



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101891708 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 24

(21) 申请号 201010187048. X

C07D 417/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 05. 31

C07D 417/14 (2006. 01)

(66) 本国优先权数据

A01N 43/828 (2006. 01)

200910069470. 2 2009. 06. 26 CN

A01N 53/12 (2006. 01)

(71) 申请人 南开大学

A01P 7/04 (2006. 01)

地址 300071 天津市南开区卫津路 94 号

A01P 7/02 (2006. 01)

(72) 发明人 范志金 王唤 付一峰 杨知昆

A01P 3/00 (2006. 01)

米娜 王守信 左翔 郑琴香

A01P 1/00 (2006. 01)

国丹丹 赵晖 张海科 范谦

杨维清

(51) Int. Cl.

C07D 285/06 (2006. 01)

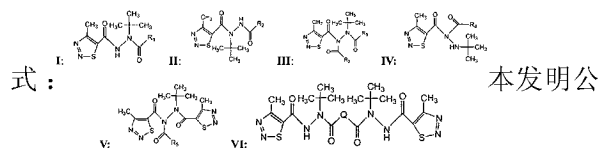
权利要求书 5 页 说明书 35 页

(54) 发明名称

一种含 4-甲基-1, 2, 3-噻二唑基团的双酰肼类化合物及其制备方法和用途

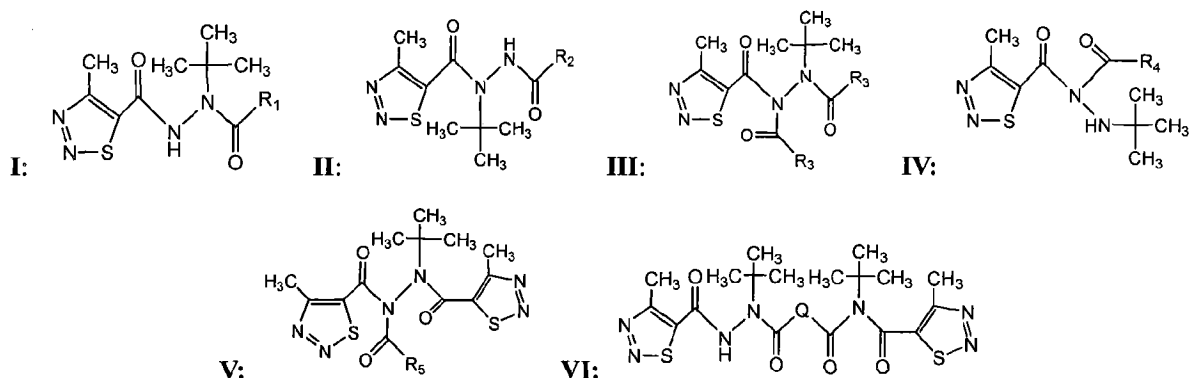
(57) 摘要

本发明提供了一类含 1, 2, 3-噻二唑基团的双酰肼衍生物及其制备方法和用途, 本发明涉及含 1, 2, 3-噻二唑的杂环化合物, 它们具有图 I、图 II、图 III、图 IV、图 V 和图 VI 所示的化学结构通



开了上述化合物的结构通式、合成方法与用作杀虫剂、杀菌剂、抗植物病毒剂植物激活剂的用途, 其与农业上可接受的助剂或增效剂混合用于制备杀虫剂、杀菌剂、抗植物病毒剂、植物激活剂的工艺; 还公开了这些化合物与商品杀虫剂、杀菌剂、抗植物病毒剂、植物激活剂组合使用在防治农业、林业、园艺病害、虫害、病毒病害中的用途和制备方法。

1. 一种含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物,其特征在于:具有如 I、II、III、IV、V、VI 所示的化学结构通式:



其中:R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 分别为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基、2-呋喃基、2-甲基-2-(4-氯苯基)-1-丙基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4-氟苄基、2,6-二氯苄基、甲基、丙基、庚基、3,5-二氯苄基、3,5-二甲基、3-(2-氯苯基)-5-甲基异噻唑-4-基、2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-基、环己基、2-氟苄基、3,6-二氯吡啶-2-基、5-乙基-1-甲基吡唑-3-基、2-氟苄基的基团;Q 为亚芳基或亚脂肪基。

2. 权利要求 1 所述的含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物的合成方法,具体步骤如下:

A. 取代甲酰氯的制备:

在 50 毫升圆底烧瓶中加入 2 毫摩尔的取代甲酸,再加入 12 毫摩尔的氯化亚砷,将反应混合物用油浴加热回流 3-4 小时,常压蒸馏除去未反应完的氯化亚砷后得取代甲酰氯,密封保存备用;取代甲酰氯制备的量按相应比例扩大或缩小;

