



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102391261 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 28

(21) 申请号 201110312926. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 10. 14

C07D 413/12(2006. 01)

(71) 申请人 上海交通大学

C07D 273/04(2006. 01)

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

A01N 47/38(2006. 01)

申请人 中国科学院上海有机化学研究所

A01P 7/04(2006. 01)

A01P 7/02(2006. 01)

(72) 发明人 徐德锋 吕龙 李绍顺 唐庆红
付群梅

(74) 专利代理机构 上海科盛知识产权代理有限公司 31225

代理人 蒋亮珠

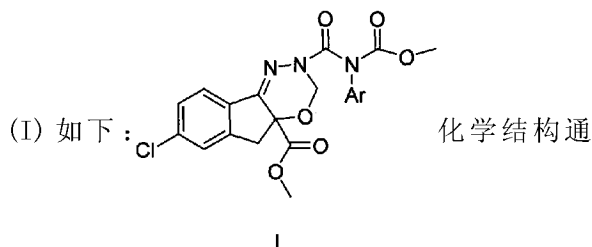
权利要求书 4 页 说明书 42 页

(54) 发明名称

一种 N- 取代噁二嗪类化合物及其制备方法和应用

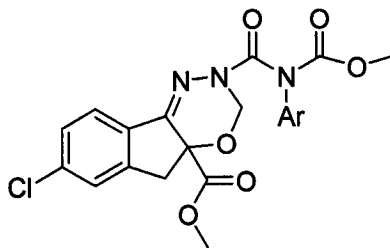
(57) 摘要

本发明涉及一种 N- 取代噁二嗪类化合物及其制备方法和应用, 该化合物的化学结构通式



式 (I) 中 Ar 为苯环、萘环、吡啶或嘧啶环系。该化合物通过以下两个步骤制得: (1) 以 2-(苄基)-7- 氯茚并 [1,2-e][1,3,4] 噁二嗪 -2, 4a(3H, 5H)- 二羧酸 -4a- 甲基酯和氢气为原料, 在溶剂 a 中以 Pd/C 为催化剂 a, 进行加氢反应, 反应完毕后得到中间体 B; (2) 以 (氯羰基) (芳基) 氨基甲酸甲酯为中间体 C, 与步骤 (1) 得到的中间体 B, 在溶剂 b 中, 在催化剂 b 的作用下, 进行缩合反应, 得到产物 N 取代噁二嗪类化合物。与现有技术相比, 本发明化合物对粘虫的杀虫活性达到 80% ~ 100%。

1. 一种 N-取代噁二嗪类化合物,其特征在于,该化合物的化学结构通式(I)如下:



I

化学结构通式(I)中 Ar 为苯环、萘环、吡啶或嘧啶环系。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物,其特征在于,所述的化合物包括:

(1) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(吡啶)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(2) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(3) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(4-甲基吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(4) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(6-甲基吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(5) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(5-溴吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(6) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(5-碘吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(8) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[4-(2-氯吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(9) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[3-(2-氯吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(10) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(11) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-乙氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(12) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正丙氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(13) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正戊氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(14) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正己氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(15) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-异丙氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4]-噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(16) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正丁氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(17) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(4,6-二甲氧基嘧啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(18) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-特丁酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(19) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-差劲基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(20) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-丁酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(21) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-乙酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(22) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-丙酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(23) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧甲酰萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(24) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-苯甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(25) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-吡喃甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(26) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(27) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基 2-(4-氯-6-甲氧基嘧啶)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(28) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基 2-(4,6-二甲氧基嘧啶)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯,

(29) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯,

(30) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-乙氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯,

(31) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正丙氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯,

(32) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-异氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯,

(33) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正丁氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯,

(34) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正戊氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯,

(35) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正己氧基苯基)氨基甲酰基]茚并

[1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(36) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(37) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟乙氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(38) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟甲基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(39) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2- 三氟甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(40) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 2-[(3- 三氟甲氧基苯基) 氨基] 甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(41) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2- 溴 -4- 三氟氧基苯基) 氨基] 甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(42) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 硝基苯基) 氨基] 甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(43) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 乙酰氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(44) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(45) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 乙酰基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(46) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 甲酰氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(47) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟甲硫基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(48) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2,4- 二甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(49) (S)-(+)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2,4- 二硝基苯基) 氨基羰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯,

(50) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2- 三氟甲氧基 -5- 氯 - 苯基) 氨基羰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯,

(51) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 乙氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯,

(52) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 甲基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a 羧酸甲酯的合成。

3. 一种权利要求 1 或 2 所述的一种 N- 取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

(1) 以 2-(苄基)-7- 氯茚并 [1,2-e][1,3,4] 噁二嗪 -2,4a(3H,5H)- 二羧酸 -4a- 甲基酯和氢气为原料,在溶剂 a 中以 Pd/C 为催化剂 a,进行加氢反应,反应温度为 20°C ~ 120°C,

反应压力为 1-15 个大气压,反应完毕后得到中间体 B;

(2) 以 (氯羰基)(芳基)氨基甲酸甲酯为中间体 C,与步骤(1)得到的中间体 B,在溶剂 b 中,在催化剂 b 的作用下,进行缩合反应,反应温度为 0°C~100°C 得到产物 N 取代噁二嗪类化合物。

4. 根据权利要求 3 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述的溶剂 a 为乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或两种以上的混合剂。

5. 根据权利要求 3 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述的反应温度为 45°C~85°C,反应压力为 4-6 个大气压。

6. 根据权利要求 3 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述的溶剂 b 为乙酸甲酯、乙酯乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或两种以上的混合剂。

7. 根据权利要求 3 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述的催化剂 b 为 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶或哌啶。

8. 根据权利要求 3 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述的反应温度为 20°C~60°C。

9. 根据权利要求 3 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,步骤(2)所得 N 取代噁二嗪类化合物采用重结晶方法进行分离纯化,或采用柱色谱分离的方法进行分离纯化,所述的重结晶方法采用的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯、石油醚中的一种或两种以上的混合剂。

10. 一种权利要求 1 或 2 所述的一种 N-取代噁二嗪类化合物的应用,其特征在于,该化合物用于制备杀虫剂,对粘虫的杀虫活性达到 80%~100%。

一种 N-取代噁二嗪类化合物及其制备方法和应用

技术领域

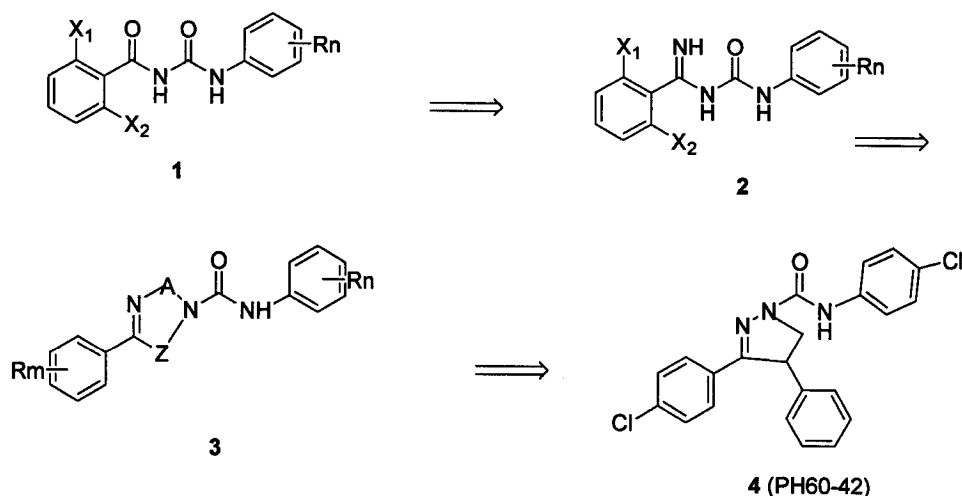
[0001] 本发明涉及一种杀虫剂,尤其是涉及一种具有杀虫活性的 N-取代噁二嗪类化合物,其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 噁二嗪类 (oxadiazine) 杀虫剂茚虫威 (indoxacarb) 是美国杜邦 (DuPont) 公司 1992 年开发的钠通道抑制广谱杀虫剂 (W09211249), 基于一种新的杀虫作用机制, 即阻断神经细胞的钠离子通道, 减少和常用杀虫剂 (如除虫菊酯、有机磷以及氨基甲酸酯类杀虫剂) 发生交互抗性的可能。茚虫威本身是一种前体杀虫剂, 通过在昆虫体内代谢去除酰胺氮原子上的甲氧羰基 (-COOCH₃) 后转化为活性化合物, 在广谱范围内具有很高的杀虫活性而且融合了环境相容性好、对哺乳动物毒性低和对鸟类、鱼类以及益虫安全的优点, 作为替代有机磷杀虫剂的理想品种之一。

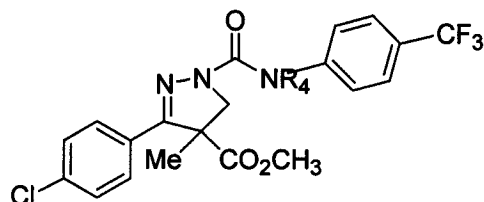
[0003] 茚虫威的先导化合物为苯甲酰脲类杀虫剂 RH3421, Philips-Duphar 公司在苯甲酰脲类杀虫剂 1 的基础上运用生物等排理论将 1 变为 2, 后来开发出环状结构 3。在结构 3 中 A, Z 可为多种基团, 并且可以同其他原子组成五元或六元环, 为了便于合成环状结构 3 优化为 4 (PH60-42), 可能由于残留的原因, 不能满足登记的要求, 没有最终工业化。

[0004]



[0005] Ricard Jacobson 博士 (罗门哈斯公司) 于 1980 年开始针对化合物 4, 通过结构优化发现化合物 5 (RH3421), RH3421 不仅对鳞翅目、鞘翅目害虫有很好活性, 在较低剂量下具有良好防治效果。作用机理新颖, 是钠离子通道抑制剂, 与苯甲酰脲类杀虫剂的机理完全不同。

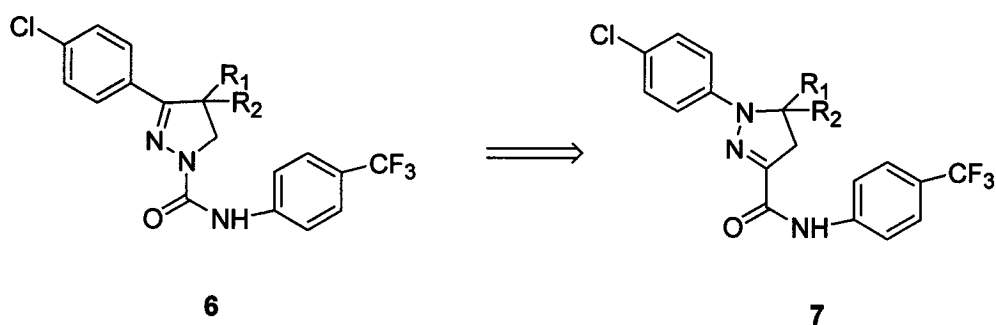
[0006]



5 (RH3421)

