有机化学

Youji Huaxue

Chinese Journal of Organic Chemistry

第33卷 第11期 Vol. 33 No. 11 2013

ISSN 0253-2786

11>

9 770253 278136

中国化学会主办
中国科学院上海有机化学研究所

Born to find out

Anton Paar

安东帕 (中国) 有限公司

电话: 021-6485 5000

传真: 021-6485 5668

Email: Info.cn@anton-paar.com

www.anton-paar.com.cn

安东帕创新分析测试解决方案

创新赢得喝彩

分析成就未来

单模微波反应器
Monowave 300+ MAS 24

- 最高微波反应条件: 300°C@30bar
- 特殊的碳化硅反应管可用于微波机理研究
- 实际反应温度和红外温度可同时监控
- 叠加式自动进样 - 节省实验室空间

新药研发、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的方法开发 (mg to g)

高性能多模微波反应系统
Multiwave PRO

- 可靠的温度和压力传感器 - 最佳反应控制
- 最高微波反应条件 (300°C和 80bar) - 拓展了微波合成的应用范围
- 专业的充气装置 - 轻松实现惰性气体保护
- 模块化扩展功能 - 同一主机适用所有类型转子

新药研发、生物医学科学、纳米材料研究、法医鉴定学等合成的放大反应 (g to ≤ 100g)

公斤级微波反应器
Masterwave BTR

- 最高微波反应条件: 250°C@30bar
- 无可比拟的生产力: 公斤级产量
- 磁力驱动桨式搅拌装置可自动调整搅拌速度
- 独特冷却安全系统保证公斤级反应安全

新药研发、有机杂环合成、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的公斤级放大 (50-300 g)

作为全球高品质测量和分析仪器的领导厂商, 安东帕公司的微波消解与合成设备、旋光仪、折光仪、密度计、粘度测量仪、流变仪、固体表面 Zeta 电位分析仪、SAXSess 小角 X 光散射仪、闪点测量仪等产品已广泛应用于制药、药检、石油、化工、商检、质检、啤酒饮料等诸多领域和研究机构, 并且已作为许多国家行业标准及计量校正仪器。

1,2,3-噻二唑联 1,3,4-噻二唑衍生物的合成及生物活性研究

王守信^{a,b} 左翔^b 范志金^{*,b} 张正财^b 张聚方^b 熊丽霞^b
付一峰^b 房震^b 吴青君^c 张友军^c

(^a 济宁医学院基础学院 济宁 272067)

(^b 南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

(^c 中国农业科学院蔬菜花卉研究所 北京 100081)

摘要 为寻找高活性的农药先导化合物, 根据活性亚结构拼接原理, 将 1,2,3-噻二唑环和 1,3,4-噻二唑环引入到同一分子中, 设计并合成了 32 个未见文献报道的 1,2,3-噻二唑联 1,3,4-噻二唑衍生物, 其结构均经 ¹H NMR, IR 和 HRMS 确证, 同时对目标化合物进行了杀菌和杀虫活性的测试. 初步生测结果表明, 设计合成的部分化合物在测试浓度下具有较好的杀菌活性和优良的杀虫活性. 其中, 化合物 **5-3**, **5-20** 和 **5-31** 与相同条件下对照药剂氟啶脲对小菜蛾的活性相当; 化合物 **5-6**, **5-7**, **5-10**, **5-14** 和 **5-17** 在浓度为 5 μg/mL 时均具有 100% 的杀蚊幼虫活性.

关键词 1,2,3-噻二唑; 1,3,4-噻二唑; 合成; 杀菌活性; 杀虫活性

Synthesis and Biological Activities of 1,2,3-Thiadiazole Derivatives Containing 1,3,4-Thiadiazole Moiety

Wang, Shouxin^{a,b} Zuo, Xiang^b Fan, Zhijin^{*,b} Zhang, Zhengcai^b Zhang, Jufang^b
Xiong, Lixia^b Fu, Yifeng^b Fang, Zhen^b Wu, Qingjun^c Zhang, Youjun^c

(^a School of Basic Sciences, Jining Medical University, Jining 272067)

(^b State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

(^c Institute of Vegetables and Flowers, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081)

Abstract To find novel pesticide lead compounds with highly active bioactivity, 32 novel 1,2,3-thiadiazole derivatives containing 1,3,4-thiadiazole ring were designed and synthesized according to the principle of combination of bioactive substructures. All structures were confirmed by ¹H NMR, IR and HRMS. The fungicidal and insecticidal activities of these compounds were also evaluated. The bioassay results showed that some target compounds had good fungicidal activity and excellent insecticidal activities. Among them, compounds **5-3**, **5-20** and **5-31** showed similar insecticidal activity against *Plutella xylostella* L. as compared with positive control chlorfluazuron at the same condition, compounds **5-6**, **5-7**, **5-10**, **5-14** and **5-17** presented 100% insecticidal activity against *Culex pipiens pallens* at the concentration of 5 μg/mL.

Keywords 1,2,3-thiadiazole; 1,3,4-thiadiazole; synthesis; fungicidal activity; insecticidal activity

杂环化合物已成为新农药研发的主流研究领域^[1,2], 在新开发的农药品种中, 含 N 杂环如: 吡啶、吡唑、噻唑和含 S 杂环噻唑及稠杂环等占专利半数以上. 但是对分子中同时含 N 和 S 的化合物研究相对较少, 这类化合物主要包括噻唑、异噻唑和噻二唑等. 其中, 1,3,4-噻二

唑和 1,2,3-噻二唑因具有独特的结构而备受人们的关注, 其衍生物均具有广泛的生物活性^[3,4]. 1,3,4-噻二唑由于含有“氮-碳-硫”结构, 能够作为活性中心螯合生物体内的某些金属离子, 有较好的组织细胞通透性, 能够更好地发挥药效^[5]. 大量文献报道, 1,3,4-噻二唑衍生物具

* E-mail: fanzj@nankai.edu.cn

Received June 3, 2013; revised July 11, 2013; published online July 19, 2013.