B. N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼的制备:

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 15 毫摩尔叔丁基肼盐酸盐,再加入 40 毫升二氯甲烷和 5 毫升水及 30 毫摩尔氢氧化钠,在电磁搅拌和冰浴冷却下缓慢滴加 15 毫摩尔取代甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后在室温反应 3 小时,停止反应后反应混合无用水洗涤,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,旋转蒸发除去溶剂得 N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼,产物无需进一步纯化直接用于下一步的反应;N-取代甲酰基-N'-叔丁基肼制备的量按相应比例扩大或缩小;

C. 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的制备:

将 0.067 摩尔的 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸和 29 毫升二氯亚砷加入到 100 毫升三口圆底烧瓶中,80 摄氏度下加热回流 6 小时,减压蒸除过量的二氯亚砷,减压蒸馏在 2000Pa 下收集 94-96 摄氏度的馏分得淡黄色产物 9.25 克,收率 85%,中间体 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯密封保存在干燥器中备用,4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯制备的量按相应比例扩大或缩小;

D. N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基肼的制备:

在 1000 毫升圆底烧瓶中加入 0.4 摩尔叔丁基肼盐酸盐,再加入 450 毫升二氯甲烷和

100 毫升水及 0.6 摩尔氢氧化钠,在电磁搅拌和冰浴冷却下缓慢滴加 0.4 摩尔 4- 甲基 -1, 2,3- 噻二唑 -5- 甲酰氯的 50 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后在室温反应 5 小时,停止反应后反应混合无用水洗涤,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压除去溶剂得 N-(4- 甲基 -1, 2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基肼,产物无需进一步纯化直接用于下一步的反应; N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基肼制备的量按相应比例扩大或缩小;

E. N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基 -N' - 取代甲酰肼类化合物 I 的制备:

取 0.1 毫摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.1 毫摩尔取代甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液;滴加完毕后在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,过滤后减压除去溶剂,粗产物用异丙醇或乙酸乙酯重结晶得 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基 -N' - 取代甲酰肼类化合物 I,测定熔点和 ^1H NMR 确定其化学结构,化合物 I 制备的量按相应比例扩大或缩小;

F. N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N- 叔丁基 -N' - 取代甲酰肼类化合物 II 的制备:

取 0.1 毫摩尔 N- 取代甲酰基 -N' - 叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,然后加入到 50 毫升圆底烧瓶中,加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液;滴加完毕后在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,过滤后减压除去溶剂,粗产物用异丙醇或乙酸乙酯重结晶得 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N- 叔丁基 -N' - 取代甲酰肼类化合物 II,测定熔点和 ^1H NMR 确定其化学结构,化合物 II 制备的量按相应比例扩大或缩小;

G. N' - 叔丁基 -N' - 取代甲酰基 -N- 取代甲酰基 -N-4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰肼衍生物 III 的制备:

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 0.1 毫摩尔 N' - 叔丁基 -4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰肼,0.2 毫摩尔的三乙胺,20 毫升二氯甲烷搅拌溶解,然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 0.1 毫摩尔取代甲酰氯的二氯甲烷溶液 10 毫升,1 小时滴加完毕,自然升温,室温搅拌 5 小时,饱和 NaHCO_3 溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压脱溶,用 200-300 目硅胶柱层析(洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚:乙酸乙酯体积比 3 : 1) 得产物 N' - 叔丁基 -N' - 取代甲酰基 -N- 取代甲酰基 -N-4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰肼衍生物 III,测定熔点和 ^1H NMR 确定其化学结构,化合物 III 制备的量按相应比例扩大或缩小;

H. N' - 叔丁基 -N- 取代甲酰基 -N-4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰肼衍生物 IV 的制备:

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 0.1 毫摩尔 N- 取代甲酰基 -N' - 叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液,1 小时滴加完毕,自然升温,在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,过滤后减压除去溶剂,粗产物用 200-300 目硅胶柱层析(洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚:乙酸乙酯体积比 3 : 1) 得 N' - 叔丁基 -N- 取代甲酰

基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼衍生物 IV,测定熔点和 ^1H NMR 确定其化学结构,化合物 IV 制备的量按相应比例扩大或缩小;

I. N' -叔丁基- N' -(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼衍生物 V 的制备

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 4.54 毫摩尔 N-取代甲酰基- N' -叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,然后加入缚酸剂 6.8 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 6.8 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液,1 小时滴加完毕,自然升温,在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥 60-90 摄氏度的石油醚:二氯甲烷混合溶剂重结晶得 N' -叔丁基- N' -(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼衍生物 V,进行熔点和 ^1H NMR 的测定确定其化学结构,化合物 V 制备的量按相应比例扩大或缩小;