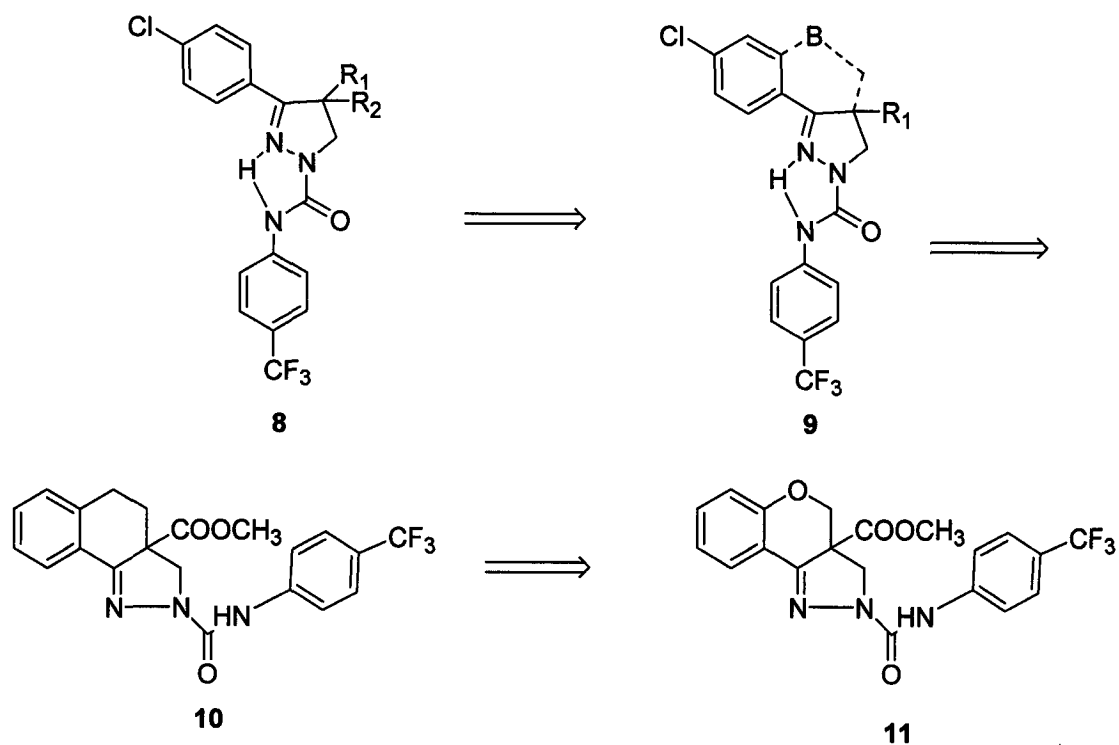
[0007] 由于 RH3421 具有特异性作用机理, 杜邦公司 Thomas Stevenson 等人开始对 RH3421 类化合物进行结构优化, 在 RH3421 和化合物 6 的基础上, 将 1 位上的 N 原子和 3 位上的 C 原子交换, 得到化合物 7, 合成了一些化合物, 离体生测结果表明较好的活性。

[0008]



[0009] 化合物 6 的衍生结构 8 和 9, 可能是由于氢键的原因, 杜邦公司的 Thomas Stevenson 等就设想将化合物 9 中的吡唑 4 位的一个取代基如 R₂ 和 3 位苯环邻位合环即变为结构为 10 和 11 的化合物。

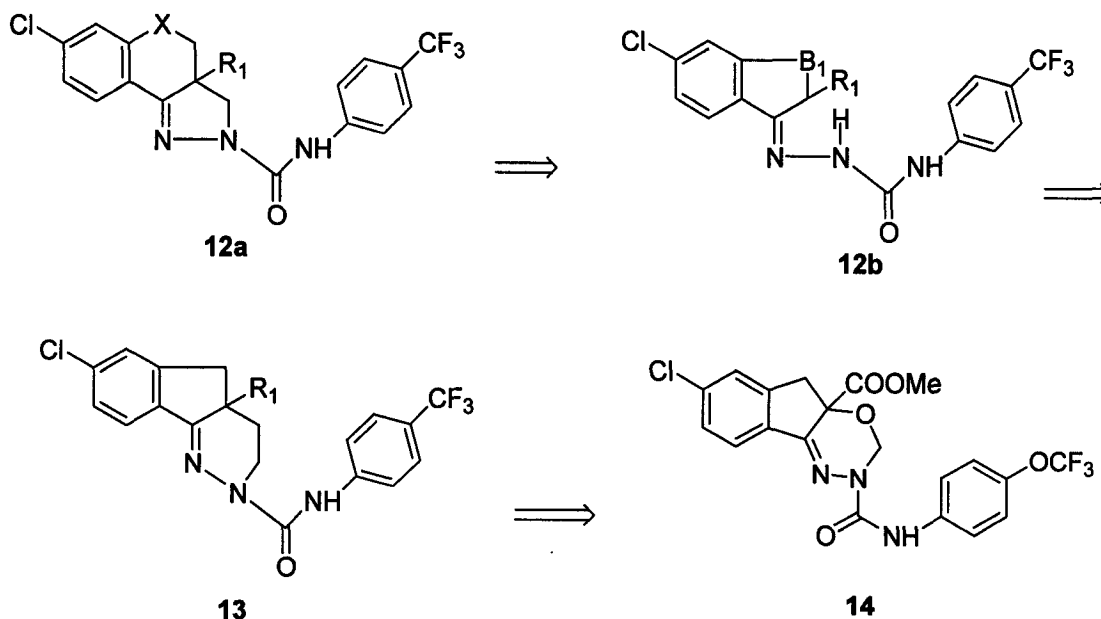
[0010]



[0011] 通过离体生测发现化合物 11 的活性优于 12b, 同时还对吡唑开环化合物 12b 进行研究, 并发现 B1 为 CH₂ 的活性要好于 B1 为 CH₂CH₂ 的化合物, 但合成的化合物的在活性谱以及残留活性方面均不令人满意, 需要改进。通过结构活性分析他们发现环的大小直接影响

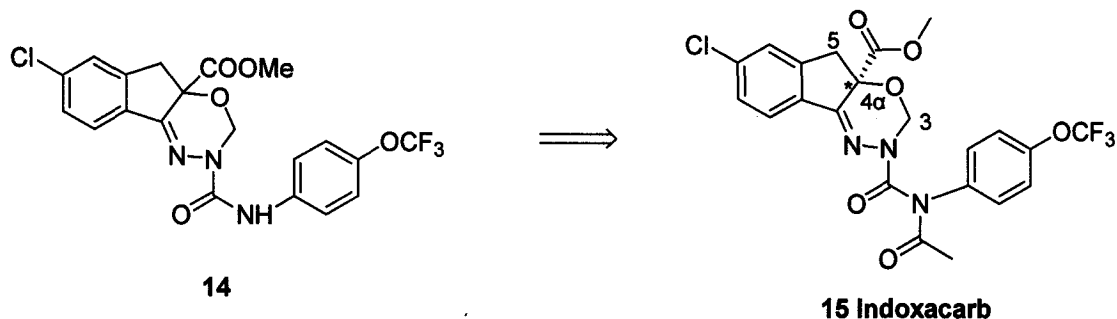
到生物活性,并将化合物 12a 和 12b 进行了组合优化为 13。通过研究发现化合物 14 在一定计量下对鳞翅目害虫具有很好的防治效果,但残留时间过长。

[0012]



[0013] 对大量的实验结果数据进行分析,经过进一步优化研究,发现 15 适宜的残留活性和较好的生态性能,但对哺乳动物具有相对较高的活性。经过进一步的研究发现了茚虫威的结构,尽管茚虫威本身活性较弱但可以被害虫快速代谢为活性很高的茚虫威的合成研制再次表明合成化学是一门取之不尽的技术。

[0014]

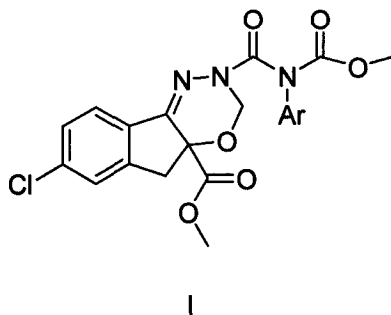


发明内容

[0015] 本发明的目的就是为了解决上述现有技术存在的缺陷而提供一种 N-取代噁二嗪类化合物及其制备方法和应用。

[0016] 本发明的目的可以通过以下技术方案来实现:一种 N-取代噁二嗪类化合物,其特征在于,该化合物的化学结构通式 (I) 如下:

[0017]



I

[0018] 化学结构通式 (I) 中 Ar 为苯环、萘环、吡啶或嘧啶环系。

[0019] 所述的化合物包括：

[0020] (1) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(吡啶)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-001 表示)，

[0021] (2) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-002 表示)，

[0022] (3) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(4-甲基吡啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-003 表示)，

[0023] (4) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(6-甲基吡啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-004 表示)，

[0024] (5) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(5-溴吡啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-005 表示)，

[0025] (6) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(5-碘吡啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-006 表示)，

[0026] (8) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[4-(2-氯吡啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-008 表示)，

[0027] (9) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[3-(2-氯吡啶)]氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-009 表示)，

[0028] (10) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-010 表示)，

[0029] (11) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-乙氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-011 表示)，

[0030] (12) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正丙氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-012 表示)，

[0031] (13) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正戊氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-013 表示)，

[0032] (14) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正己氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-014 表示)，

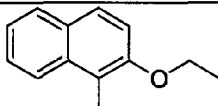
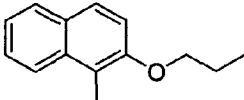
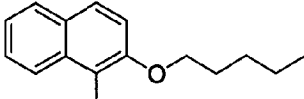
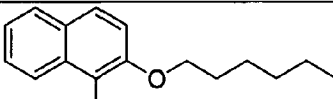
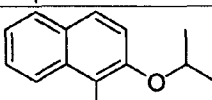
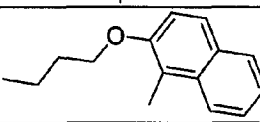
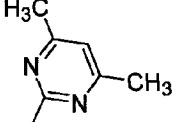
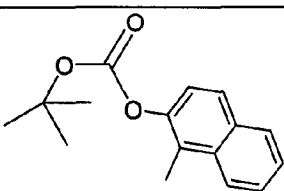
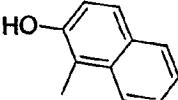
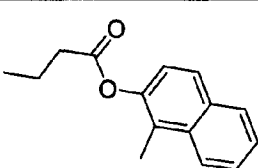
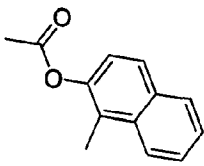
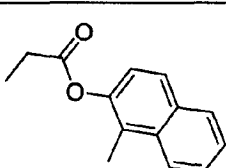
[0033] (15) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-异丙氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-015 表示)，

[0034] (16) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正丁氧基萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-016 表示)，

- [0035] (17) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(4,6-二甲氧基嘧啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-017 表示),
- [0036] (18) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-特丁酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-018 表示),
- [0037] (19) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-差劲基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-019 表示),
- [0038] (20) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-丁酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-020 表示),
- [0039] (21) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-乙酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-021 表示),
- [0040] (22) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-丙酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-022 表示),
- [0041] (23) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧甲醚萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-023 表示),
- [0042] (24) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-苯甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-024 表示),
- [0043] (25) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-吡喃甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-025 表示),
- [0044] (26) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-026 表示),
- [0045] (27) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基 2-(4-氯-6-甲氧基嘧啶)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-027 表示),
- [0046] (28) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基 2-(4,6-二甲氧基嘧啶)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-028 表示),
- [0047] (29) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-029 表示),
- [0048] (30) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-乙氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-030 表示),
- [0049] (31) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-正丙氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-031 表示),
- [0050] (32) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-异氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-032 表示),
- [0051] (33) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-正丁氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-033 表示),
- [0052] (34) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-正戊氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-034 表示),
- [0053] (35) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-正己氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯(用代号 SIOC-Y-035 表示),
- [0054] (36) (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-三氟甲氧基苯基)氨基]甲酰基]