Project supported by the Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 10JCZDJC17500), the National Key Project for Basic Research (No. 2010CB126105), the National Key Technology Research and Development Program (No. 2011BAE06B02), the Foundation of Achievements Transformation and Application of Tianjin Agricultural Science and Technology (No. 201002250), and the Tianjin Key Technology Research and Development Program (No. 11ZCGYNC00100).

天津市自然科学基金(No. 10JCZDJC17500)、国家 973 项目(No. 2010CB126105)、国家“十二五”科技支撑计划(No. 2011BAE06B02)、天津市农业科技成果转化与推广(No. 201002250)、天津市科技支撑计划(No. 11ZCGYNC00100)资助项目.

有抗菌^[6,7]、杀虫^[8]、抗病毒^[9]、调节植物生长^[10]、除草^[11]、抗癌^[12,13]等生物活性。目前,已成功开发的1,3,4-噻二唑类农药中有除草剂噻枯唑(Bismethiazol)及杀菌剂噻菌铜(thiodiazole-copper)等。1,2,3-噻二唑是噻二唑中唯一能通过释放 N₂ 而降解的异构体,且该反应不可逆,因此,该类化合物具有很好的环境相容性^[14]。对于该类化合物活性的报道也日渐增多,如许多1,2,3-噻二唑衍生物具有杀菌^[15]、杀虫^[16]、除草^[17]、抗癌^[18]、抗病毒^[19]等活性。在农用化学品研究领域,尤其是含有1,2,3-噻二唑环的植物激活剂噻酰菌胺(Tiadinil)和活化酯(Acibenzolar-S-methyl)的成功商品化,使得人们对系统获得抗性(Systemic acquired resistanc, SAR)的研究日益增多^[20,21]。其他已商品化的1,2,3-噻二唑衍生物还包括 Bayer 公司开发的植物脱叶剂噻苯隆(Thidiazuron)^[17]。关于含上述任一杂环的化合物的合成及生物活性研究已有大量文献报道,但同时含有1,2,3-噻二唑环和1,3,4-噻二唑环的化合物却鲜有报道。

本课题组一直从事1,2,3-噻二唑衍生物的合成与生物活性研究,前期设计合成的部分化合物具有较好的杀菌活性^[22]、杀虫活性^[23]和系统获得抗性^[19]。创制植物激

活剂甲噻诱胺正在产业化进程中。为寻求高活性农药先导化合物,本文在前期工作基础上^[24~26],根据亚活性拼接原理,将1,2,3-噻二唑和1,3,4-噻二唑活性基团引入同一分子中,期望实现多种活性的叠加。以4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸乙酯为原料,经3步反应制得了中间体2-氨基-5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑。考虑到酰胺作为活性基团存在于许多生物活性物质中,本文又将该中间体与不同的取代甲酰氯反应,合成了一系列含1,3,4-噻二唑环的1,2,3-噻二唑衍生物。其结构均经¹H NMR, IR 和 HRMS 确证,同时对化合物进行了初步杀菌活性和杀虫活性的测试。其合成路线见 Scheme 1, 具体化合物见表1。

1 结果与讨论

1.1 合成讨论

在制备中间体4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼(**2**)的过程中,由于会瞬间析出大量产物,磁力搅拌很难搅动,造成反应不充分,故需用机械搅拌。在制备中间体4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氨基硫脲(**3**)时,我们发现油浴温

Scheme 1

表1 化合物5-1~5-32一览表

Table 1 Products of 5-1~5-32

Compd.	R	Compd.	R
5-1	Cyclobutyl	5-17	3-Fluorophenyl
5-2	Cyclohexyl	5-18	4-Fluorophenyl
5-3	Phenyl	5-19	4-Fluorophenylmethyl
5-4	2-Methylphenyl	5-20	3,5-Difluorophenyl
5-5	3-Methylphenyl	5-21	2-Trifluoromethylphenyl
5-6	4-Ethylphenyl	5-22	3-Trifluoromethylphenyl
5-7	3,5-Dimethylphenyl	5-23	4-Trifluoromethylphenyl
5-8	2-Methoxyphenyl	5-24	3-Nitrophenyl
5-9	3-Methoxyphenyl	5-25	4-Nitrophenyl
5-10	4-Methoxyphenyl	5-26	4-Methyl-1,2,3-thiadiazole-5-yl
5-11	3-Chlorophenyl	5-27	5-Methyl-1,2,3-thiadiazole-5-yl
5-12	4-Chlorophenyl	5-28	3-(2-Chlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl
5-13	4-Chlorophenylmethyl	5-29	5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl
5-14	3,5-Dichlorophenyl	5-30	(5-Ethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)
5-15	2,4-Dichlorophenyl	5-31	2,2-Dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropyl
5-16	2-Fluorophenyl	5-32	3-(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropyl

度应控制在 90~100 °C 之间效果好, 如温度过高, 会有黄色副产物生成, 造成收率降低; 而温度过低, 反应时间会增加, 且最终收率也有所降低。另外, 酰氯不宜久放, 在合成最终目标产物时均采取现用现制备。

1.2 目标化合物的波谱分析

在目标化合物的红外光谱中, 3300 cm^{-1} 左右为酰胺上 N—H 键的伸缩振动吸收峰; 3100~2900 cm^{-1} 之间为甲基和芳环上 C—H 键的伸缩振动吸收峰, 1700 cm^{-1} 左右为酰胺中 C=O 键的伸缩振动吸收峰, 1610~1430 cm^{-1} 之间为 C=C 和 C=N 键的伸缩振动吸收峰, 1300 cm^{-1} 左右则是 C—N 键的伸缩振动吸收峰。

从 ^1H NMR 数据可见: 4-位甲基由于噻二唑环的共轭效应及磁各向异性作用, 化学位移(δ)明显向低场移

动, 出现在 δ 2.70~3.00 之间; 在 δ 7.00~9.00 范围内的吸收峰为芳环氢的核磁信息; 酰胺中 NH 的化学位移出现在 δ 12.70~14.00 之间。