J. 双-[(N' -叔丁基- N' -取代甲酰基)-N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼)]衍生物 VI 的制备

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 7 毫摩尔 N' -叔丁基-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼,8 毫摩尔的三乙胺,20 毫升二氯甲烷搅拌溶解,然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 3.5 毫摩尔对取代二甲酰氯的二氯甲烷溶液 5 毫升,滴加完毕,自然升温,室温搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和二氯甲烷重结晶得产物双-[(N' -叔丁基- N' -取代甲酰基)-N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼)]衍生物 VI,测定熔点和 ^1H NMR,确定化学结构,化合物 VI 制备的量按相应比例扩大或缩小。

3. 一种杀虫药剂,其特征在于:权利要求 1 所述的含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物与农业上可接受的助剂在制备杀虫剂中的用途。

4. 一种杀菌剂,其特征在于:权利要求 1 所述的含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物与农业上可接受的助剂在制备杀菌剂中的用途。

5. 一种抗植物病毒药剂,其特征在于:权利要求 1 所述的含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物与农业上可接受的助剂在制备抗植物病毒药剂中的用途。

6. 一种植物激活剂,其特征在于:权利要求 1 所述的含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物与农业上可接受的助剂在制备植物激活剂用于植物病害和病毒病害中的用途。

7. 一种杀虫的组合物,其特征在于:权利要求 1 所述的含 1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物与农业上可接受的助剂以及与选自毒死蜱、地亚啉、啉虫脒、甲氨基阿维菌素、茚虫脒、阿维菌素、多杀菌素、氰戊菊酯、高效氰戊菊酯、氯氰菊酯、高效氯氰菊酯、三氟氯氰菊酯、溴氰菊酯、甲氰菊酯、Beta-氟氯氰菊酯、氟氯氰菊酯、Lambda-三氟氯氰菊酯、二氯苯醚菊酯、苄氯菊酯、丙烯菊酯、功夫菊酯、联苯菊酯、氯菊酯、醚菊酯、氟氯苯菊酯、氯氟胺氰戊菊酯、吡虫啉、啉虫脒、烯啉虫胺、氯噻啉、噻虫啉、噻虫嗪、噻虫胺、呋虫胺、可尼丁、达特南、除虫脲、灭幼脲、伏虫隆、除虫隆、氟铃脲、氟虫脲、啉虫隆、虱螨脲、毒虫脲、氟幼脲、Noviflumuron、氟螨脲、Novaluron、氟啉脲、Bay sir6874、噻虫脲、Bistrifluron、呋喃虫酰肼、虫酰肼、氯虫酰肼、甲氧虫酰肼、环虫酰肼、乐果、氧化乐果、敌敌畏、乙酰甲胺磷、三唑磷、啶硫磷、啉啉硫磷、氯啉磷、叶蝉散、西维因、抗蚜威、速灭威、异丙威、杀螟丹、仲丁威、叶飞散、甲萘威、丙硫克百威、丁硫克百威、杀螟丹、溴螨酯、噻螨酮、啉螨酯、啉螨酮、四螨嗪、炔螨特、丁醚脲、丙硫克百威、吡蚜酮、螺螨酯、螺虫酯、螺虫乙酯、丁烯氟虫腈、三唑锡、噻嗪

酮、灭线磷、氟虫腈、杀虫单、杀虫双、氟虫酰胺、氯虫酰胺或吡蚜胺、溴虫腈、吡啶酮、乙螨唑、吡蚜胺、哒幼酮、吡丙醚、埃玛菌素中的一种或多种混合使用在制备杀虫剂中的用途；权利要求 1 所述的含 1,2,3- 噻二唑基团的双酰胺衍生物在组合物中的比例为 1% -90%，加工剂型为选自可湿性粉剂、缓释剂、粉剂、微胶囊悬浮剂、可分散浓剂、种子处理乳剂、水乳剂、大粒剂、颗粒剂、微乳剂、油悬浮剂、油剂、用农药包衣的种子、悬乳剂、水溶性粒剂、可溶性浓剂、水分散性粒剂中的任意一种；其中所述植物选自稻谷、小麦、大麦、燕麦、玉米、高粱、甘薯、马铃薯、木薯、大豆、蚕豆、豌豆、绿豆、小豆、棉花、蚕桑、花生、油菜、芝麻、向日葵、甜菜、甘蔗、咖啡、可可、人参、贝母、橡胶、椰子、油棕、剑麻、烟草、瓜、果、茶、山野菜、竹笋、啤酒花、胡椒。