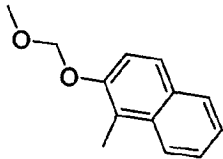
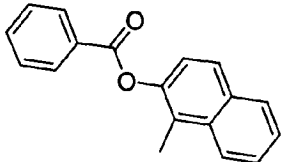
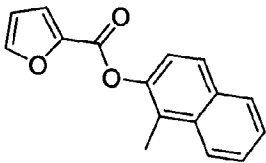
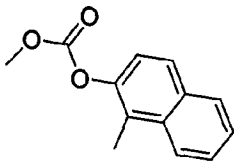
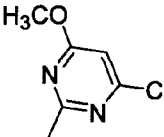
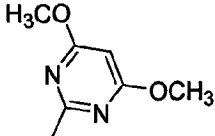
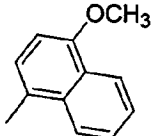
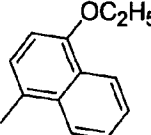
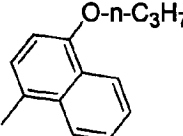
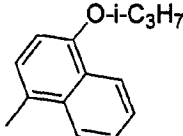
- 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-036 表示),
- [0055] (37) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟乙氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-037 表示),
- [0056] (38) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟甲基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-038 表示),
- [0057] (39) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2- 三氟甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-039 表示),
- [0058] (40) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 2-[(3- 三氟甲氧基苯基) 氨基] 甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-040 表示),
- [0059] (41) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2- 溴 -4- 三氟氧基苯基) 氨基] 甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-041 表示),
- [0060] (42) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 硝基苯基) 氨基] 甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-042 表示),
- [0061] (43) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 乙酰氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-043 表示),
- [0062] (44) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-044 表示),
- [0063] (45) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 乙酰基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-045 表示),
- [0064] (46) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 甲酰氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-046 表示),
- [0065] (47) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟甲硫基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-047 表示),
- [0066] (48) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2,4- 二甲氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-048 表示),
- [0067] (49) (S)-(+)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2,4- 二硝基苯基) 氨基羰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-049 表示),
- [0068] (50) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (2- 三氟甲氧基 -5- 氯 - 苯基) 氨基羰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-050 表示),
- [0069] (51) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 乙氧基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a- 羧酸甲酯 (用代号 SIOC-Y-051 表示),
- [0070] (52) (S)-7- 氯 -3,5- 二氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 甲基苯基) 氨基甲酰基] 茚并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a 羧酸甲酯的合成 (用代号 SIOC-Y-052 表示)。
- [0071] 本发明化合物结构和熔点如下:
- [0072]

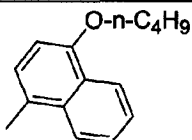
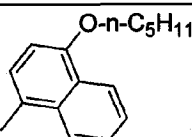
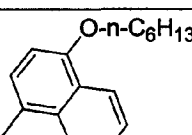
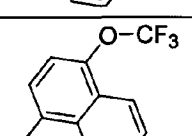
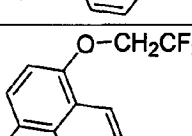
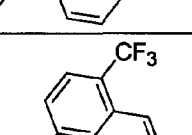
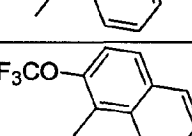
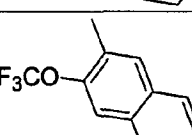
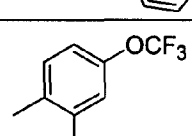
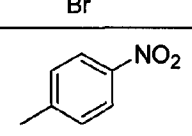
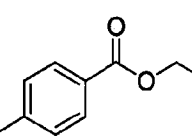
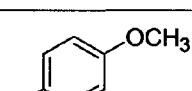
化合物			
	Ar	物质形状	m.p. (°C)
SIOC-Y-001		白色固体	150-152
SIOC-Y-002		白色固体	81-83
SIOC-Y-003		白色固体	169-171
SIOC-Y-004		白色固体	84-86
SIOC-Y-005		红色固体	127-130
SIOC-Y-006		红色固体	154-156
SIOC-Y-008		红色固体	63-66
SIOC-Y-009		红色固体	91-93
SIOC-Y-010		白色固体	105-107

SIOC-Y-011		白色固体	75-77
SIOC-Y-012		白色固体	77-79
SIOC-Y-013		白色固体	55-57
SIOC-Y-014		白色固体	62-64
SIOC-Y-015		白色固体	72-74
SIOC-Y-016		白色固体	79-81
SIOC-Y-017		白色固体	81-83
SIOC-Y-018		白色固体	101-103
SIOC-Y-019		白色固体	107-108
SIOC-Y-020		白色固体	85-87
SIOC-Y-021		白色固体	93-95
SIOC-Y-022		白色固体	87-89

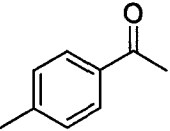
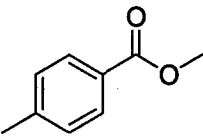
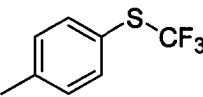
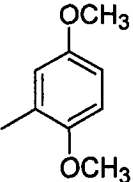
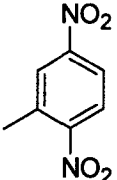
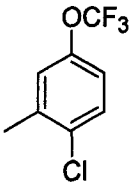
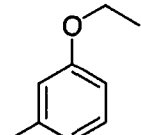
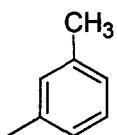
[0073]

[0074]

SIOC-Y-023		白色固体	71-73
SIOC-Y-024		白色固体	109-111
SIOC-Y-025		白色固体	80-82
SIOC-Y-026		白色固体	97-99
SIOC-Y-027		白色固体	61-63
SIOC-Y-028		白色固体	58-60
SIOC-Y-029		白色固体	87-89
SIOC-Y-030		白色固体	76-77
SIOC-Y-031		白色固体	57-59
SIOC-Y-032		白色固体	74-76

SIOC-Y-033		白色固体	67-69
SIOC-Y-034		白色固体	95-97
SIOC-Y-035		白色固体	91-93
SIOC-Y-036		白色固体	28-31
SIOC-Y-037		白色固体	65-67
SIOC-Y-038		白色固体	96-97
SIOC-Y-039		白色固体	91-92
SIOC-Y-040		白色固体	72-73
SIOC-Y-041		白色固体	55-57
SIOC-Y-042		白色固体	69-71
SIOC-Y-043		白色固体	49-51
SIOC-Y-044		白色固体	49-51

[0075]

SIOC-Y-045		白色固体	64-66
SIOC-Y-046		白色固体	69-71
SIOC-Y-047		白色固体	35-37
SIOC-Y-048		白色固体	77-79
SIOC-Y-049		白色固体	76-78
SIOC-Y-050		白色固体	46-48
SIOC-Y-051		白色固体	137-139
SIOC-Y-052		白色固体	151-153

[0077]

化合物	¹ H NMR
SIOC-Y-001	8.33-8.28 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-002	8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.66-7.44 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 3H), 5.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76-3.64 (m, 6H), 3.48 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H).
SIOC-Y-003	8.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H),

[0078]

	7.30-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).
SIOC-Y-004	7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).
SIOC-Y-005	8.33 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7,2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.84 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H).
SIOC-Y-006	8.47 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4,1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H).
SIOC-Y-008	8.38 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 11.4,2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 5.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 16.5Hz, 1H).
SIOC-Y-009	8.33 (dd, J = 4.5,1.8 Hz,1H), 7.67 (dd, J = 7.8,1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 5.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-010	7.98-7.74 (m, 3H), 7.60-7.24 (m, 6H), 5.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 9H), 3.43 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H).
SIOC-Y-011	7.94-7.74 (m, 3H), 7.59-7.23 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.33-5.15 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 6H), 3.55-3.37 (m, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 1.43-1.28 (m, 3H).
SIOC-Y-012	7.98-7.72 (m, 3H), 7.58-7.23 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.33-5.16 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 2H), 1.12-0.92 (m, 3H).
SIOC-Y-013	7.96-7.74 (m, 3H), 7.59-7.24 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 2H), 1.53-1.17 (m, 4H), 0.99-0.78 (m, 3H).
SIOC-Y-014	7.92-7.73 (m, 3H), 7.57-7.20 (m, 6H), 5.77-5.62 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 6H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.51-1.12 (m, 6H), 0.94-0.78 (m, 3H).
SIOC-Y-015	7.95-7.71 (m, 3H), 7.63-7.21 (m, 6H), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.33-5.16 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 6H).
SIOC-Y-016	7.96-7.74 (m, 3H), 7.59-7.23 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H),

[0079]

	5.33-5.14 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.55-3.37 (m, 1H), 3.34-3.15 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 4H), 1.05-0.88 (m, 3H).
SIOC-Y-017	7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H).
SIOC-Y-018	7.94-7.72 (m, 3H), 7.56-7.25 (m, 6H), 5.72-5.60 (m, 1H), 5.33-5.14 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 6H), 3.54-3.37 (m, 1H), 3.34-3.17 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 9H).
SIOC-Y-019	8.18 (s, 1H), 8.00 (t, J = 8.1Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.66-7.47 (m, 5H), 6.52 (brs, 1H), 5.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (d, J = 15.9Hz, 1H), 3.33 (d, J = 15.6Hz, 1H).
SIOC-Y-020	8.07-7.80 (m, 4H), 7.63-7.45 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 3H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 6H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.62-2.44 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 4H), 0.91-0.83 (m, 3H).
SIOC-Y-021	8.08-7.80 (m, 4H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.40-7.16 (m, 2H), 5.74-5.62 (m, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 6H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 3H).
SIOC-Y-022	8.07-7.79 (m, 4H), 7.65-7.45 (m, 2H), 7.36-7.14 (m, 3H), 5.75-5.58 (m, 1H), 5.28-5.12 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 6H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 3H).
SIOC-Y-023	8.01-7.74 (m, 3H), 7.63-7.33 (m, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.35-6.15 (m, 3H), 3.80-3.63 (m, 6H), 3.54-3.38 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 1H).
SIOC-Y-024	8.33-7.85 (m, 6H), 7.69-6.81 (m, 8H), 5.78-5.57 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 3H), 3.73-3.49 (m, 6H), 3.47-2.81 (m, 2H).
SIOC-Y-025	8.11-7.85(m, 4H), 7.75-7.37 (m, 6H), 7.31-7.16 (m, 2H), 5.78-5.61 (m, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 6H), 3.54-3.03 (m, 2H).
SIOC-Y-026	8.10-7.80 (m, 4H), 7.66-7.47 (m, 3H), 7.45-7.30 (m, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.26-5.18 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 6H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H)
SIOC-Y-027	7.42-7.24 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H).
SIOC-Y-028	7.40-7.22 (m, 3H), 5.83 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.2 Hz, 1H).
SIOC-Y-029	8.41-8.23 (m, 3H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66-7.39 (m, 5H), 7.37-7.28 (m, 2H), 5.68 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-030	8.39-8.27 (m, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.27 (m, 6H),

[0080]