1.3 生物活性

1.3.1 杀菌活性

初步测试结果表明, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 时, 绝大多数目标化合物对测定的病原真菌的生长均有不同程度的杀菌作用(表 2), 与对照药醚菌酯(Azoxystrobin)相比, 部分化合物显示了较好的杀菌活性: 化合物 **5-15**, **5-18**, **5-24**, **5-25**, **5-26**, **5-30** 和 **5-31** 对油菜菌核病菌的杀菌活性分别为 77.8%, 76.9%, 73.3%, 97.2%, 100%, 92.9% 和 65.4%; 化合物 **5-28** 对番茄早疫病病菌的杀菌活性为 61.9%; 化合

表 2 化合物 **5-1**~**5-32** 的杀菌活性(抑制率/%)^a
Table 2 Fungicidal activity of compounds **5-1**~**5-32** (inhibition rate/%)

Compd.	AS	BC	CA	GZ	PI	PP	PS	RC	SS
5-1	16.7	28.0	18.2	26.8	16.7	40.6	31.6	50.0	16.7
5-2	33.3	32.4	22.2	29.2	12.5	33.3	34.2	51.0	24.0
5-3	22.2	28.0	27.3	26.8	16.7	46.9	23.7	41.7	58.3
5-4	33.3	18.2	0	0	14.3	64.1	21.1	54.8	18.2
5-5	14.3	0	0	0	23.8	38.5	21.1	22.6	18.2
5-6	22.2	28.1	42.9	29.4	9.1	25.8	69.6	3.9	22.2
5-7	23.8	4.6	0	0	33.3	33.3	42.3	22.6	45.5
5-8	23.8	0	0	0	9.5	46.2	14.1	29.0	27.3
5-9	14.3	0	0	14.3	14.3	53.9	29.6	32.3	18.2
5-10	23.8	4.6	0	0	23.8	46.2	42.3	41.9	0
5-11	9.5	22.2	26.3	25.0	3.7	36.6	7.0	46.9	17.1
5-12	9.5	0	57.1	23.5	0	8.6	27.9	27.8	11.5
5-13	14.3	14.8	15.8	17.9	3.7	24.4	0	40.8	36.6
5-14	14.3	13.6	0	0	0	64.1	21.1	41.9	27.3
5-15	10.0	57.7	12.5	24.4	19.2	35.7	52.6	25.0	77.8
5-16	9.5	0	35.7	29.4	11.5	11.4	8.2	41.7	26.9
5-17	4.8	14.8	0	0	0	24.4	0	30.6	4.9
5-18	9.5	31.6	7.1	52.9	0	14.3	0	13.9	76.9
5-19	0	22.2	15.8	0	3.7	24.4	0	30.6	12.2
5-20	0	3.7	26.3	25.0	3.7	24.4	0	36.7	12.2
5-21	33.3	4.6	0	0	14.3	46.2	21.1	32.3	27.3
5-22	33.3	0	0	23.8	23.8	46.2	21.1	48.4	45.5
5-23	27.8	21.9	42.9	29.4	18.2	25.8	64.3	30.8	5.6
5-24	11.8	38.5	0	13.6	15.4	14.3	0	18.8	73.3
5-25	10.0	46.2	18.8	34.2	19.2	25.0	52.6	42.9	97.2
5-26	22.2	32.0	36.4	41.5	37.5	37.5	52.6	72.2	100
5-27	23.8	4.6	0	0	14.3	46.2	21.1	32.3	18.2
5-28	61.9	50.0	42.9	33.3	14.3	33.3	42.3	64.5	54.6
5-29	23.8	63.6	0	23.8	14.3	64.1	29.6	48.4	54.6
5-30	28.6	59.3	25.0	35.1	14.3	42.9	10.5	96.2	92.9
5-31	28.6	0	78.6	44.1	0	28.6	0	41.7	65.4
5-32	4.8	18.5	15.8	35.7	37.0	31.7	7.0	57.1	56.1
Azoxystrobin	63.1	21.2	80.0	40.0	88.9	85.0	69.7	100	100

^a AS: 番茄早疫病病菌(*Alternaria solani*); BC: 黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*); CA: 花生褐斑病菌(*Cercospora arachidicola*); GZ: 小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*); PI: 马铃薯晚疫病病菌(*Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary); PP: 苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*); PS: 水稻纹枯病菌(*Pellicularia sasakii*); RC: 禾谷丝核菌(*Rhizoctonia cerealis*); SS: 油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*).

物 **5-31** 对花生褐斑病菌的杀菌活性为 78.6%; 化合物 **5-4**, **5-14** 和 **5-29** 对苹果轮纹病菌的杀菌活性分别为 64.1%, 64.1%和 64.1%; 化合物 **5-29** 对黄瓜灰霉病菌的杀菌活性为 63.6%; 化合物 **5-26**, **5-28** 和 **5-30** 对禾谷丝核菌的杀菌活性分别为 72.2%, 64.5%和 96.1%; 化合物 **5-6** 和 **5-23** 对水稻纹枯病菌的杀菌活性分别为 69.6%和 64.3%。通过目标化合物的结构对比不难发现: 当 R 为杂环取代基如 1,2,3-噻二唑、异噻唑、吡唑时, 目标化合物的杀菌活性要优于 R 为取代苯基和环烷基时; 当 R 为取代苯基时, 苯环上取代基的改变对目标化合物活性影响不大。

1.3.2 杀虫活性

目标化合物 **5-1**~**5-32** 杀小菜蛾和蚊幼虫的活性见表 3。初步测定结果显示, 所有目标化合物均有不同程度的杀小菜蛾和杀蚊幼虫活性, 个别化合物活性较为突出。化合物 **5-20** 和 **5-31** 在 400 $\mu\text{g/mL}$ 时对小菜蛾的活性分别为 97.4%和 100%, 在 200 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **5-3** 对小菜蛾的活性为 76.9%, 均与相同条件下对照药剂氟啶脲的活性相当。在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **5-6**, **5-7**, **5-10**, **5-14** 和 **5-17** 均有 100%的杀蚊幼虫活性, 但当浓度降到 2 $\mu\text{g/mL}$ 时, 这些化合物的活性明显下降。初步构效关系分析发现: 对于小菜蛾的活性而言, 当取代基 R 为苯基和 3,5-二氟苯基时能显著提高目标化合物的杀小菜蛾活性, 而当苯环上连有其他取代基时对活性影响不大; 对于杀蚊幼虫活性, 总体上看, 苯环上连有强给电子基甲氧基的活性要优于强吸电子基硝基和三氟甲基, 苯环上连有氯原子时的活性强于氟原子。这对进一步的设计工作具有一定的指导意义。