8. 一种杀虫、抗病毒药剂的组合物，其特征在于：权利要求 1 所述的含 1,2,3- 噻二唑基团的双酰胺衍生物与农业上可接受的助剂以及与选自苯并噻二唑、噻酰菌胺、4- 甲基-1,2,3- 噻二唑-5- 甲酸、4- 甲基-1,2,3- 噻二唑-5- 甲酸钠、4- 甲基-1,2,3- 噻二唑-5- 甲酸乙酯、DL- β - 氨基丁酸、病毒唑、安托芬、宁南霉素、噻酰胺、甲噻诱胺或水杨酸、嘧啶霉素、二氯异烟酸、烯丙异噻唑中的任意一种或两种组合制备成抗植物病毒剂及其在防治植物病毒病害中的用途；权利要求 1 所述的含 1,2,3- 噻二唑基团的双酰胺衍生物在组合物中的比例为 1% -90%，加工剂型为选自可湿性粉剂、缓释剂、粉剂、微胶囊悬浮剂、可分散浓剂、种子处理乳剂、水乳剂、大粒剂、颗粒剂、微乳剂、油悬浮剂、油剂、用农药包衣的种子、悬乳剂、水溶性粒剂、可溶性浓剂、水分散性粒剂中的任意一种；其中所述植物选自稻谷、小麦、大麦、燕麦、玉米、高粱、甘薯、马铃薯、木薯、大豆、蚕豆、豌豆、绿豆、小豆、棉花、蚕桑、花生、油菜、芝麻、向日葵、甜菜、甘蔗、咖啡、可可、人参、贝母、橡胶、椰子、油棕、剑麻、烟草、瓜、果、茶、山野菜、竹笋、啤酒花、胡椒。

9. 一种杀虫、杀菌的组合物，其特征在于：权利要求 1 所述的含 1,2,3- 噻二唑基团的双酰胺衍生物与农业上可接受的助剂以及与选自苯并噻二唑、噻酰菌胺、噻酰胺、甲噻诱胺、4- 甲基-1,2,3- 噻二唑-5- 甲酸、4- 甲基-1,2,3- 噻二唑-5- 甲酸钠、4- 甲基-1,2,3- 噻二唑-5- 甲酸乙酯、DL- β - 氨基丁酸、病毒唑、安托芬、宁南霉素、噻酰胺、甲噻诱胺或水杨酸、霜脲氰、福美双、福美锌、代森锰锌、乙磷铝、甲基硫菌灵、百菌清、敌可松、腐霉利、苯锈啉、甲基托布津、托布津、精甲霜灵、水杨酸、氟吗啉、烯酰吗啉、高效甲霜灵、高效苯霜灵、双氯氰菌胺、磺菌胺、甲磺菌胺、噻氟菌胺、氟酰胺、叶枯酞、环丙酰菌胺、环氟菌胺、环酰菌胺、氰菌胺、硅噻菌胺、呋吡菌胺、吡噻菌胺、双炔酰菌胺、苯酰菌胺、甲呋酰胺、萎锈灵、乙菌利、异菌脲、嘧菌酯、醚菌胺、氟嘧菌酯、醚菌酯、苯氧菌胺、肟醚菌胺、啉氧菌酯、唑菌胺酯、肟菌酯、烯肟菌酯、烯肟菌胺、氧环唑、糠菌唑、环丙唑醇、苯醚甲环唑、烯唑醇、高效烯唑醇、氟环唑、腈苯唑、氟啶唑、氟硅唑、粉唑醇、己唑醇、亚胺唑、种菌唑、叶菌唑、腈菌唑、戊菌唑、丙环唑、丙硫菌唑、硅氟唑、戊唑醇、四氟醚唑、三唑醇、灭菌唑、联苯三唑醇、噻菌灵、麦穗宁、抑霉唑、高效抑霉唑、咪鲜胺、氟菌唑、氰霜唑、咪唑菌酮、噁咪唑、稻瘟酯、噁唑菌酮、啉菌噁唑、噁霉灵、噁霜灵、噻唑菌胺、土菌灵、辛噻酮、苯噻硫氰、十二环吗啉、丁苯吗啉、十三吗啉、拌种咯、咯菌腈、氟啶胺、啉斑肟、环啉菌胺、啉酰菌胺、氟啉酰菌胺、啉菌胺、嘧菌环胺、氟嘧菌胺、嘧菌胺、嘧霉胺、氯苯嘧啶醇、氟苯嘧啶醇、灭螨猛、二氰蒽醌、乙氧喹啉、羟基喹啉、丙氧喹啉、苯氧喹啉、乙霉威、异丙菌胺、苯噻菌胺、霜霉威、磺菌威、敌瘟磷、异稻瘟净、吡菌磷、甲基立枯磷、灭瘟素、春雷霉素、多抗霉素、多氧霉素、有效霉素、井冈霉素、

