(2H,s); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm.

实施例 23

本实施例说明外-3-（5-氯吡啶-3-基）-内-3-氰基-8-（甲基丙酰-2-基）-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯（表 II 化合物号 20）和 8-[羰氧（甲基丙酰-2-基）]-外-3-（5-氯吡啶-3-基）-内-3-氰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-烯（表 II

化合物号 21 ）的制备。

将来自实施例 11，步骤 7 的产品（ 0.195 g ）溶解于含（ S ）（ - ）2 - 氯丙酸甲酯（ 0.17 ml ）和碳酸钾（ 0.164 g，无水的）的 N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮（ 2 ml，干燥）中。该混合物在密封容器中，在 100 ℃加热 24 小时，冷至室温，倒入水中。用乙酸乙酯萃取含水混合物（ 3 次），用氯化钠水溶液洗涤合并的萃取液，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到棕色油。通过厚层色谱（硅胶；乙酸乙酯）分离该油得到一种黄色油，0.050 g，再用 HPLC （ Partisil 5，己烷：乙酸乙酯，1 : 1，体积计）进一步分离得到外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 8 （甲基丙酰 - 2 - 基）- 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯，0.022 g，为无色油；^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ）：δ 1.30 (3H, d); 2.20 - 2.40(4H,m); 3.30(1H,q); 3.70(3H,s); 3.90(1H,m); 4.05(1H,m); 6.30(2H,m); 7.85(1H,t); 8.55(1H,d); 8.70(1H,d)ppm;

以及 8 - [羰氧（甲基丙酰 - 2 - 基）] - 外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯，0.085 g，为无色胶；^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ）：δ 0.085 g 1.55(3H,m); 2.10-2.20(2H,m); 2.40(1H,dd); 2.70(1H,dd); 3.85(3H,s); 4.80(1H,m); 4.90(1H,m); 5.20 (1H,q); 6.45(2H,m); 8.10(1H,t); 8.55(1H,d); 8.80(1H,d)ppm.

实施例 24

本实施例说明外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）- 内 - 3 - 氰基 - 8 - （甲氧基）- 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯（表 II 化合物号 22 ）的制备。

步骤 1

在室温下，将来自实施例 11，步骤 7 的产品（ 0.600 g ）加到搅拌下的磷酸氢二钠（ 1.735 g ）在四氢呋喃（ 5 ml ）中的悬浮液中。滴加在四氢呋喃（ 10 ml ）中的过氧化苯甲酰（ 0.929 g ），混合物在室温下搅拌 6 天。将混合物倒入偏亚硫酸氢钠水溶液中，用碳酸钠碱化，用乙酸乙酯萃取（ 4 次）。干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种浅黄色的油。通过色谱（硅胶；10 - 50 % 乙酸乙酯在己烷中）分离该油得到 8 - （苯甲酰氧基）- 外 - 3 - （ 5 - 氯吡啶 - 3 - 基）

－内－3－氰基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯(表II化合物号23)，为无色固体，0.625 g，mp 140.5－141.5 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.15 和 2.45(2H,two m); 2.60 和 2.75(2H,two dd,); 4.45 和 4.50(2H,two m); 6.40 和 6.50(2H,two m); 7.40-7.70(3H,m);7.90-8.10(3H,m); 8.60(1H,d); 8.80 (1H, d) ppm，与6：1的平展的和直立的N－取代异构体的混合物相一致。

步骤2

在室温下，将来自步骤1的产品（0.525 g）加到氢氧化钾（0.121 g）在甲醇（5 ml）中的溶液中，搅拌2小时，存放18小时。用少量水稀释混合物，用乙酸乙酯萃取（3次），干燥合并的萃取液（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种无色固体。用热己烷萃取固体，以除去矿物杂质，通过过滤收集不溶解的外－3－（5－氯吡啶－3－基）－内－3－氰基－8－羟基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯(表II化合物号24)，0.250 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.85(d), 2.35-2.50(two dd), 2.70(dd), total of 4H; 3.85(m) 和 4.18(m), total of 2H; 6.32 和 6.36(two s), total of 2H; 7.85 和 8.02(two t) total of 1H; 8.54(d,1H); 8.68 和 8.86(two d)ppm, total of 1H;