2 结论

本文以 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸乙酯为原料, 经 4 步反应, 设计合成了 32 个未见文献报道的 1,2,3-噻二唑联 1,3,4-噻二唑衍生物。通过 ^1H NMR, IR 和 HRMS 对目标化合物进行了结构表征。生物活性测定结果显示: 部分化合物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 时具有较好的杀菌活性, 化合物 **5-26**, **5-27** 和 **5-30** 对油菜菌核病菌, 化合物 **5-6** 和 **5-23** 对水稻纹枯病菌, 化合物 **5-30** 对禾谷丝核菌, 化合物 **5-31** 对花生褐斑病菌, 化合物 **5-28** 对番茄早疫病病菌的杀菌活性, 均与对照药剂醚菌酯相当; 个别化合物具有优良的杀虫活性, 化合物 **5-3**, **5-20** 和 **5-31** 与相同条件下对照药剂氟啶脲的杀小菜蛾活性相当; 在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **5-6**, **5-7**, **5-10**, **5-14** 和 **5-17** 均具有 100%的杀蚊幼虫活性。研究表明, 本文的分子设计合理, 个别化合物可作为先导结构进一步优化研究。

表 3 化合物 **5-1**~**5-32** 的杀虫活性

Table 3 Insecticidal activities of compounds 5-1 ~ 5-32				
Compd.	<i>Plutella xylostella</i> L.		<i>Culex pipiens pallens</i>	
	Larval		Larval	
	Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Activity/ %	Concentration/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Activity/ %
5-1	200	2.5	5	70
5-2	200	46.2	5	40
5-3	200	76.9	5	40
5-4	400	15.0	5	30
5-5	400	5.3	5	60
5-6	400	18.4	5	100
			2	0
5-7	400	21.5	5	100
			2	40
5-8	400	7.9	5	60
5-9	400	28.2	5	60
			5	100
5-10	400	11.9	2	0
5-11	400	11.1	5	60
5-12	400	20.0	5	60
5-13	400	21.1	5	80
			5	100
5-14	400	10.3	2	50
5-15	400	18.9	5	30
5-16	400	13.9	5	40
			5	100
5-17	400	18.0	2	0
5-18	400	13.9	5	30
5-19	400	25.0	5	60
5-20	400	97.4	5	20
5-21	400	2.4	5	20
5-22	400	24.3	5	50
5-23	400	18.9	5	20
5-24	400	17.5	5	30
5-25	400	5.0	5	10
5-26	200	15.4	5	50
5-27	400	7.5	5	40
5-28	400	20.0	5	30
5-29	400	25.0	5	30
5-30	400	26.3	5	30
5-31	400	100	5	60
5-32	400	23.1	5	50
	400	100	5	100
Chlorfluazuron	200	72.4	2	100

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(河南巩义英峪予华仪器有限公司), 温度计未经校正; Bruker Avance-400 Hz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司), DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; Bruker Vector 22 型红外光谱仪(德国 Bruker 公司), KBr 压片法; Yanaco CHNCORDER MT-3 型元素分析仪; Varian 7.0T FTICR-MS 型高分辨质谱(美

国 Varian 公司). 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸乙酯(**1**)参考文献[19]制备; 取代羧酸均购自阿法埃莎(天津)化学有限公司或百灵威化学技术有限公司; 其它试剂均为国产分析纯.

3.2 中间体的合成

4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼(**2**)参考文献[27]的方法制备, m.p. 116~119 °C(文献值^[27] 115~118 °C).

4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氨基硫脲(**3**)的制备: 在 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼(5 g, 31.6 mmol)、浓盐酸(6.8 g)、水(30 mL)和干燥的硫氰酸钾(4.6 g, 47.5 mmol), 电磁搅拌下油浴加热 90~100 °C. 约 1 h 后有大量白色固体析出, 继续加热反应 3 h, 停止反应, 冷却后抽滤, 并分别用稀碳酸氢钠溶液和水洗涤. 烘干后用乙醇/水重结晶得白色晶体, 收率 84%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.45 (s, 1H, CONH), 9.03 (s, 1H, CSNH), 7.68 (s, 2H, NH₂), 2.93 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3380, 3292, 3154, 2954, 1669, 1445, 1243 cm⁻¹. Anal. calcd for C₅H₇N₃OS₂: C 27.64, H 3.25, N 32.33; found C 27.41, H 3.50, N 32.09.

2-氨基-5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑(**4**)的制备: 在 100 mL 圆底烧瓶中加入 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氨基硫脲(3.6 g, 16.6 mmol)、浓硫酸(10 mL), 室温下搅拌 6 h. 然后将反应液倾入 80 mL 冰水中, 用 25% 的氨水调节 pH 值至 9~10, 析出大量黄色固体, 静置后抽滤, 并分别用水和乙醇洗涤. 烘干后用乙醇/DMF 重结晶得黄色固体, 收率 90%. m.p. 246~248 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.87 (s, 2H, NH₂), 2.85 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3280, 3159, 2956, 1508, 1451, 1290, 738 cm⁻¹. Anal. calcd for C₅H₅N₅S₂: C 30.14, H 2.53, N 35.15; found C 30.39, H 2.84, N 34.91.

取代甲酰肼的制备: 在 50 mL 圆底烧瓶中加入取代羧酸(5 mmol)、氯化亚砷(6 mL)、DMF 两滴, 电磁搅拌下加热回流 6~8 h; 停止反应后, 减压蒸馏除去剩余的氯化亚砷得黄色油状液体或固体, 直接用于下一步反应.