链霉素、甲霜灵、呋霜灵、苯霜灵、呋酰胺、灭锈胺、多菌灵、苯菌灵、甲基硫菌灵、三唑酮、乙嘧酚磺酸酯、二甲嘧酚、乙嘧酚、敌菌丹、克菌丹、灭菌丹、乙烯菌核利、氟氯菌核利、菌核净、百菌清、稻瘟灵、稻瘟净、叶枯唑、五氯硝基苯、代森锰锌、丙森锌、三乙膦酸铝、硫磺、波尔多液、硫酸铜、氧氯化铜、氧化亚铜、氢氧化铜、苯菌酮、戊菌隆、哒菌酮、四氯苯酞、咯嗪酮、螺环菌胺、三环唑、噻胺灵、多果啉、双胍辛盐、双胍辛胺、氯硝胺、苯磺菌胺、甲苯磺菌胺、吡啶酯、敌磺钠、噻菌酮、烯丙苯噻唑、溴硝醇、碘甲烷、威百亩、敌线酯、棉隆、二氯异丙醚、噻唑磷、硫线磷、丰索磷、虫线磷、苯线磷、灭线磷、除线磷、氯唑磷、丁硫环磷、杀线威、涕灭威、克百威、硫酰氟、二氯丙烯、二氯异烟酸、烯丙异噻唑中的任意一种或两种杀菌剂组合用于制备杀菌剂以及它们在防治植物病害中的用途；权利要求1所述的含1,2,3-噻二唑基团的双胍肼衍生物在组合物中的比例为1%-90%，其中所述杀菌剂的剂型选自可湿性粉剂、缓释剂、粉剂、微胶囊悬浮剂、可分散浓剂、种子处理乳剂、水乳剂、大粒剂、颗粒剂、微乳剂、油悬浮剂、油剂、用农药包衣的种子、悬乳剂、水溶性粒剂、可溶性浓剂、水分散性粒剂中的任意一种；其中所述植物选自稻谷、小麦、大麦、燕麦、玉米、高粱、甘薯、马铃薯、木薯、大豆、蚕豆、豌豆、绿豆、小豆、棉花、蚕桑、花生、油菜、芝麻、向日葵、甜菜、甘蔗、咖啡、可可、人参、贝母、橡胶、椰子、油棕、剑麻、烟草、瓜、果、茶、山野菜、竹笋、啤酒花、胡椒。

10. 权利要求1所述的含1,2,3-噻二唑基团的双胍肼衍生物与商品农药组合形成农药制剂的加工工艺。

一种含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼类化合物及其制备方法和用途

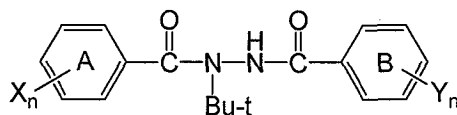
技术领域

[0001] 本发明的技术方案涉及含 1,2-二噻的杂环化合物,具体涉及含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼类衍生物,更具体涉及 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基-N'-取代甲酰肼类化合物、N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N-叔丁基-N'-取代甲酰肼类化合物、N'-叔丁基-N'-取代甲酰基-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼类化合物、N'-叔丁基-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼类化合物、N'-叔丁基-N'-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼类化合物和双-[(N'-叔丁基-N'-取代甲酰基)-N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼)]类化合物。