	6.82-6.71 (m, 1H), 5.68 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.72-3.64 (s, 6H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 3H).
SIOC-Y-031	8.40-8.27 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.21 (m, 6H), 6.82-6.71 (m, 1H), 5.67 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 6H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 1.18-0.96 (m, 5H).
SIOC-Y-032	8.41-8.27 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.41(m, 4H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 3.75-3.67 (s, 6H), 3.49 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H).
SIOC-Y-033	8.42-8.27 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.26 (m, 6H), 6.83-6.73 (m, 1H), 5.69 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.75-3.67 (s, 6H), 3.49 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.09-0.98 (m, 3H).
SIOC-Y-034	8.40-8.28 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66-7.29 (m, 6H), 6.84-6.73 (m, 1H), 5.70 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.49 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.62-1.36 (m, 4H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
SIOC-Y-035	8.42-8.28 (m, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64-7.26 (m, 6H), 6.85-6.73 (m, 1H), 5.69 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.75-3.67 (s, 6H), 3.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 4H), 0.99-0.81 (m, 3H).
SIOC-Y-036	8.27-8.14 (m, 2H), 7.71-7.28 (m, 7H), 5.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-037	δ : 8.41-8.26 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71-7.25 (m, 6H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 5.36-5.18 (m, 1H), 5.54 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H).
SIOC-Y-038	8.33-8.20 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.50 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H).
SIOC-Y-039	8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97-7.81 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62-7.26 (m, 5H), 5.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-040	8.13 (s, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 5H), 5.83-5.60 (m, 1H), 5.40-5.15 (m, 5H), 3.71 (s, 6H), 3.52 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.39-3.20 (m, 1H).
	7.64-7.49 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

[0081]

SIOC-Y-041	5.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-042	8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 5.77 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-043	8.10-7.98 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 4H), 5.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.79-3.60 (m, 6H), 3.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.41-1.27(m, 3H).
SIOC-Y-044	7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H).
SIOC-Y-045	8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 4H), 5.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H).
SIOC-Y-046	8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 4H), 5.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H).
SIOC-Y-047	7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 5.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-048	7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 6.92-6.76 (m, 3H), 5.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H).
SIOC-Y-049	8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.17 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 5.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H).
SIOC-Y-050	7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 63H), 3.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 16.8Hz, 1H).
SIOC-Y-051	7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.41-1.37 (m, 3H).
SIOC-Y-052	7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 5.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

[0082] 一种 N-取代噁二嗪类化合物的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

[0083] (1) 以 2-(苄基)-7-氯茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-2,4a(3H,5H)-二羧

酸-4a-甲基酯和氢气为原料,在溶剂 a 中以 Pd/C 为催化剂 a,进行加氢反应,反应温度为 20°C~120°C,反应压力为 1-15 个大气压,反应完毕后得到中间体 B;

[0084] (2) 以(氯羰基)(芳基)氨基甲酸甲酯为中间体 C,与步骤(1)得到的中间体 B,在溶剂 b 中,在催化剂 b 的作用下,进行缩合反应,反应温度为 0°C~100°C 得到产物 N 取代噁二嗪类化合物。

[0085] 步骤(1)所述的溶剂 a 为乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或两种以上的混合剂。

[0086] 步骤(1)所述的反应温度为 45°C~85°C,反应压力为 4-6 个大气压。

[0087] 步骤(2)所述的溶剂 b 为乙酸甲酯、乙酯乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯中的一种或两种以上的混合剂。

[0088] 步骤(2)所述的催化剂 b 为 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶或哌啶。

[0089] 步骤(2)所述的反应温度为 20°C~60°C。

[0090] 步骤(2)所得 N 取代噁二嗪类化合物采用重结晶方法进行分离纯化,或采用柱色谱分离的方法进行分离纯化,所述的重结晶方法采用的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、甲苯、石油醚中的一种或两种以上的混合剂。

[0091] 一种 N-取代噁二嗪类化合物的应用,该化合物用于制备杀虫剂,对粘虫的杀虫活性达到 80%~100%。

[0092] 与现有技术相比,本发明不断对结构(I)进行结构优化和改造,最终研究出一些新的具有高杀虫活性的 N 取代噁二嗪类化合物 Y001-Y052。

[0093] 本发明涉及有 N 取代噁二嗪类化合物 SIOC-Y-(001-052) 对水稻褐飞虱、粘虫(小菜蛾)、红蜘蛛、苜蓿蚜等 4 个虫靶标的室内生物活性测试表明:化合物 SIOC-Y-(001-052) 在普筛浓度 500mg/L 时,其中化合物 SIOC-Y-006、014、038、041-043、046、047、049、051 对粘虫显示出 100% 的杀虫活性,036、037、039 对粘虫显示出 80% 的杀虫活性,但对其他 3 种虫靶标室内杀虫活性较差或无杀虫作用。其余化合物对 4 种虫靶标室内杀虫活性均较差或无。

[0094] 活性化合物降低浓度进一步筛选,结果表明 SIOC-Y-047 对粘虫仍表现出较好的杀虫活性,在浓度 20mg/L 时杀虫活性仍为 100%。其余化合物降低浓度活性明显降低,在浓度 20mg/L 下室内对粘虫杀虫活性较差或无杀虫作用。结果表明化合物 SIOC-Y-047 对粘虫和斜纹夜蛾的活性略差与茚虫威,但 EC_{50} 属于同一数量级水平。

具体实施方式

[0095] 下面结合具体实施例对本发明进行详细说明:本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0096] 本实施例采用 2-(苄基)-7-氯茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-2,4a(3H,5H)-二羧酸-4a-甲基酯(A)为原料在 Pd/C 催化下进行加氢反应,加氢还原产物 7-氯-2,3,4a,5-四氢茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a-甲酸甲酯(B)再与(氯羰基)(芳基)氨基甲酸甲酯中间体(C)进行缩合反应等反应步骤制备 N 取代噁二嗪类化合物,反应式中 Bn 表示苄

基, Ar 表示芳基。

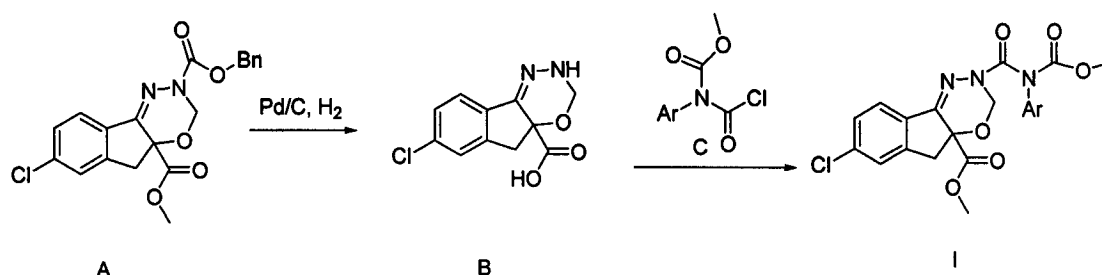
[0097] 以下为本发明实施例的详细描述。

[0098] 7-氯-2,3,4a,5-四氢茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a-甲酸甲酯(B)的制备

[0099] 在50ml带导气管的三口反应瓶中,加入乙酸甲酯(20ml),2-(苄基)-7-氯茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-2,4a(3H,5H)-二羧酸4a-甲基酯(200mg),10% Pd/C(30mg),氢气保护下反应30分钟;加入制得的酰氯(C),加入N,N-二异丙基乙胺(200mg),同时撤掉氢气保护,改换氮气保护,反应12-18小时;撤掉氮气保护,水洗,用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,浓缩,并进行后处理得N取代噁二嗪类化合物。

[0100] 本发明结构通式(I)化合物的制备方法包括以下两个反应进行,反应式如下:

[0101]



[0102] 实施例1

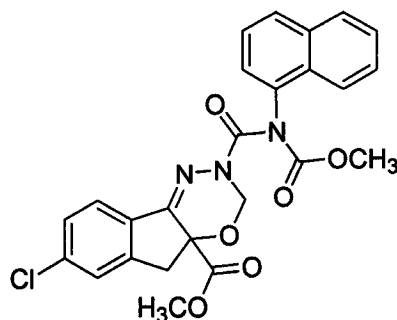
[0103] (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(吡啶)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(SIOC-Y-001)的制备

[0104] 在50ml反应瓶中加入乙酸甲酯(20ml),10% Pd/C(50mg)和2-(苄基)-7-氯茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-2,4a(3H,5H)-二羧酸4a-甲基酯(A)(200mg,0.5mmol),氢气保护下反应30分钟;加入(氯羰基)(2-吡啶)氨基甲酸甲酯(130mg,0.6mmol)的乙酸甲酯溶液(10ml),加入N,N-二异丙基乙胺(200mg,1.5mmol)同时撤掉氢气保护,改换氮气保护,反应12-18小时;撤掉氮气保护,水洗,用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,浓缩,经硅胶柱层析分离,得淡黄色固体161.1mg,产率69.5%,熔点:150-152°C。

[0105] 同理得SIOC-Y-002至SIOC-Y-052化合物。

[0106] 实施例2.(S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(SIOC-Y-002)的制备。

[0107]

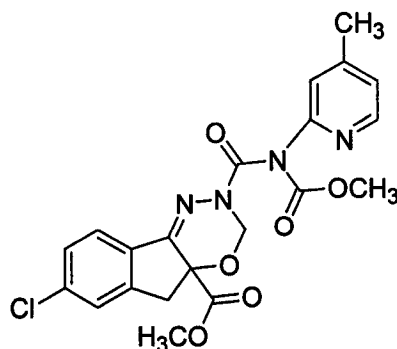


[0108] 熔点:81-83°C。

[0109] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.14(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.83(m, 2H), 7.66-7.44(m, 4H), 7.36-7.25(m, 3H), 5.70(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.64(m, 6H), 3.48(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.27(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H)。

[0110] 3. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(4-甲基吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯(SIOC-Y-003)

[0111]

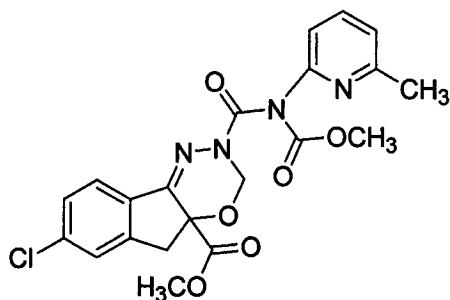


[0112] 熔点:169-171℃。

[0113] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.17(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.89(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.82(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.45(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.22(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 2.36(s, 3H)。

[0114] 4. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(6-甲基吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0115]

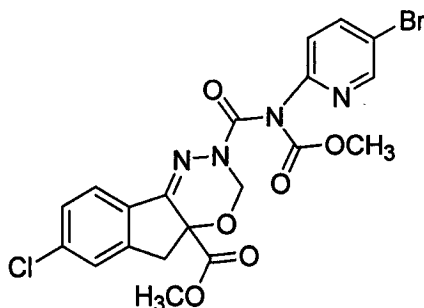


[0116] 熔点:84-86℃。

[0117] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.59(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.21(m, 2H), 6.90(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.82(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.45(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.23(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 2.39(s, 3H)。

[0118] 5. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(5-溴吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0119]

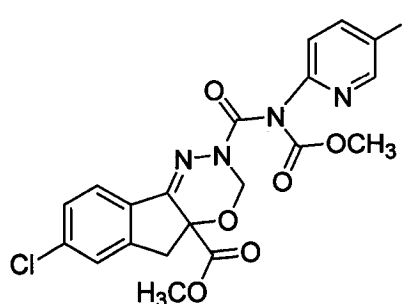


[0120] 熔点:127-129℃。

[0121] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.33(s, 1H), 7.83(dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.22(m, 2H), 5.84(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.47(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.25(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H)。

[0122] 6. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(5-碘吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0123]

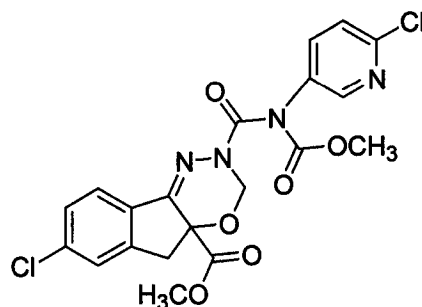


[0124] 熔点:154-156℃。

[0125] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.47(s, 1H), 7.99(dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 5.83(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.25(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.46(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.25(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H)。

[0126] 8. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[4-(2-氯吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0127]