3.3 目标化合物 5-1~5-32 的合成

以 **5-1** 的合成为例: 在 100 mL 圆底烧瓶中加入 2-氨基-5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑(0.21 g, 1.1 mmol)、二氯甲烷(15 mL)和三乙胺(0.22 g, 2.2 mmol), 将环丁基甲酰肼(0.18 g, 1.5 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 室温搅拌下缓慢滴至反应液中, 滴毕, 继续室温反应 5 h, TLC 监测原料反应完后, 抽滤得深棕色固体, 母液浓缩后抽滤, 合并固体, 分别用稀盐酸、水和乙醇洗涤, 烘干后用乙醇/DMF 重结晶得棕色固体, 收率 73%. 用同

样的方法制得其余 31 个目标化合物.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-环丁基甲酰胺(**5-1**): 棕色晶体, 收率 73%. m.p. 218~219 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.89 (s, 1H, NH), 3.43~3.47 (m, 1H, cyclobutyl-H), 2.95 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.84~2.29 (m, 6H, cyclobutyl-H); IR (KBr) ν : 3149, 2995, 2947, 1693, 1532, 1379, 1289, 1160, 1123, 1029, 826 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₀H₁₁N₅OS₂ (M⁻-H) 280.0332, found 280.0334.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-环己基甲酰胺(**5-2**): 浅黄色晶体, 收率 65%. m.p. 246~247 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.93 (s, 1H, NH), 2.94 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.55~2.63 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.19~1.88 (m, 10H, cyclohexyl-H); IR (KBr) ν : 3134, 2931, 2852, 1696, 1543, 1438, 1381, 1290, 1171, 1114, 1020, 954, 859 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₂H₁₅N₅OS₂ (M⁻-H) 308.0645, found 308.0647.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯甲酰胺(**5-3**): 白色晶体, 收率 87%. m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.31 (s, 1H, NH), 8.17 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, Ph-H), 7.71 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, Ph-H), 7.60 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, Ph-H), 2.99 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3161, 3003, 2928, 1659, 1579, 1515, 1295, 1242, 1020, 890 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₂H₉N₅OS₂ (M⁻-H) 302.0176, found 302.0171.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-甲基苯甲酰胺(**5-4**): 白色晶体, 收率 90%. m.p. 201~203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.79 (s, 1H, NH), 7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, Ph-H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, Ph-H), 7.26 (t, *J*=8.4 Hz, 2H, Ph-H), 2.96 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.43 (s, 3H, Ph-CH₃); IR (KBr) ν : 3064, 2964, 2925, 1731, 1630, 1529, 1319, 1223, 1039, 886 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₃H₁₁N₅OS₂ (M⁻-H) 316.0332, found 316.0338.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-甲基苯甲酰胺(**5-5**): 白色晶体, 收率 84%. m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.44 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, Ph-H), 7.94 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, Ph-H), 7.45~7.52 (m, 2H, Ph-H), 2.97 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.41 (s, 3H, Ph-CH₃); IR (KBr) ν : 3165, 3020, 2918, 1674, 1515, 1377, 1303, 1210, 1176, 1021, 824 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₃H₁₁N₅OS₂ (M⁻-H) 316.0332, found 316.0336.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-乙基苯甲酰胺(**5-6**): 黄色晶体, 收率 67%. m.p. >

250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.45 (s, 1H, NH), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph-H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph-H), 2.97 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3206, 2968, 2936, 1668, 1608, 1503, 1295, 1245, 1072, 1021, 889 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₄H₁₃N₅OS₂ (M⁺ - H) 330.0489, found 330.0483.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,5-二甲氧基苯甲酰胺(**5-7**): 白色晶体, 收率 83%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.39 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 2H, Ph-H), 7.34 (s, 1H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.37 (s, 6H, 2Ph-CH₃); IR (KBr) ν : 3157, 3004, 2920, 1669, 1606, 1520, 1311, 1208, 1023, 869 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₄H₁₃N₅OS₂ (M⁺ - H) 330.0489, found 330.0486.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-甲氧基苯甲酰胺(**5-8**): 白色晶体, 收率 72%. m.p. 232~233 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (s, 1H, NH), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.61 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ph-H), 7.12 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph-H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3105, 2986, 2946, 1659, 1596, 1512, 1287, 1162, 1017, 895 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₁₁N₅O₂S₂ (M⁺ - H) 332.0281, found 332.0280.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-甲氧基苯甲酰胺(**5-9**): 浅黄色晶体, 收率 70%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.52 (s, 1H, NH), 7.74 (s, 2H, Ph-H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.25 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3174, 3089, 3024, 2939, 1665, 1585, 1522, 1287, 1208, 1039, 824 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₁₁N₅OS₂ (M⁺ - H) 332.0281, found 332.0285.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-甲氧基苯甲酰胺(**5-10**): 浅黄色晶体, 收率 64%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.33 (s, 1H, NH), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ph-H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ph-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.97 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3153, 3004, 2932, 1663, 1606, 1576, 1505, 1313, 1296, 1260, 1179, 1017, 891 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₁₁N₅OS₂ (M⁺ - H) 332.0281, found 332.0278.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氯苯甲酰胺(**5-11**): 白色晶体, 收率 90%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.60 (s, 1H,