背景技术

[0002] 双酰肼类化合物在农药、生物医用材料、电致发光、选择性识别及液晶材料等方面得到了广泛应用(高伟,等.化工进展,2009,28(5):882-889)。在农药领域,三唑并嘧啶硫醚双酰肼类化合物具有抑制供试植物生长的活性(夏波,等.中国农药,2007,6:48-51);叔丁基双酰肼化合物是一大类昆虫生长调节剂,这类药剂以昆虫特有的生长发育系统为攻击目标,利用昆虫生长过程中不同阶段所产生的激素物质,以干扰昆虫正常的生长发育。1988 年美国 Rohm-Hass 公司首次报道了人工合成的 N-叔丁基双酰肼类化合物 RH-5849 具有相应的拟蜕皮激素作用(Wing. Science. 1988,241:467),并成功地将其开发为商品化的农药品种抑食肼(冯坚.现代农药,2004,3(2):4-8)。随后,该公司又以 RH-5849 为先导活性结构,利用农药分子设计中的等排原理和类同合成的方法对其进行了结构修饰,又成功开发了 RH-5992(Heller, et al., Brighton Crop. Prot. Conf., Pests&Dis., 1992, 1:59)、RH-2485(Le, et al., Brighton Crop. Prot. Conf., Pests&Dis., 1996, 2:481)、RH-0345(Cowles, et al., J. Econ. Entomol., 1996, 89:1556) 三种商品化品种。20 世纪 90 年代,日本科学家陆续报道了双酰肼类化合物的研究进展,以 N-叔丁基双酰肼或仅以双酰基肼为先导结构,变换两端酰基含具有不同取代基的苯环、杂环、稠杂环, Nippon Kayaku Co. Ltd 和 Sankyo Co. Ltd 联合开发了含苯并杂环的二芳酰肼类化合物 ANS-118(Yanagi et al., Brighton Crop. Prot. Conf., Pests&Dis., 2000, 2:27)。N-叔丁基双酰肼类化合物成为继保幼激素和几丁质合成抑制剂之后的又一类商品化的昆虫生长调节剂,广泛用于害虫的防治。我国江苏农药研究所将苯并呋喃引入双酰肼的结构中开发了呋喃虫酰肼,该化合物对鳞翅目害虫黏虫和甜菜夜蛾表现出很高的杀虫活性,已取得了我国新农药临时登记(张湘宁,等.南京农业大学学报,2005,28(4):135-139)。

[0003]



[0004] 双酞肼类杀虫剂的结构通式

[0005] 我国在该领域的创制研究十分活跃,将小环化合物引入双酞肼分子中合成的环丙烷双酞肼 化合物如 1,1'-二羧酸乙酯偕二甲基环丙烷双酞肼对蚕豆蚜虫有较好杀虫活性(苏江涛,等. 农药,2006,45(11):737-738);N-叔丁基-N-取代苯甲酞肼(或苯环上含有氨基的双酞肼化合物)具有好的杀幼虫活性(毛春晖,等. 有机化学,2006,26(1):60-64);杂环双酞肼化合物如苯并二氢吡喃的衍生物也有合成(黄治强,等. 有机化学,2009,29(6):891-897);稠杂环以及含二茂铁取代芳基也能提高化合物的活性,苯环上含三氟乙氧基的双酞肼类化合物以及不含N-叔丁基也表现出不同程度的生物活性(崔紫宁,等. 有机化学,2007,27(10):1300-1304)。比较突出的是,南开大学黄润秋和汪清民教授课题组将N-S-N或N-S-S-N键引入双酞肼结构中发现新化合物表现出对蚊幼虫和小菜蛾很好的生物活性(Sun Ranfeng, et al. J. Agric. FoodChem., 2009, 57(9):3661-3668),部分化合物具有很好的开发前景。

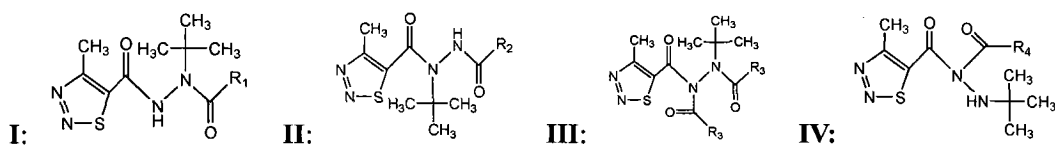
[0006] 许多的文献报道了芳基类双酞肼类先导化合物的结构优化和生物活性,但将1,2,3-噻二唑活性结构片段引入双酞肼分子中的结构衍生和生物活性报道甚少(200910069470.2)。由于1,2,3-噻二唑类杂环化合物有广泛的生物活性,如消炎、驱虫、除草、调节植物生长等(Boschelli, et al., J. Med. Chem. 1993, 36:1802;Saad H., Indian J. Chem, 1996, 35B:980;Bakulev, et al., The Chemistry of 1,2,3-thiadiazole, 2004, John Wiley & Sons, Inc.),甲噻诱胺(范志金等, CN1810808A;范志金等, CN2020667A)、苯并噻二唑(BTH)和噻酰菌胺(TDL)均是1,2,3-噻二唑的衍生物(倪长春,世界农药,2007, 29(1):18-23)。基于上述文献分析和专利调研,本发明创新性的以现有二芳酞肼类昆虫生长调节剂为先导化合物,根据构效关系和生物电子等排、活性亚结构拼接等农药设计的原理和手段,对现有二芳酞肼类昆虫生长调节剂进行进一步结构优化,设计合成了一系列含4-甲基-1,2,3-噻二唑-N-叔丁基的双酞肼类化合物,并对合成的新化合物进行了系统的生物活性评价,这些化合物的生物活性较阳性对照化合物均有较为显著的提高,本发明为高效、低毒而环境友好的新农药分子设计合成和开发提供了候选化合物。