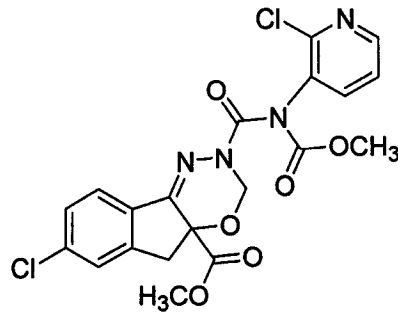


[0128] 熔点:63-66℃。

[0129] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.38(s, 1H), 7.67(dd, $J = 11.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.28(m, 3H), 5.72(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.49(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.26(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0130] 9. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[3-(2-氯吡啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0131]

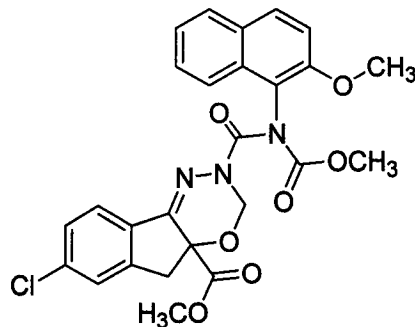


[0132] 熔点 :91-93℃。

[0133] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.33(dd, $J = 4.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67(dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.27(m, 3H), 5.64(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.46(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.23(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0134] 10. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧基苯)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0135]

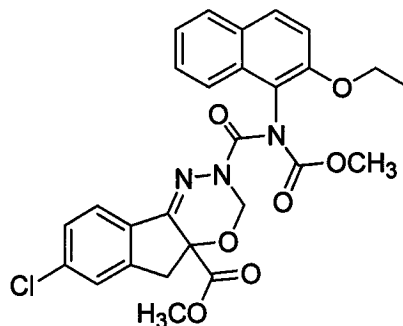


[0136] 熔点 :105-107℃。

[0137] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.98-7.74(m, 3H), 7.60-7.24(m, 6H), 5.63(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 5.30(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.67(m, 9H), 3.43(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.28(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H)。

[0138] 11. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-乙氧基苯)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0139]



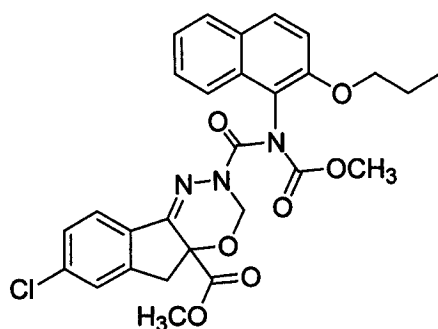
[0140] 熔点 :75-77℃。

[0141] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.94-7.74(m, 3H), 7.59-7.23(m, 6H), 5.78-5.64(m, 1H), 5.33-5.15(m, 1H), 4.26-4.10(m, 2H), 3.76-3.63(m, 6H), 3.55-3.37(m, 1H), 3.33-3.14(m, 1H), 1.43-1.28(m, 3H)。

[0142] 12. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正丙氧基苯)氨基]甲酰基]茛并

并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯

[0143]

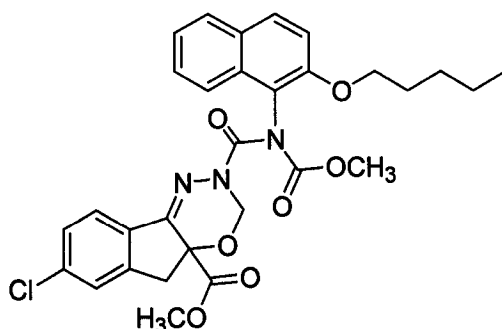


[0144] 熔点 :77-79°C

[0145] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.98-7.72 (m, 3H), 7.58-7.23 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.33-5.16 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 2H), 1.12-0.92 (m, 3H)。

[0146] 13. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正戊氧基萘)氨基]甲酰基]茛并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯

[0147]

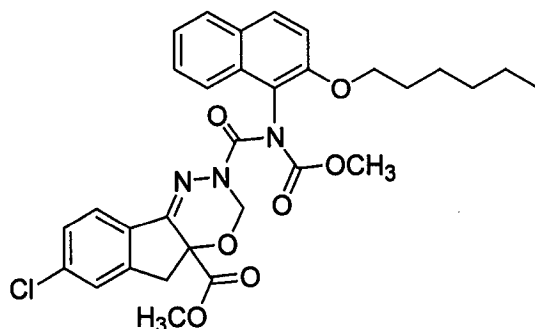


[0148] 熔点 :55-57°C

[0149] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.96-7.74 (m, 3H), 7.59-7.24 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 2H), 1.53-1.17 (m, 4H), 0.99-0.78 (m, 3H)。

[0150] 14. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正己氧基萘)氨基]甲酰基]茛并 [1,2-e][1,3,4-] 噁二嗪 -4a(3H)- 羧酸甲酯

[0151]



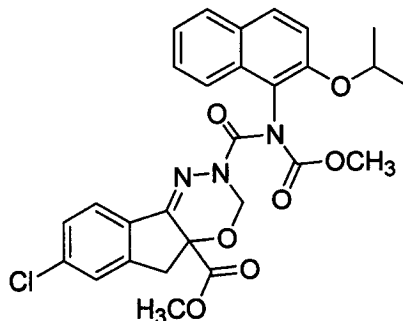
[0152] 熔点 :62-64°C

[0153] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.92-7.73 (m, 3H), 7.57-7.20 (m, 6H), 5.77-5.62 (m,

1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 6H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.51-1.12 (m, 6H), 0.94-0.78 (m, 3H)。

[0154] 15. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-异丙氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0155]

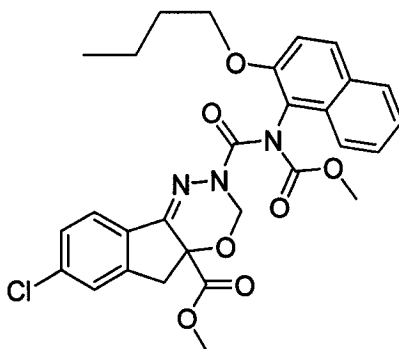


[0156] 熔点:72-74°C

[0157] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 7.95-7.71 (m, 3H), 7.63-7.21 (m, 6H), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.33-5.16 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 6H)。

[0158] 16.(S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-正丁氧基萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0159]

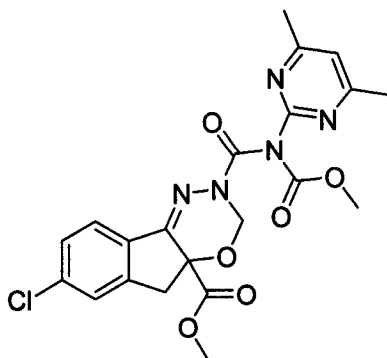


[0160] 熔点:79-81°C。

[0161] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 7.96-7.74 (m, 3H), 7.59-7.23 (m, 6H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.33-5.14 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.55-3.37 (m, 1H), 3.34-3.15 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 4H), 1.05-0.88 (m, 3H)。

[0162] 17. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基[2-(4,6-二甲氧基嘧啶)]氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

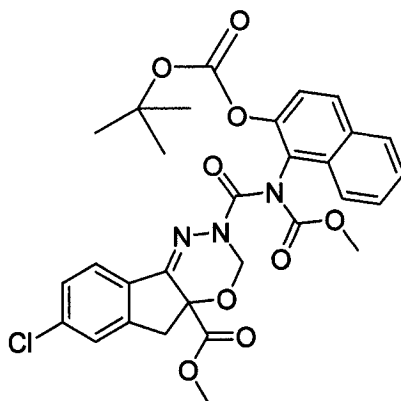
[0163]



[0164] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.36(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.81(s, 1H), 5.85(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.45(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.22(d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 2.43(s, 6H)。

[0165] 18. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-特丁酸酯)氨基]甲酰基]苄并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0166]

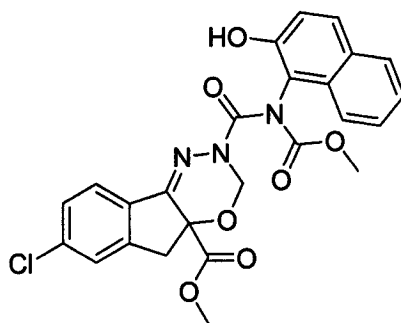


[0167] 熔点:103-104℃

[0168] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.94-7.72(m, 3H), 7.56-7.25(m, 6H), 5.72-5.60(m, 1H), 5.33-5.14(m, 1H), 3.77-3.59(m, 6H), 3.54-3.37(m, 1H), 3.34-3.17(m, 1H), 1.26-1.10(m, 9H)。

[0169] 19. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-差劲基)氨基]甲酰基]苄并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0170]



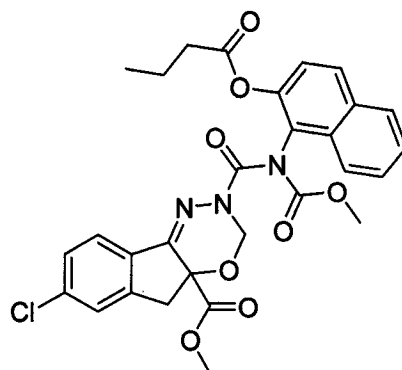
[0171] 熔点:107-109℃

[0172] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.18(s, 1H), 8.00(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.74(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.47(m, 5H), 6.52(brs, 1H), 5.71(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.08(d, $J = 9.9\text{Hz}$,

1H), 3.77(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.52(d, J = 15.9Hz, 1H), 3.33(d, J = 15.6Hz, 1H)。

[0173] 20. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-丁酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0174]

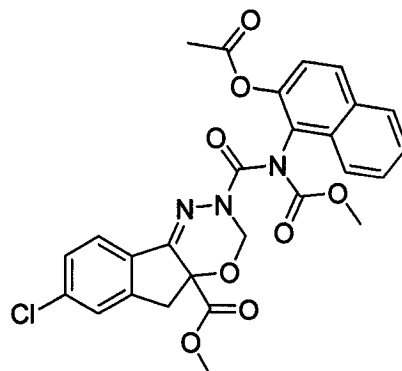


[0175] 熔点:85-87℃

[0176] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.07-7.80(m, 4H), 7.63-7.45(m, 2H), 7.35-7.15(m, 3H), 5.75-5.60(m, 1H), 5.27-5.13(m, 1H), 3.73-3.67(m, 6H), 3.48-3.37(m, 1H), 3.27-3.17(m, 1H), 2.62-2.44(m, 2H), 1.84-1.57(m, 4H), 0.91-0.83(m, 3H)。

[0177] 21. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-乙酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0178]

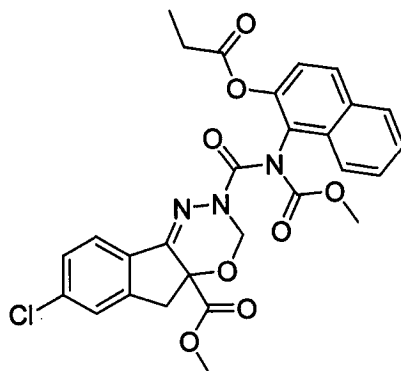


[0179] 熔点:93-95℃

[0180] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.08-7.80(m, 4H), 7.68-7.44(m, 3H), 7.40-7.16(m, 2H), 5.74-5.62(m, 1H), 5.29-5.16(m, 1H), 3.74-3.61(m, 6H), 3.42-3.33(m, 1H), 3.27-3.15(m, 1H), 2.33-2.16(m, 3H)。

[0181] 22. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-丙酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0182]