NH), 8.18 (s, 1H, Ph-H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph-H), 7.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3072, 2926, 1749, 1623, 1512, 1333, 1228, 1070, 901 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈ClN₅O₂S₂ (M⁺ - H) 335.9786, found 335.9785.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-氯苯甲酰胺(**5-12**): 白色晶体, 收率 78%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.64 (s, 1H, NH), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ph-H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3126, 2921, 1673, 1592, 1522, 1307, 1256, 1096, 893 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈ClN₅O₂S₂ (M⁺ - H) 335.9786, found 335.9778.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(4-氯苯基)乙酰胺(**5-13**): 白色晶体, 收率 62%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.29 (s, 1H, NH), 7.39 (q, $J=8.2$ Hz, 4H, Ph-H), 3.91 (s, 2H, CH₂), 2.91 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3153, 2912, 1703, 1552, 1494, 1350, 1162, 1091, 1023, 823 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₁₀ClN₅O₂S₂ (M⁺ - H) 349.9943, found 349.9950.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,5-二氯苯甲酰胺(**5-14**): 黄色晶体, 收率 80%. m.p. >250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.71 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, Ph-H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.63 (q, $J=8.4$ Hz, 1H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3154, 3014, 2923, 1669, 1543, 1314, 1249, 1101, 1026, 844 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₇Cl₂N₅O₂S₂ (M⁺ - H) 369.9396, found 369.9393.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,4-二氯苯甲酰胺(**5-15**): 浅黄色晶体, 收率 77%. m.p. 216~217 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.74 (s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, Ph-H), 7.01 (s, 1H, Ph-H), 7.41~7.46 (m, 2H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3124, 2923, 1687, 1585, 1529, 1301, 1091, 1019, 896, 818 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₇Cl₂N₅O₂S₂ (M⁺ - H) 369.9396, found 369.9390.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-氟苯甲酰胺(**5-16**): 白色晶体, 收率 83%. m.p. 200~202 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.64 (s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, Ph-H), 7.01 (s, 1H, Ph-H), 7.41~7.46 (m, 2H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3076, 2929, 1748, 1631, 1512, 1329, 1236, 1156, 1068, 892 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈FN₅O₂S₂ (M⁺ - H)

320.0082, found 320.0078.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯甲酰胺(**5-17**): 白色晶体, 收率 94%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.61 (s, 1H, NH), 7.95~8.00 (m, 2H, Ph-H), 7.65 (q, $J=7.8$ Hz, 1H, Ph-H), 7.56 (s, $J=8.2$ Hz, 1H, Ph-H), 2.96 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3068, 2933, 1750, 1624, 1516, 1335, 1256, 1144, 1043, 866 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈FN₅OS₂ (M⁺ - H) 320.0082, found 320.0089.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-氟苯甲酰胺(**5-18**): 白色晶体, 收率 83%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.57 (s, 1H, NH), 8.24 (q, $J=8.4$ Hz, 2H, Ph-H), 7.45 (t, $J=8.6$ Hz, 2H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3111, 2912, 2772, 1673, 1600, 1507, 1308, 1241, 1161, 1019, 846 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈FN₅OS₂ (M⁺ - H) 320.0082, found 320.0088.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1-(4-氟苯基)乙酰胺(**5-19**): 白色晶体, 收率 64%. m.p. 245~246 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.26 (s, 1H, NH), 7.38 (q, $J=8.2$ Hz, 2H, Ph-H), 7.17 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph-H), 2.92 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3146, 3015, 1701, 1550, 1510, 1350, 1300, 1215, 1157, 1023, 838 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₁₀FN₅OS₂ (M⁺ - H) 334.0238, found 334.0238.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3,5-二氟苯甲酰胺(**5-20**): 白色晶体, 收率 78%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.77 (s, 1H, NH), 7.92 (s, 2H, Ph-H), 7.70 (s, 1H, Ph-H), 3.01 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3127, 3068, 2993, 1686, 1598, 1525, 1328, 1206, 1134, 996, 827 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₇F₂N₅OS₂ (M⁺ - H) 337.9987, found 337.9985.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-三氟甲基苯甲酰胺(**5-21**): 浅黄色晶体, 收率 86%. m.p. 189~190 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.78 (s, 1H, NH), 7.71~7.94 (m, 4H, Ph-H), 2.99 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3122, 3048, 2926, 1746, 1638, 1515, 1317, 1234, 1174, 1034, 890 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₈F₃N₅OS₂ (M⁺ - H) 370.0050, found 370.0046.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-三氟甲基苯甲酰胺(**5-22**): 白色晶体, 收率 59%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.77 (s, 1H, NH), 8.53 (s, 1H, Ph-H), 8.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H,