与3：1的N－羟基直立的和平展的异构体的混合物相一致。

步骤3

在－10 ℃，氮气保护下，将在N,N－二甲基甲酰胺（3 ml，干燥）中的来自步骤2的产品（0.200 g）滴加到搅拌下的氢化钠（0.031 g，在矿油中的60 %分散液）在N,N－二甲基甲酰胺（2 ml，干燥）中的悬浮液中。搅拌该橙色溶液0.25小时，加入碘甲烷（0.048 ml），混合物在0 ℃搅拌4小时，再在5 ℃存放5天。用水稀释混合物，用乙醚萃取（3次）。用氯化钠水溶液洗涤合并的萃取液，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种黄色油。通过制备厚层色谱（硅胶；乙酸乙酯）分离该油，得到所需产品，为黄色胶，0.025 g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.90(dd),2.30-2.60(m), total of 4H; 3.55 和 3.65 (two s), total of 3H; 4.05 和 4.25(two m), total of 2H; 6.30 和 6.35(one s, one dd), total of 2H; 7.85 和 7.95(two t)total of 1H; 8.55(1H,d); 8.70 和 8.80(two d)ppm, total of 1H;

与1：1的直立的和平展的N－取代异构体的混合物相一致。

实施例 25

本实施例说明外－3－（6－甲氧基吡嗪－2－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（表II化合物号25）的制备。

将外－3－（6－氯吡嗪－2－基）－内－3－氰基－8－甲基－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－烯（0.303 g）溶解于甲醇（10 ml）中，在氮气保护和搅拌下，用甲醇钠处理。混合物加热回流24小时，冷至室温，存放1天。减压下蒸去溶剂，残留物萃取入乙醚中，滤去无机物。减压下蒸发滤液得到所需产品，为无色固体，0.28 g，mp 92－4℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.20(2H,dd); 2.30(3H,s); 2.50(2H,dd); 3.65(2H,m); 4.00(3H,s); 6.28(2H,s); 8.15(1H,s); 8.40(1H,s)ppm.

实施例 26

本实施例说明8－苄基－外－3－（5－氯吡啶基）－6－外－氰基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III化合物号13）和8－苄基－外－3－（5－氯吡啶基）－6－内－氰基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III化合物号14）的制备。

在氮气保护下，将8－苄基－外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－外－3－（5－氯吡啶－3－基）－3－内－氰基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III，化合物号11；4.90 g）溶解在四氢呋喃（干燥，60ml）中，搅拌下冷至0℃。在30分钟内滴加氢化铝锂（21.0 ml四氢呋喃溶液，1M），混合物在0℃再搅拌1小时，令其升至室温。该反应物存放30小时，依次加入水（0.76 ml），氢氧化钠溶液（0.76 ml，2M）和水（1.52 ml），使之骤冷。通过硅藻土床过滤所得的混合物，滤液在水和乙酸乙酯间分配。分出水相部分，再用乙酸乙酯萃取（3次），干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发得到棕色胶，3.23 g，含8－苄基－外－6－特丁基二甲基甲硅烷基氧－外－3－（5－氯吡啶－3－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III化合物号15）。

步骤2

搅拌下，将来自步骤1的产品（3.23 g）溶解在四氢呋喃（25 ml）中，加入盐酸（50 ml，4M）。在室温搅拌反应1小时，再存放18小

时。用水稀释混合物，用乙酸乙酯洗涤（2次）。用碳酸钠水溶液碱化含水部分，用二氯甲烷萃取（3次）。合并二氯甲烷萃取液，用水洗，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种胶，1.34 g。用热乙酸乙酯萃取胶，过滤，再减压蒸发得到一种胶，1.15 g，含8－苄基－外－3－（5－氯吡啶－3－基）－外－6－羟基－8－氮杂双环[3.2.1]辛烷（表III化合物号16）。

步骤3

在氮气保护和搅拌下，将二甲基亚砜（干燥，0.52 ml）溶解在二氯甲烷（干燥，2 ml）中，并冷至－75℃。维持反应温度低于－60℃的情况下，滴加草酰氯（0.23 ml）。混合物在－75℃搅拌30分钟，在维持反应温度低于－60℃的情况下，滴加在二氯甲烷（8 ml）中的来自步骤2的产品（0.500 g）。加完后，在－75℃搅拌反应2小时，滴加三乙胺（干燥，0.85 ml），再在－75℃搅拌15分钟，令其升至室温。混合物存放18小时，用水骤冷，用乙酸乙酯萃取（3次），干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种棕色胶，0.487 g。通过制备厚层色谱（硅胶，乙酸乙酯）分离该胶，得到8－苄基－外－3－（5－氯吡啶－3－基）－8－氮杂双环[3.2.1]辛－6－酮，橙色胶，0.165g。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.70-1.90(1H,m); 1.95-2.25(4H,m); 2.80(1H,dd); 2.90-3.10(1H,m); 3.20(1H,broad m); 3.70(1H, broad m); 3.65-3.85(2H,q); 7.25-7.40(5H,m); 7.60(1H,t); 8.35(1H,d); 8.45(1H,d)ppm.