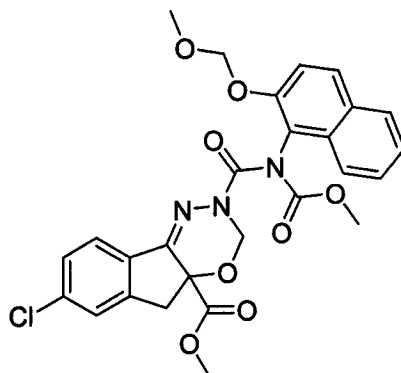


[0183] 熔点 :87-89℃

[0184] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.07-7.79(m, 4H), 7.65-7.45(m, 2H), 7.36-7.14(m, 3H), 5.75-5.58(m, 1H), 5.28-5.12(m, 1H), 3.75-3.57(m, 6H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.29-3.14(m, 1H), 2.68-2.46(m, 2H), 1.31-1.18(m, 3H)。

[0185] 23. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-甲氧甲酰萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0186]

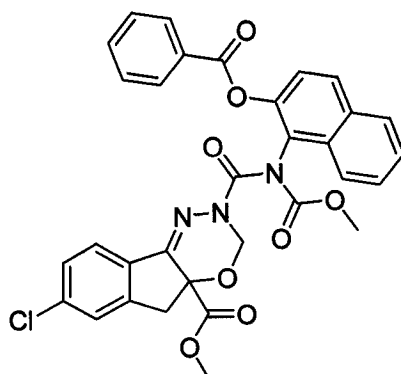


[0187] 熔点 :71-73℃

[0188] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.01-7.74(m, 3H), 7.63-7.33(m, 4H), 7.32-7.22(m, 2H), 5.75-5.60(m, 1H), 5.35-6.15(m, 3H), 3.80-3.63(m, 6H), 3.54-3.38(m, 4H), 3.30-3.18(m, 1H)。

[0189] 24. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[[甲氧基羰基(2-苯甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0190]

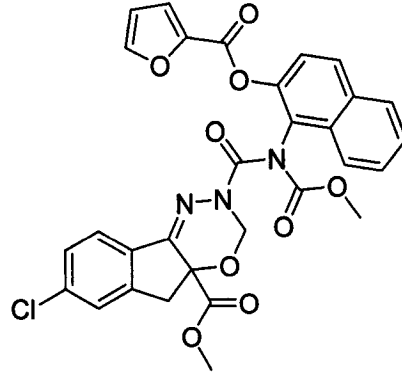


[0191] 熔点 :109-111℃

[0192] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.33-7.85(m,6H),7.69-6.81(m,8H),5.78-5.57(m,1H),5.23-5.08(m,3H),3.73-3.49(m,6H),3.47-2.81(m,2H)。

[0193] 25. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-吡喃甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0194]

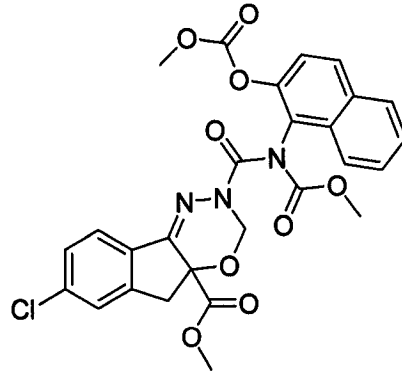


[0195] 熔点 :80-82°C

[0196] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.11-7.85(m,4H),7.75-7.37(m,6H),7.31-7.16(m,2H),5.78-5.61(m,1H),5.26-5.16(m,1H),3.75-3.57(m,6H),3.54-3.03(m,2H)。

[0197] 26. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(2-甲氧基甲酸酯萘)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0198]

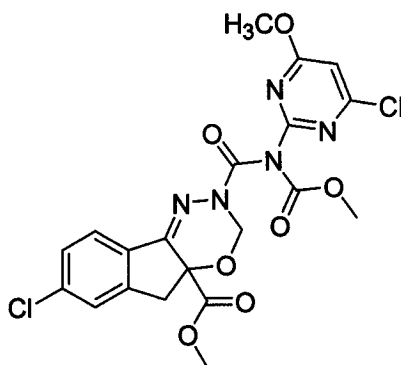


[0199] 熔点 :97-99°C

[0200] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.10-7.80(m,4H),7.66-7.47(m,3H),7.45-7.30(m,2H),5.75-5.64(m,1H),5.26-5.18(m,1H),3.79-3.64(m,6H),3.53-3.40(m,1H),3.37-3.24(m,1H)。

[0201] 27. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基 2-(4-氯-6-甲氧基嘧啶)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0202]

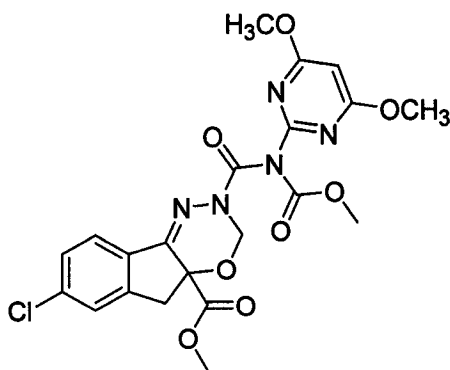


[0203] 熔点 :61-63℃

[0204] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.42-7.24(m, 3H), 6.49(s, 1H), 5.83(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.91(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.47(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.23(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H).

[0205] 28. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基 2-(4,6-二甲氧基咪唑)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0206]

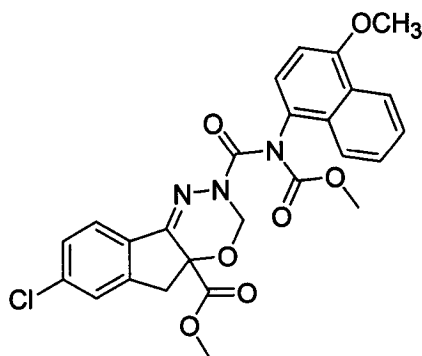


[0207] 熔点 :58-60℃

[0208] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.40-7.22(m, 3H), 5.83(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 5.77(s, 1H), 5.22(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.85(s, 6H), 3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.46(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.21(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H)。

[0209] 29. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[[甲氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基]甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0210]



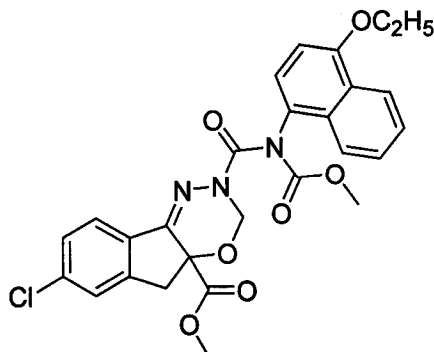
[0211] 熔点 :87-88℃

[0212] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.41-8.23(m, 3H), 8.09(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H),

7.66-7.39(m,5H),7.37-7.28(m,2H),5.68(t, J = 11.1Hz,1H),5.24(t, J = 11.4Hz,1H),3.99(s,3H),3.70(s,6H),3.47(d, J = 16.5Hz,1H),3.25(d, J = 16.5Hz,1H)。

[0213] 30. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-乙氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0214]

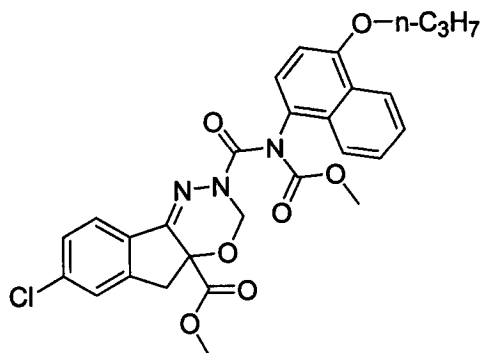


[0215] 熔点:75-77°C

[0216] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.39-8.27(m,1H),8.08(d, J = 7.8Hz,1H),7.64-7.27(m,6H),6.82-6.71(m,1H),5.68(t, J = 10.5Hz,1H),5.24(t, J = 10.5Hz,1H),4.27-4.13(m,2H),3.72-3.64(s,6H),3.47-3.36(m,1H),3.32-3.18(m,1H),1.58-1.46(m,3H)。

[0217] 31. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正丙氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0218]

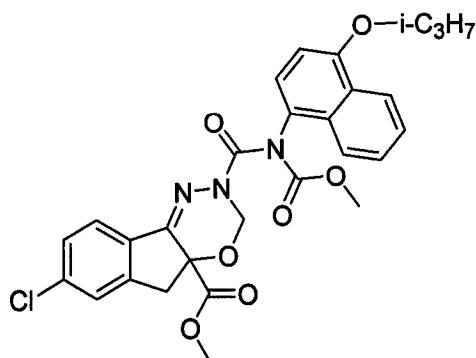


[0219] 熔点:57-59°C

[0220] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.40-8.27(m,1H),8.07(d, J = 8.1Hz,1H),7.63-7.21(m,6H),6.82-6.71(m,1H),5.67(t, J = 12.3Hz,1H),5.23(t, J = 9.9Hz,1H),4.16-4.00(m,2H),3.73-3.63(m,6H),3.36-3.26(m,1H),3.18-3.07(m,1H),1.18-0.96(m,5H)。

[0221] 32. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-异氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0222]

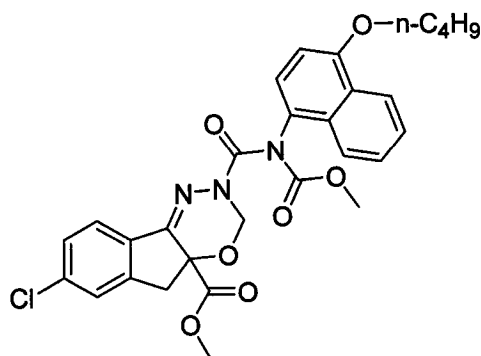


[0223] 熔点:74-76℃

[0224] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.41-8.27(m,1H),8.09(d, $J = 7.8\text{Hz}$,1H),7.65-7.41(m,4H),7.38-7.30(m,2H),6.80(d, $J = 7.8\text{Hz}$,1H),5.72(t, $J = 10.2\text{Hz}$,1H),5.27(t, $J = 10.2\text{Hz}$,1H),4.83-4.68(m,1H),3.75-3.67(s,6H),3.49(d, $J = 16.2\text{Hz}$,1H),3.28(d, $J = 16.2\text{Hz}$,1H),1.46(s,6H)。

[0225] 33. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正丁氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0226]

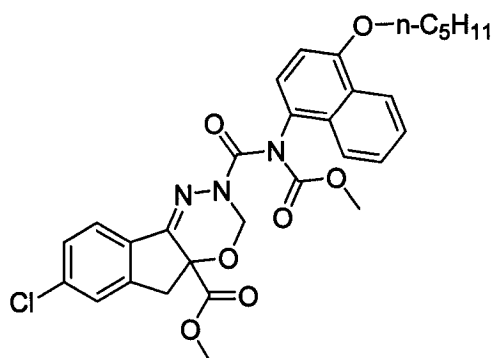


[0227] 熔点:67-69℃

[0228] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.42-8.27(m,1H),8.09(d, $J = 8.7\text{Hz}$,1H),7.65-7.26(m,6H),6.83-6.73(m,1H),5.69(t, $J = 10.2\text{Hz}$,1H),5.25(t, $J = 10.2\text{Hz}$,1H),4.22-4.08(m,2H),3.75-3.67(s,6H),3.49(d, $J = 16.2\text{Hz}$,1H),3.27(d, $J = 16.2\text{Hz}$,1H),2.00-1.84(m,2H),1.70-1.53(m,2H),1.09-0.98(m,3H)。

[0229] 34. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正戊氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0230]