Ph-H), 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ph-H), 7.84 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, Ph-H), 2.97 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3163, 3014, 2929, 1676, 1520, 1337, 1223, 1125, 1023, 815 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₈F₃N₅OS₂ (M⁺ - H) 370.0050, found 370.0048.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-三氟甲基苯甲酰胺(**5-23**): 白色晶体, 收率 60%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.79 (s, 1H, NH), 8.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph-H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ph-H), 2.99 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3143, 3015, 2925, 1686, 1538, 1327, 1249, 1170, 1123, 1015, 857 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₃H₈F₃N₅OS₂ (M⁺ - H) 370.0050, found 370.0046.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-硝基苯甲酰胺(**5-24**): 黄色晶体, 收率 57%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.91 (s, 1H, NH), 9.01 (s, 1H, Ph-H), 8.54 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, Ph-H), 7.88~7.92 (m, 1H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3216, 3093, 2925, 1681, 1521, 1352, 1309, 1241, 1207, 1102, 1022, 921 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈N₆O₃S₂ (M⁺ - H) 347.0027, found 347.0021.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-硝基苯甲酰胺(**5-25**): 黄色晶体, 收率 58%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.89 (s, 1H, NH), 8.38 (q, $J=8.8$ Hz, 4H, Ph-H), 2.98 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3156, 3012, 2926, 1687, 1530, 1348, 1310, 1249, 851 cm^{-1} . HRMS calcd for C₁₂H₈N₆O₃S₂ (M⁺ - H) 347.0027, found 347.0021.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑甲酰胺(**5-26**): 黄色晶体, 收率 60%. m.p. 240 °C (分解); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.71 (s, 1H, NH), 2.97 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.91 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3152, 2976, 1613, 1551, 1419, 1327, 1205, 1101, 827 cm^{-1} . HRMS calcd for C₉H₇N₇OS₃ (M⁺ - H) 323.9801, found 323.9806.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲基-1,2,3-噻二唑-4-基甲酰胺(**5-27**): 白色晶体, 收率 85%. m.p. > 250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.93 (s, 1H, NH), 3.00 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.96 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3112, 2979, 2910, 1669, 1525, 1319, 1211, 1018, 873 cm^{-1} . HRMS calcd for C₉H₇N₇OS₃ (M⁺ - H) 323.9801, found 323.9803.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲基-3-(2-氯苯基)-4-异噁唑基甲酰胺(**5-28**): 浅黄色晶体, 收率 76%. m.p. 121~123 °C; ^1H NMR (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ : 13.44 (s, 1H, NH), 7.52~7.63 (m, 4H, Ph-H), 2.92 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.75 (s, 3H, isoxazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3127, 2908, 1695, 1537, 1405, 1318, 1246, 1203, 1150, 1093, 1023, 876 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₆H₁₁ClN₆O₂S₂ (M⁻ - H) 417.0001, found 417.0000.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲基-3-苯基-4-异噻唑基甲酰胺(**5-29**): 白色晶体, 收率 78%. m.p. 248~250 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.19 (s, 1H, NH), 7.64 (d, J =6.4 Hz, 1H, Ph-H), 7.51~7.56 (m, 4H, Ph-H), 2.74 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.65 (s, 3H, isoxazolyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3154, 3071, 2929, 1732, 1571, 1413, 1295, 1009, 963 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₆H₁₂N₆O₂S₂ (M⁻ - H) 383.0390, found 383.0392.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-乙基-1-甲基-3-吡唑基甲酰胺(**5-30**): 黄色晶体, 收率 74%. m.p. 179~181 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.09 (s, 1H, NH), 6.88 (s, 1H, pyrazolyl-H), 3.88 (s, 3H, NCH₃), 2.96 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.69 (q, J =7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.24 (t, J =7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3424, 2970, 2878, 1684, 1525, 1373, 1290, 1190, 1025, 821 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₂H₁₃N₇OS₂ (M⁻ - H) 334.0550, found 334.0549.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-2,2-二甲基-3-(2-甲基-1-丙烯基)-环丙基甲酰胺(**5-31**): 浅黄色晶体, 收率 75%. m.p. 208~209 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.18 (s, 1H, NH), 5.02 (d, J =7.6 Hz, 1H, CH=C), 2.94 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.13~2.16 (m, 1H, CHCH=C), 1.83 (d, J =5.6 Hz, 1H, CHC=O), 1.71 (s, 3H, CH=CCH₃), 1.67 (s, 3H, CH=CCH₃), 1.23 (s, 3H, cyclopropyl-CH₃), 1.18 (s, 3H, cyclopropyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3237, 3142, 2921, 1687, 1551, 1417, 1304, 1169, 1112, 1027, 824 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₅H₁₉N₅OS₂ (M⁻ - H) 348.0958, found 338.0954.

N-[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-(2,2-二氯乙基)-2,2-二甲基环丙基甲酰胺(**5-32**): 白色晶体, 收率 70%. m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.18 (s, 1H, NH), 6.31 (dd, J =8.8, 95.2 Hz, 1H, CH=C), 2.94 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.19~2.33 (m, 2H, 2-isopropyl-CH₃), 1.23~1.29 (m, 6H, 2-cyclopropyl-CH₃); IR (KBr) ν : 3145, 2871, 2724, 1689, 1556, 1415, 1305, 1183, 1123, 1026, 886 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₃H₁₃Cl₂N₅OS₂ (M⁻ - H) 387.9866, found

387.9860.

3.4 生物活性测定

3.4.1 杀菌活性的测定

选择我国农田发生的9种代表性病原真菌对合成的化合物进行杀菌活性筛选. 其名称和代号包括 AS: 番茄早疫病菌(*Alternaria solani*); BC: 黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*); CA: 花生褐斑病菌(*Cercospora arachidicola*); GZ: 小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*); PI: 马铃薯晚疫病菌(*Phytophthora infestans*(Mont.) de Bary); PP: 苹果轮纹病菌(*Physalospora piricola*); PS: 水稻纹枯病菌(*Pellicularia sasakii*); RC: 禾谷丝核菌(*Rhizoctonia cerealis*); SS: 油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*). 采用平皿法^[19], 在预培养的真菌菌落边缘打取直径为4 mm的菌碟, 接种于含PDA平板上, 培养基中目标化合物的浓度为50 μg/mL, 设3个重复, 25 °C培养2~3 d, 十字交叉法量取菌落直径(mm), 以清水为空白, 醚菌酯(Azoxystrobin)为阳性对照; 按如下的公式计算抑制率:

相对抑菌率(%)=(对照组菌盘扩展平均直径-处理组菌盘扩展平均直径)/对照组菌盘扩展平均直径×100%

3.4.2 对小菜蛾杀虫活性的测定

采用叶片药膜法^[23]. 样品先用200 μg/mL进行活性初筛; 原药先用少量丙酮溶解, 然后用0.05% Triton-100稀释, 0.05% Triton-100水为对照, 每个浓度4次重复, 每个重复处理10头左右试虫; 取新鲜无污染的甘蓝叶片, 在系列浓度梯度的药液中浸10 s, 于室内晾干约2 h后, 放入直径9 cm的培养皿中, 分别接入大小基本一致的小菜蛾2龄初期幼虫; 用橡皮筋扎紧后置于小菜蛾恒温养虫室中, 96 h或120 h后检查结果并计算校正死亡率; 以小毛笔或镊子轻触虫体, 不能协调运动为死亡; 以氟啶脲(Chlorfluazuron)为阳性对照.