步骤4

在氮气保护和搅拌下，将特丁醇钾（0.062 g）和乙醇钠（0.050 g）溶解在1,2－二甲氧基乙烷（干燥，2 ml）中，加热至40℃。加入在1,2－二甲氧基乙烷（干燥，3 ml）中的来自步骤3的产品（0.150 g）和4－甲苯基甲基磺酰基异氰化物（0.134 g）中，保持在40℃反应6小时。令混合物冷至室温，存放48小时，倒入水中，用乙酸乙酯萃取（3次）。干燥合并的有机部分（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种胶。通过制备厚层色谱（硅胶，己烷/乙酸乙酯1：1，体积计）分离该胶得到所需产品，0.020 g，为6－内－氰基和6－外－氰基异构体1：1的混合

物。分子离子 337。

实施例 27

本实施例说明 8 - 苄基 - 外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯（表 II 化合物号 115 ）的制备。

步骤 1

搅拌下将 8 - 苄基 - 外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 外 - 6 - 羟基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷（ 0.500 g ）溶解在含三乙胺（干燥，0.34 ml ）的二氯甲烷（干燥， 5 ml ）中，在氮气保护下冷却至 0 ℃。慢慢加入甲基磺酰氯（ 0.14 ml ），反应混合物在 0 ℃搅拌 30 分钟。用碳酸钠水溶液骤冷混合物，用二氯甲烷萃取（ 3 次），干燥合并的有机相（硫酸镁），在减压下蒸发得到 8 - 苄基 - 外 - 3 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - 内 - 氰基 - 6 - 外 - 甲基磺酰氧基 - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛烷， 0.600 g ，为黄色胶。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50-1.70(1H,m); 1.80-1.95(3H,m); 2.35(1H,m); 2.50(1H,m); 2.60-2.80(1H,m); 3.05(3H,s); 3.60(2H,broad m); 3.90(2H,q); 5.30(1H,m); 7.20-7.40 (5H,m); 7.55(1H,t); 8.35(1H,d); 8.45(1H,d)ppm.

步骤 2

在 160 ℃和氮气保护下，将在含 18 - 冠 - 6 - 醚（ 0.005 g ，催化剂）的 N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮（干燥， 5 ml ）中的来自步骤 1 的产品（ 0.200 g ）与氟化铯（ 0.374 g ）一起搅拌 7 小时。令混合物冷至室温，倒入水中，萃取进入乙醚中（ 3 次）。用水洗合并的有机相，干燥（硫酸镁），在减压下蒸发得到一种黄色油。通过制备厚层色谱（硅胶， 50% 乙酸乙酯己烷）分离该油，得到 8 - 苄基 - 外 - 3 - (5 - 氯吡啶基) - 8 - 氮杂双环[3. 2. 1]辛 - 6 - 烯，为无色固体， 0.023 g ， mp 101 - 103 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.65(2H,m); 1.85(2H,m); 2.80-3.00(1H,m); 3.55(2H,s); 3.60(2H,broad m); 6.05(2H,s); 7.20-7.40(5H,m); 7.60(1H,t); 8.35(1H,d); 8.40(1H,d)ppm.

实施例 28

本实施例说明乳油组合物，它是一种通过用水稀释容易转变成适宜喷雾的液体制剂的组合物。

乳油具有以下组成:

	% 重量
化合物 1 号	25.5
SYNPERONIC NP 13	2.5
十二烷基苯磺酸钙	2.5
AROMASOL H	70

实施例 29

本实施例说明可湿性粉剂组合物，它是一种通过用水稀释容易转变成适宜喷雾的液体制剂的组合物，可湿性粉剂具有以下组成:

	% 重量
化合物 13 号	25.0
二氧化硅	25.0
木质素磺酸钠	5.0
硫酸月桂酯钠	2.0
高岭土	43.0

实施例 30

本实施例说明一种粉剂，它可以被直接施用于植物或其它表面，含有 1 %（重量计）的化合物 25 和 99 % 的滑石粉。

实施例 31

本实施例说明一种浓液剂，它适合与石蜡族稀释剂混合后通过超低容量技术来施用。

	% 重量
化合物 29 号	90.0
SOLVESSO 200	10.0

实施例 32

本实施例说明一种胶囊悬浮剂，它通过用水稀释容易转变成一种适宜作为含水喷雾施用的制剂。

	% 重量
化合物 43 号	10.0
烷基苯溶剂（如 AROMASOL H ）	5.0
甲苯二异氰酸酯	3.0
乙二胺	2.0
聚乙烯醇	2.0
膨润土	1.5
多糖（如 KELTPOL ）	0.1
水	76.4

实施例 33

直接使用的颗粒剂:

	% 重量
化合物 4 号	0.5
SOLVESSO 200	0.2
乙氧基化壬基酚（如 Synperonic NP8 ）	0.1
碳酸钙颗粒（ 0.3 - 0.7 mm ）	99.2

实施例 34

一种水基悬浮剂:

	% 重量
化合物 8 号	5.0
高岭土	15.0
木质素磺酸钠	3.0
乙氧化壬基酚（如 Synperonic NP 8 ）	1.5
丙二醇	10.0
膨润土	2.0
多糖（如 Keltrol ）	0.1
杀细菌剂（如 Proxel, Proxel 是注册商标）	0.1
水	63.3

实施例 35

本实施例说明一种水分散性颗粒剂。

	% 重量
化合物 20 号	5
二氧化硅	5
木质素磺酸钠	10
二辛基硫代丁二酸钠	5
乙酸钠	10
蒙脱石粉	65

实施例 36

本实施例说明通式（ I ）化合物的杀虫特性。通式（ I ）化合物的活性通过不同的害物来测定。各害物用含 500 ppm 的液体组合物处理，除非另加说明，均以化合物的重量计。各组合物通过下法制备，先把化合物溶解在丙酮和乙醇（ 50 : 50)的混合物中，再用含有 0.05 %(重量计)，以商品名 SYNPERONIC NP8 出售的湿润剂的水稀释该溶液，直至液体组合物含有所需的化合物浓度。 SYNPERONIC 是注册商标。

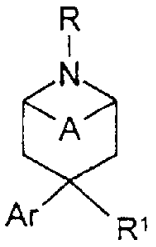
对于各种相关害物所采用的试验程序基本相同，包括将一些害物支撑在介质上，介质通过是基质，寄主植物，或饲喂害物的饲料，然后用

组合物处理一种或 2 种介质和害物。然后在一定时间，通常是在处理后 2 - 5 天内评价害物的死亡率。

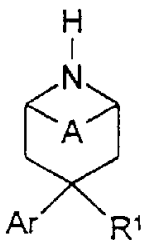
下面显示了对桃蚜（ Myzus persicae ）的试验结果。结果用设计为 A， B 或 C 的死亡率的等级来表示，其中 C 表示死亡率低于 40 %，B 表示死亡率为 40 - 79 % 和 A 表示死亡率 80 - 100 %；“ - ”表示该化合物未被试验，或未见有意义的结果。在本试验中，用蚜虫侵染大白菜叶，再用试验组合物喷雾被侵染的叶面， 3 天后测定死亡率。表 I 中的化合物 1 - 15， 17 - 20， 22， 26， 28， 30 和 31 和表 II 中的化合物 1， 2， 3， 5， 7 - 14， 16， 17， 19， 23 和 116 给出的死亡率范围为 A；而表 III 的化合物 4， 5 和 7 - 10 给出的死亡率范围为 A 或 B。

另外，对二斑叶螨（ Tetranychus urticae ）的类似试验中，表 I 的化合物 19， 20， 21， 23， 24 和 25 给出的死亡率范围为 A 或 B。

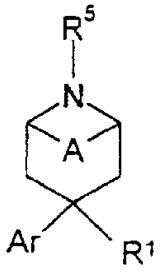
上文中参见的通式列于下。



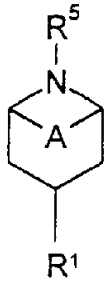
(I)



(II)



(III)



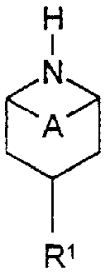
(IV)



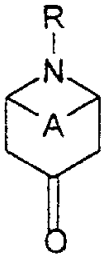
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)