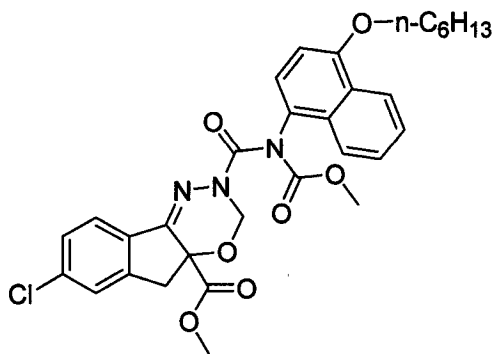


[0231] 熔点 :95-97℃

[0232] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.40-8.28(m, 1H), 8.09(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.29(m, 6H), 6.84-6.73(m, 1H), 5.70(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.25(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.14(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.71(s, 6H), 3.49(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.27(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 1.99-1.87(m, 2H), 1.62-1.36(m, 4H), 0.98(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0233] 35. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-正己氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0234]

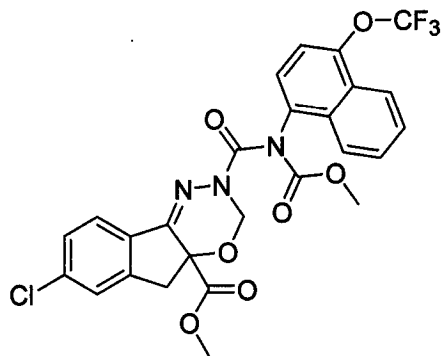


[0235] 熔点 :91-93℃

[0236] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.42-8.28(m, 1H), 8.09(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.26(m, 6H), 6.85-6.73(m, 1H), 5.69(t, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 5.26(t, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.09(m, 2H), 3.75-3.67(s, 6H), 3.49(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.27(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.86(m, 2H), 1.66-1.49(m, 2H), 1.47-1.34(m, 4H), 0.99-0.81(m, 3H)。

[0237] 36. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-三氟甲氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

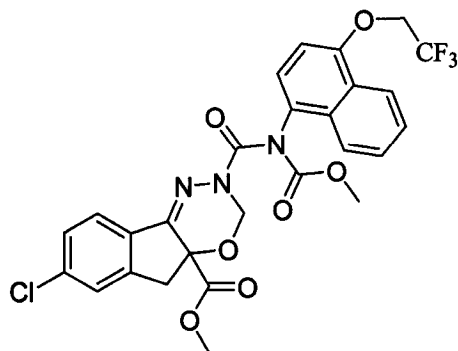
[0238]



[0239] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.27-8.14(m, 2H), 7.71-7.28(m, 7H), 5.69(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.73(s, 6H), 3.50(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.28(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0240] 37. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-三氟乙氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0241]

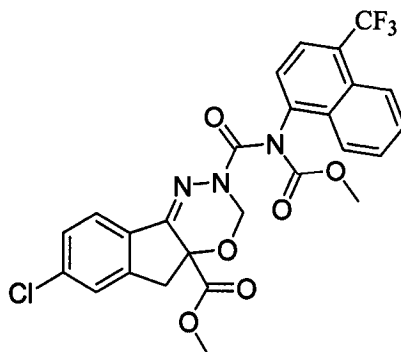


[0242] 熔点:65-67°C

[0243] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.41-8.26(m, 1H), 8.14(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.25(m, 6H), 6.79(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 5.80-5.64(m, 1H), 5.36-5.18(m, 1H), 5.54(q, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 5.51(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 5.29(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.73(s, 6H)。

[0244] 38. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-三氟甲基苯基)氨基甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0245]

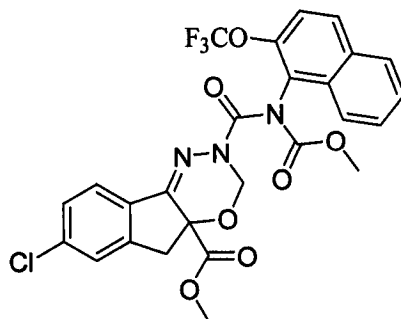


[0246] 熔点:96-98°C

[0247] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.33-8.20(m, 2H), 7.90(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.63(m, 2H), 7.58(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.29(m, 3H), 5.71(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.28(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 6H), 3.50(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.28(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H)。

[0248] 39. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(2-三氟甲氧基苯基)氨基甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0249]

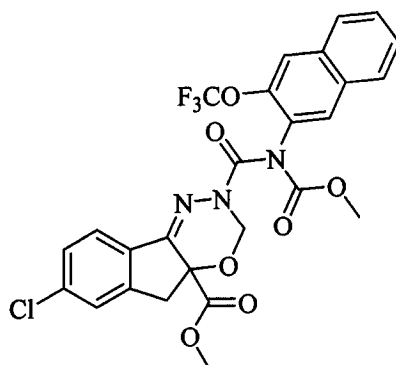


[0250] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.22(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.81(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.62-7.26(m, 5H), 5.71(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.27(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 6H), 3.50(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.27(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0251] 熔点 :91-93°C

[0252] 40. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基-2-[(3-三氟甲氧基苯基)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0253]

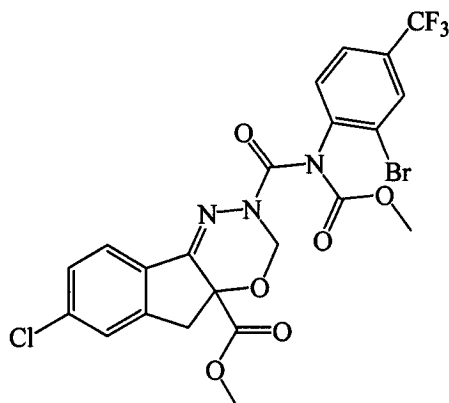


[0254] 熔点 :91-93°C

[0255] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.13(s, 1H), 8.02-7.86(m, 2H), 7.67(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.30(m, 5H), 5.83-5.60(m, 1H), 5.40-5.15(m, 5H), 3.71(s, 6H), 3.52(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.20(m, 1H).

[0256] 41. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(2-溴-4-三氟氧基苯基)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0257]

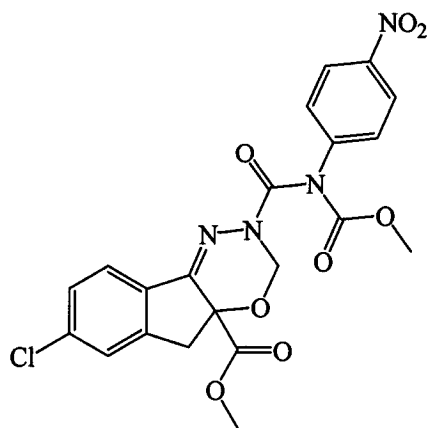


[0258] 熔点 :55-57°C

[0259] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.64-7.49(m, 2H), 7.43-7.29(m, 3H), 7.20(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.66(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.49(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.26(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H).

[0260] 42. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-硝基苯基)氨基]甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0261]

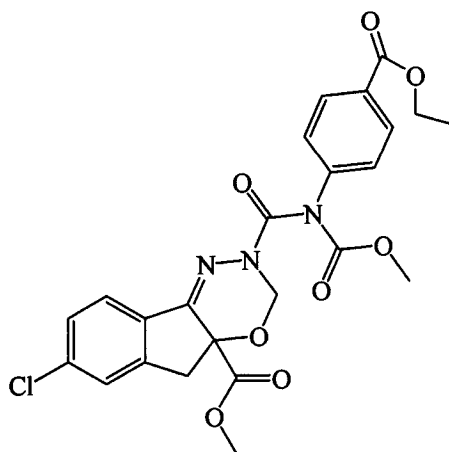


[0262] 熔点 :69-71°C

[0263] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.25(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.53-7.45(m, 3H), 7.38-7.31(m, 2H), 5.77(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 5.25(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.52(d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 3.28(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0264] 43. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-乙酰氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0265]

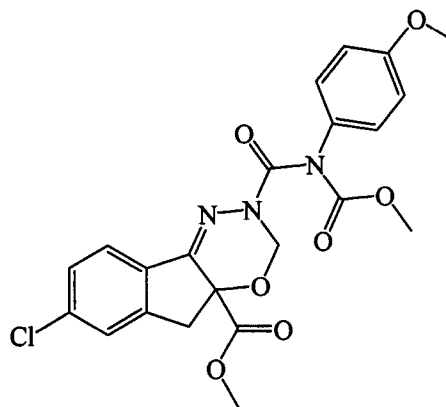


[0266] 熔点 :49-51°C

[0267] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.10-7.98(m, 2H), 7.46(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.24(m, 4H), 5.70(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.26(m, 2H), 3.79-3.60(m, 6H), 3.45(d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 3.21(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.27(m, 3H)。

[0268] 44. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0269]

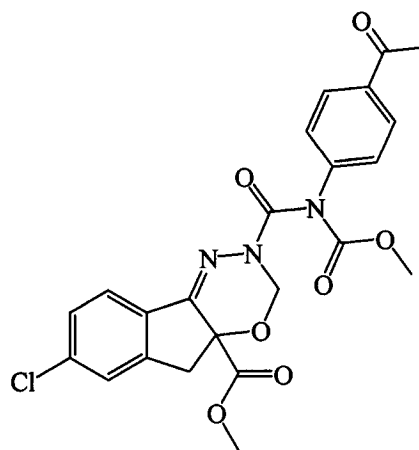


[0270] 熔点 :49-51℃

[0271] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.98(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.33(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 5.75(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.50(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.27(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H)。

[0272] 45. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-乙酰基苯基)氨基甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0273]

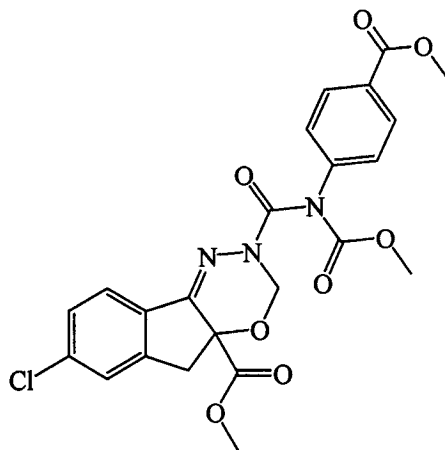


[0274] 熔点 :64-66℃

[0275] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.03(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.28(m, 4H), 5.73(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.58(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.25(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H)。

[0276] 46. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-甲酰氧基苯基)氨基甲酰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0277]

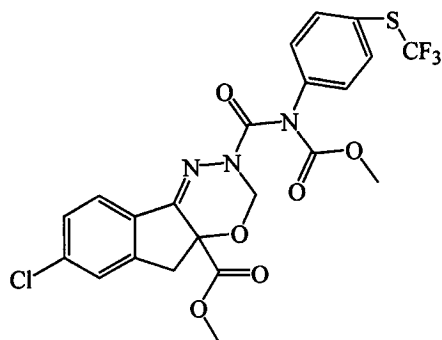


[0278] 熔点 :69-71℃

[0279] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :8.03(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.28(m, 4H), 5.73(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.58(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.25(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H)。

[0280] 47. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-三氟甲基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0281]

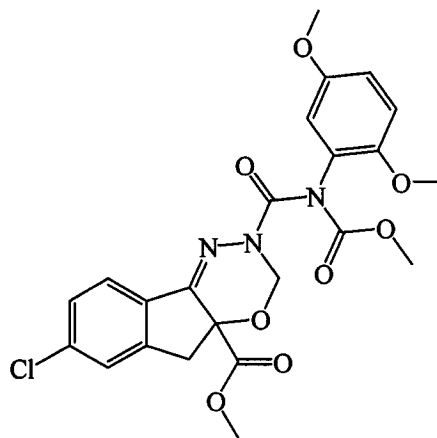


[0282] 熔点 :36-38℃

[0283] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.65(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.29(m, 4H), 5.74(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.49(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.26(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0284] 48. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(2,4-二甲氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0285]