发明内容

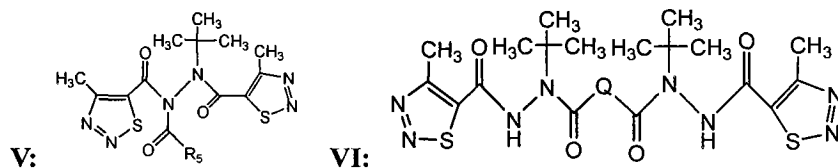
[0007] 本发明所要解决的技术问题是:提供新的含4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酞肼衍生物的合成方法,提供了这类化合物抑制农业、园艺和林业病原真菌、害虫和植物病毒的生物活性以及调节昆虫的生长、诱导植物产生抗病活性的用途和这些药剂的加工方法,同时提供了这些化合物与商品农药品种组合使用在农业领域和园艺领域以及林业领域中的应用及其与农业上可以接受的助剂或增效剂组合制备杀虫剂、杀虫与杀菌剂和杀虫与抗植物病毒药剂及杀虫与植物激活剂组合物的加工工艺和加工方法。

[0008] 本发明解决该技术问题所采用的技术方案是:具有农业领域、园艺领域、林业领域杀虫活性、杀菌活性、抗植物病毒活性以及诱导植物产生抗病活性或昆虫生长调节活性的含4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酞肼衍生物的化学结构通式如式I、式II、式III、式IV、式V和式VI所示:

[0009]



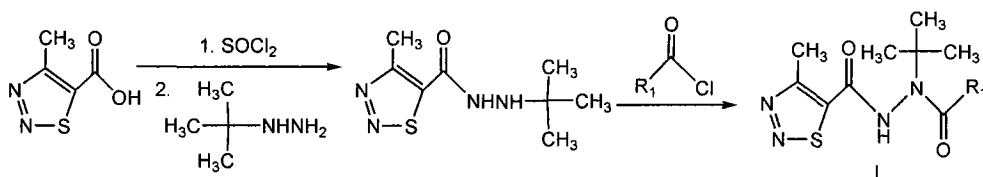
[0010]



[0011] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 分别为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基-1,2,3-噻二唑基、2-呋喃基、2-甲基-2-(4-氯苯基)-1-丙基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4-氟苯乙基、2,6-二氯苯基、甲基、丙基、庚基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基、3-(2-氯苯基)-5-甲基异噁唑-4-基、2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-基、环己基、2-氟苯乙基、3,6-二氯吡啶-2-基、5-乙基-1-甲基吡唑-3-基、2-氟苯乙基的基团; Q 为亚芳基或亚脂肪基。

[0012] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物 I 的合成方法如下:

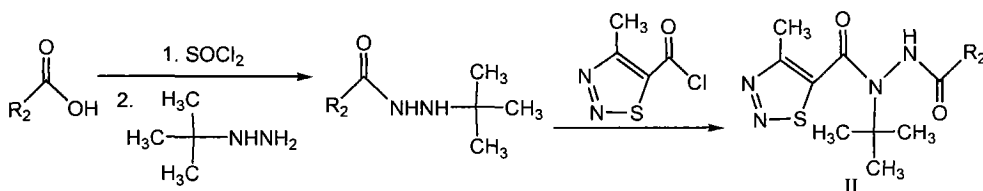
[0013]



[0014] 其中: R_1 为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基-1,2,3-噻二唑基、2-呋喃基、2-甲基-2-(4-氯苯基)-1-丙基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4-氟苯乙基、2,6-二氯苯基、甲基、丙基、庚基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基、3-(2-氯苯基)-5-甲基异噁唑-4-基、2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-基、环己基、2-氟苯乙基、3,6-二氯吡啶-2-基、5-乙基-1-甲基吡唑-3-基、2-氟苯乙基的基团。

[0015] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物 II 的合成方法如下:

[0016]

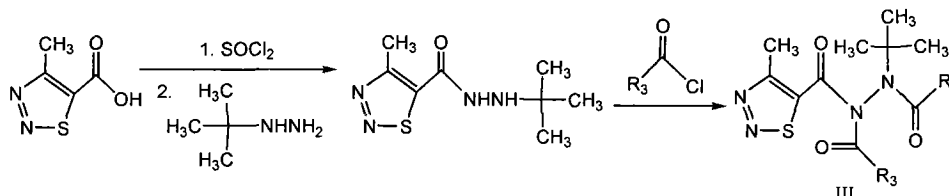


[0017] 其中: R_2 为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基-1,2,3-噻二唑基、2-呋喃基、2-甲基-2-(4-氯苯基)-1-丙