3.4.3 对蚊幼虫杀虫活性的测定

供试虫源为尖音库蚊淡色亚种, 其拉丁名称为: *Culex pipiens pallens*, 室内饲养的正常群体. 参照文献[23]的筛选方法: 称取供试化合物2.0 mg于盘尼西林药瓶中, 加10 mL丙酮, 振荡溶解样本配制成200 μg/mL的母液; 移取1 mL母液于盛有89 mL水的150 mL烧杯中, 选取10头4龄初蚊幼虫, 连同10 mL饲养液一并倒入烧杯中, 其药液浓度为2 μg/mL. 将处理好的溶液连同蚊幼虫的烧杯放入标准处理室内保持温度为25 °C培养, 24 h后开始检查结果, 每天加少量蚊饲料并吸出蚊蛹, 补充烧杯中蒸发的水分5 mL/d, 直到蚊幼虫全部死亡或化蛹; 多数幼虫在8 d内化蛹; 以含1 mL丙酮的水

溶液为空白对照; 以氟啶脲为阳性对照。

References

- [1] Chen, Q.; Zhu, X.-L.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.-M.; Yang G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.
- [2] Ma, Z.-H.; Liu, Z.-M.; Chen, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1965 (in Chinese).
(马忠华, 刘祖明, 陈琼, 有机化学, **2008**, *28*, 1965.)
- [3] Kushwaha, N.; Kushwaha, S. K. S.; Rai, A. K. *Int. J. ChemTech Res.* **2012**, *4*, 517.
- [4] Bakulev, V. A.; Dehaem, W. *The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazole*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2004**, pp. 229~236.
- [5] An, Y.; Wei, W.; Mu, P.-P.; Jia, J.-Y.; Lü, J.-Z.; Chen, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1726 (in Chinese).
(安悦, 魏魏, 牟萍萍, 贾金英, 吕建洲, 陈欣, 有机化学, **2010**, *30*, 1726.)
- [6] Zou, X.-J.; Lai, L.-H.; Jin, G.-Y.; Zhang Z.-X. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 3757.
- [7] Zhang, Q.-L.; Yuan, Z.-L.; Zhang, Y.-Q.; Zhu, B.-X. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 357 (in Chinese).
(张奇龙, 袁泽利, 张云黔, 朱必学, 化学学报, **2012**, *70*, 357.)
- [8] Han, F.; Wan, R.; Wang, Y.; Wang, P.; Wang J.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 132 (in Chinese).
(韩峰, 万嵘, 王瑶, 王朋, 王锦堂, 有机化学, **2010**, *30*, 132.)
- [9] Chen, Z.; Xu, W.-M.; Liu, K.-M.; Yang, S.; Fan, H.-T.; Bhadury, P. S.; Hu, D.-Y.; Zhang, Y.-P. *Molecules* **2010**, *15*, 9046.
- [10] Chen, C.-B.; Zhang, Z.-W.; Du, M.; Wang, S.; Wang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1444 (in Chinese).
(陈传兵, 张正文, 杜敏, 王胜, 汪焱钢, 有机化学, **2007**, *27*, 1444.)
- [11] Wang, T.-T.; Miao, W.-K.; Wu, S.-S.; Bing, G.-F.; Zhang, X.; Qin, Z.-F.; Yu, H.-B.; Qin, X.; Fang J.-X. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 959.
- [12] Luo, Z.-H.; Chen, B.-Q.; He, S.-Y.; Shi, Y.-P.; Liu, Y.-M.; Li, C.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3191.
- [13] Shi, Y.-P.; Chen, B.-Q.; Ma, J.; Liu, Y.-M.; Li, C.-W. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2561 (in Chinese).
(史艳萍, 陈宝泉, 麻静, 刘玉明, 李彩文, 化学学报, **2011**, *69*, 2561.)
- [14] Burdzinski, G.; Sliwa, M.; Zhang, Y.-L.; Delbaere, S. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 14300.
- [15] Zuo, X.; Mi, N.; Fan, Z.-J.; Zheng, Q.-X.; Zhang, H.-K.; Wang, H.; Yang, Z.-K. *J. Agric. Food. Chem.* **2010**, *58*, 2755.
- [16] Wang, S.-X.; Wang, H.; Fan, Z.-J.; Fu, Y.-F.; Mi, N.; Zhang, J.-F.; Zhang, Z.-C.; Belskaya, N. P.; Bakulev, V. A. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 288.
- [17] Tomlin, C. D. S. *The Pesticide Manual-fifteenth Edition*, British Crop Production Council, **2012**, pp. 1115~1116.
- [18] Tripathy, R.; Ghose, A.; Singh, J.; Bacon, E. R.; Angeles, T. S.; Yang, S.-X.; Albom, M. S.; Aimone, L. D.; Herman, J. L.; Mal-lamo, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1793.
- [19] Fan, Z.-J.; Shi, Z.-G.; Zhang, H.-K.; Liu, X.-F.; Bao, L.-L.; Ma, L.; Zuo, X.; Zheng, Q.-X.; Mi, N. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 4279.
- [20] Du, Q.-S.; Zhu, W.-P.; Zhao, Z.-J.; Qian, X.-H.; Xu, Y.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 346.
- [21] Mao, W.-T.; Zhao, H.; Fan, Z.-J.; Ji, X.-T.; Hua, X.-W.; Kalinina, T.; Yury, Y. M.; Vasily, A. B. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1233.
- [22] Fan, Z.-J.; Yang, Z.-K.; Zhang, H.-K.; Mi, N.; Wang, H.; Cai, F.; Zuo, X.; Zheng, Q.-X.; Song, H.-B. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2630.
- [23] Wang, H.; Yang, Z.-K.; Fan, Z.-J.; Wu, Q.-J.; Zhang, Y.-J.; Mi, N.; Wang, S.-X.; Zhang, Z.-C.; Song, H.-B.; Liu, F. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 628.
- [24] Guo, D.-D.; Wang, Z.-W.; Fan, Z.-J.; Zhao, H.; Zhang, W.; Cheng, J.-G. Yang, J.-Q.; Wu, Q.-J.; Zhang, Y.-J.; Fan, Q. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2522.
- [25] Mao, W.-T.; Zhao H.; Fan, Z.-J.; Ji X.-T.; Hua, X.-W.; Tatiana, K. A.; Morzherin, Y. Y.; Bakulev, V. A. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1233.
- [26] Wang, D.; Mao, W.-T.; Fan, Z.-J.; Li, J.-J.; Huang, Y.; Song, H.-B.; Fan, Q.; Bakulev, V. A.; Tatiana, K. A.; Tatiana, G.; Morzherin, Y. Y.; Belskaya, N. P.; Bakulev, V. A. *Chin. J. Struct. Chem.* **2013**, *32*, 673.
- [27] Jalilian, A. R.; Sattari, S.; Bineshmarvasti, M.; Shafiee, A.; Daneshlab, M. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 347.

(Li, L.; Lu, Z.)