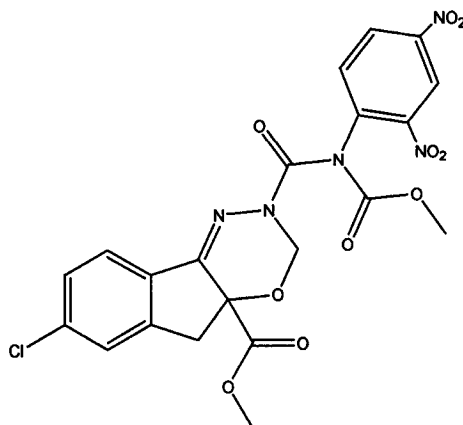


[0286] 熔点 :78-80℃

[0287] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.50(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 6.92-6.76(m, 3H), 5.68(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.71(s, 6H), 3.47(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.25(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)。

[0288] 49. (S)-(+)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(2,4-二硝基苯基)氨基羰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0289]

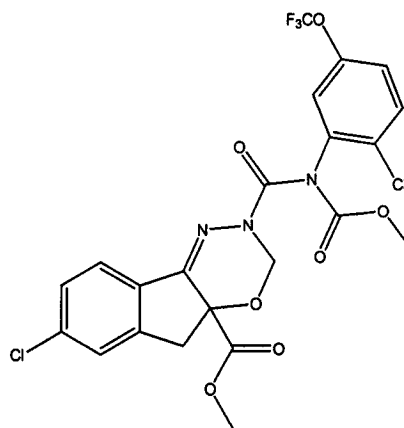


[0290] 熔点 :77-79℃

[0291] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :8.47(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J = 8.17\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.30(m, 3H), 5.66(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.25(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.49(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.26(d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H)。

[0292] 50. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(2-三氟甲氧基-5-氯-苯基)氨基羰基]茛并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a(3H)-羧酸甲酯

[0293]



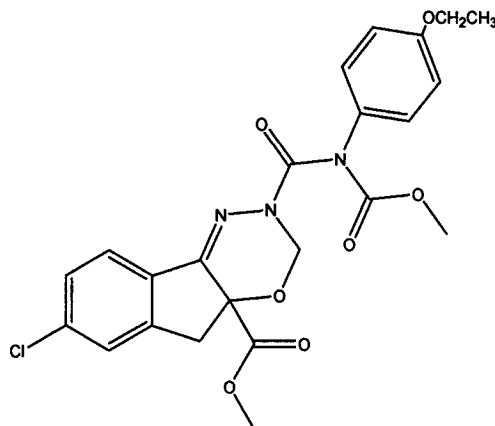
[0294] 熔点 :46-48℃

[0295] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.50 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.69 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.24 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.29 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H)。

[0296] 熔点 :47-49℃。

[0297] 51. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-乙氧基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯

[0298]

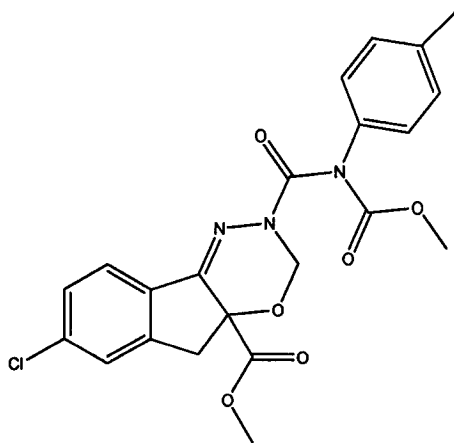


[0299] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ :7.56 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.69 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.19 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 3.26 (d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.37 (m, 3H)

[0300] 熔点 :137-139℃。

[0301] 52. (S)-7-氯-3,5-二氢-2-[甲氧基羰基(4-甲基苯基)氨基甲酰基]茚并[1,2-e][1,3,4-]噁二嗪-4a-羧酸甲酯的合成

[0302]



[0303] 熔点:151-153℃

[0304] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ :7.56(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32(s, 1H), 7.28-7.17(m, 4H), 5.71(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.50(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 3.27(d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H), 2.35(s, 3H)。

[0305] 杀虫剂室内生物活性测定

[0306] 1 材料与amp;方法

[0307] 1.1 试验药剂

[0308] SIOC-Y-(001-052) 原药;

[0309] 98%敌敌畏原油(张家港市新宇化工厂)、95%哒螨灵原药(安徽金泰农药化工有限公司)、95%丁硫克百威原药(浙江禾田化工有限公司)。86.5%茚虫威原药(浙江禾田化工有限公司)

[0310] 1.2 试验靶标

[0311] 稻褐飞虱(*Nilaparvata legum*)、粘虫(*Mythima separata*)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)、红蜘蛛(*Tetranychus cinnabarnus*)、苜蓿蚜(*Aphis medicagini*)。以上虫种为室内常年累代饲养或从田间采集室内饲养多代虫种。

[0312] 1.3 仪器设备

[0313] 电子分析天平、培养皿、移液枪、Potter 喷雾塔、毛笔等。

[0314] 1.4 药剂处理

[0315] 用分析天平(0.0001g)称取一定质量的原药,加含有0.1%吐温-80的溶剂(DMF),配制成1%制剂。称取一定质量的制剂,加蒸馏水(点滴法稀释用丙酮)稀释配制成测定所需浓度的药液。

[0316] 根据创制农药生物活性评价 SOP(杀虫剂卷),普筛浓度选择 500mg/L。

[0317] 1.5 试验方法

[0318] 1.5.1 水稻褐飞虱筛选——培养皿苗虫定量喷雾法

[0319] 将水稻苗用白石英沙固定于培养皿内,接用 CO_2 麻醉3龄中期若虫,置于POTTER喷雾塔下喷雾。喷雾后用透明塑料杯罩住,标记后放于观察室内。72h后检查结果。以敌敌畏和空白CK为对照。

[0320] 1.5.2 粘虫筛选——浸苗饲喂法

[0321] 将玉米叶在药液中充分浸润后自然阴干,放入培养皿中,接3龄中期幼虫,加盖标记后置于观察室内。72h后检查结果。以敌敌畏和空白CK为对照。

[0322] 1.5.3 小菜蛾筛选——浸渍法

[0323] 将甘蓝片剪下,打孔成圆片,然后浸于药液中 20s,放于 Φ9cm 塑料培养皿内 (5 片 / 皿),接小菜蛾 2 龄幼虫 15 头 / 皿,放一张滤纸,加盖。置于 26℃ 室内培养,72h 后检查结果。试验重复 4 次。以尖头镊子轻触虫体,无反应视为死虫。以敌敌畏和空白 CK 为对照。

[0324] 1.5.4 朱砂叶螨筛选——浸渍法

[0325] 将蚕豆叶片打成叶碟,背面朝上放在小块棉花上,置于塑料培养皿内,加少量水,接朱砂叶螨成螨。待成螨于叶片上稳定后,将叶片在药液中充分浸润 5s 后迅速用吸水纸吸去叶片表面水滴,重新置于棉花上,风干。72h 后检查结果。以哒螨灵和空白 CK 为对照。

[0326] 1.5.5 苜蓿蚜筛选——浸渍法

[0327] 将蚕豆叶片剪去两端,背面朝上放在小块棉花上,置于塑料培养皿内,加少量水,接苜蓿蚜成蚜以产若蚜。24h 后去除成蚜,继续培养 2d 后将叶片在药液中充分浸润 5s 后,重新置于棉花上,自然凉干。24h 后检查结果。以丁硫克百威和空白 CK 为对照。

[0328] 1.6 试验统计和进筛标准

[0329] 统计各个处理的死虫数和活虫数,计算死亡率 (Abbott's 公式)。

[0330] 2 结果与分析

[0331] 化合物 SIOC-Y-(001-052) 对水稻褐飞虱、粘虫 (小菜蛾)、红蜘蛛、苜蓿蚜等 4 个虫靶标的室内生物活性筛选结果表明:化合物 SIOC-Y-(001-040) 在普筛浓度 500mg/L 时,SIOC-Y-006、014、038、039、041、042、043、046、047、049 对粘虫显示出 100% 的杀虫活性,036 对粘虫显示出 80% 的杀虫活性。进一步筛选时,0047 对粘虫仍表现出较好的杀虫活性,在浓度 100mg/L 和 20mg/L 时杀虫活性仍为 100%。因此,建议 SIOC-Y-006、014、036、038、039、041、042、043、046、047、049 进行下一步筛选验证;其它化合物对水稻褐飞虱、粘虫、朱砂叶螨、苜蓿蚜等 4 个虫靶标均无明显活性。(筛选试验结果见附表 1)

[0332] 附表 1:化合物杀虫活性筛选结果 (死亡率, %)

[0333]

试验代号	浓度 (mg/L)	稻飞虱(%)	粘虫(%)	红蜘蛛(%)	蚜虫(%)
敌敌畏	200	100.0	100.0	-	-
哒螨灵	50	-	-	100.0	-
丁硫克百威	10	-	-	-	100.0
茚虫威	100		100.0		
CK		0	0	0	0
SIOC-Y-001	500	0	0	0	0
SIOC-Y-002	500	0	0	0	0

[0334]

SIOC-Y-003	500	0	0	0	0
SIOC-Y-004	500	0	0	0	0
SIOC-Y-005	500	0	60.0	0	0
SIOC-Y-006	500	0	100.0	0	0
	100		60.0	-	-
	20		0	-	-
SIOC-Y-008	500	0	0	0	0
SIOC-Y-009	500	0	0	0	0
SIOC-Y-010	500	0	0	0	0
SIOC-Y-011	500	0	0	0	0
SIOC-Y-012	500	0	0	0	0
SIOC-Y-013	500	0	0	0	77.8
SIOC-Y-014	500	0	100.0	0	0
SIOC-Y-015	500	0	0	0	0
SIOC-Y-016	500	0	0	0	0
SIOC-Y-017	500	0	0	0	0
SIOC-Y-018	500	0	0	0	0
SIOC-Y-019	500	0	0	0	0
SIOC-Y-020	500	0	0	0	0
SIOC-Y-021	500	0	0	0	0
SIOC-Y-022	500	0	0	0	0
SIOC-Y-023	500	0	0	0	0
SIOC-Y-024	500	0	0	0	0
SIOC-Y-025	500	0	0	0	0
SIOC-Y-026	500	0	0	0	0
SIOC-Y-027	500	0	0	0	0
SIOC-Y-028	500	0	0	0	0
SIOC-Y-029	500	0	0	0	0
SIOC-Y-030	500	0	0	0	0
SIOC-Y-031	500	0	0	0	0
SIOC-Y-032	500	0	0	0	0
SIOC-Y-033	500	0	0	0	0
SIOC-Y-034	500	0	0	0	0
SIOC-Y-035	500	0	0	0	0
SIOC-Y-036	500	0	80.0	0	0
SIOC-Y-037	500	-	0	-	-
SIOC-Y-038	500	-	100.0	-	-
SIOC-Y-039	500	-	80.0	-	-
SIOC-Y-040	500	-	0	-	-
SIOC-Y-041	500		100.0		
SIOC-Y-042	500		100.0		
SIOC-Y-043	500		100.0		
SIOC-Y-044	500		0.0		
SIOC-Y-045	500		0.0		

[0335]

SIOC-Y-046	500		100.0		
SIOC-Y-047	500		100.0		
	100		100.0		
	20		100.0		
SIOC-Y-048	500		0.0		
SIOC-Y-049	500		100.0		
SIOC-Y-050	500		0.0		
SIOC-Y-051	500		100.0		
SIOC-Y-052	500		0.0		