基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4-氟苄基、2,6-二氯苄基、甲基、丙基、庚基、3,5-二氯苄基、3,5-二甲基、3-(2-氯苄基)-5-甲基异噁唑-4-基、2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-基、环己基、2-氟苄基、3,6-二氯吡啶-2-基、5-乙基-1-甲基吡唑-3-基、2-氟苄基的基团。

[0018] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物 III 的合成方法如下：

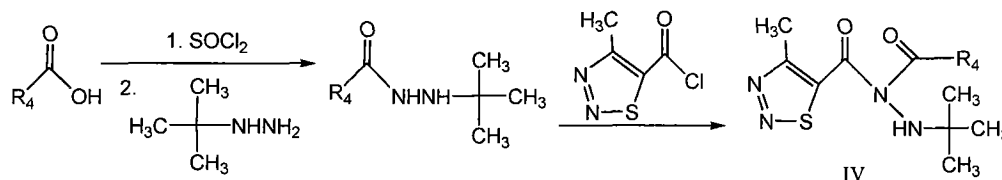
[0019]



[0020] 其中： R_3 为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基-1,2,3-噻二唑基、2-呋喃基、2-甲基-2-(4-氯苄基)-1-丙基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4-氟苄基、2,6-二氯苄基、甲基、丙基、庚基、3,5-二氯苄基、3,5-二甲基、3-(2-氯苄基)-5-甲基异噁唑-4-基、2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-基、环己基、2-氟苄基、3,6-二氯吡啶-2-基、5-乙基-1-甲基吡唑-3-基、2-氟苄基的基团。

[0021] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物 IV 的合成方法如下：

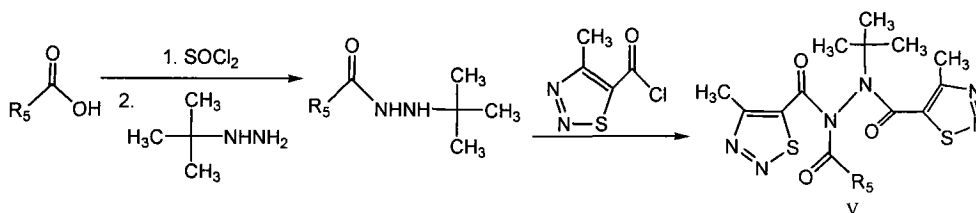
[0022]



[0023] 其中： R_4 为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基-1,2,3-噻二唑基、2-呋喃基、2-甲基-2-(4-氯苄基)-1-丙基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4-氟苄基、2,6-二氯苄基、甲基、丙基、庚基、3,5-二氯苄基、3,5-二甲基、3-(2-氯苄基)-5-甲基异噁唑-4-基、2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-基、环己基、2-氟苄基、3,6-二氯吡啶-2-基、5-乙基-1-甲基吡唑-3-基、2-氟苄基的基团。

[0024] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物 V 的合成方法如下：

[0025]

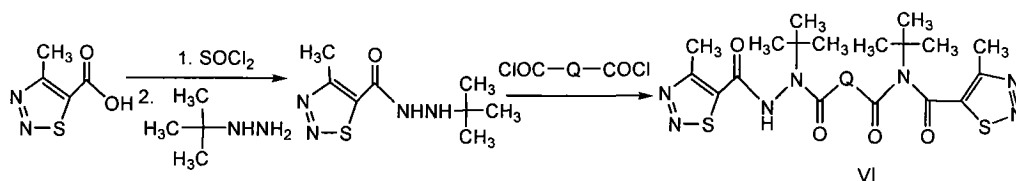


[0026] 其中： R_5 为选自苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、

3- 甲氧基苯基、4- 甲氧基苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 三氟甲基苯基、3- 三氟甲基苯基、4- 三氟甲基苯基、2- 硝基苯基、3- 硝基苯基、4- 硝基苯基、4- 乙基苯基、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基、2- 呋喃基、2- 甲基 -2-(4- 氯苯基) -1- 丙基、三氯甲基、菊酰基、二氯菊酰基、4- 氟苯乙基、2,6- 二氯苯基、甲基、丙基、庚基、3,5- 二氯苯基、3,5- 二甲基、3-(2- 氯苯基) -5- 甲基异噻唑 -4- 基、2,4- 二甲基 -1- 苯基吡唑 -3- 基、环己基、2- 氟苯乙基、3,6- 二氯吡啶 -2- 基、5- 乙基 -1- 甲基吡唑 -3- 基、2- 氟苯乙基的基团。

[0027] 本发明的含 1,2,3- 噻二唑活性基团的双酰肼衍生物 VI 的合成方法如下：

[0028]



[0029] 其中：Q 为亚芳基或亚脂肪基，如 等。

[0030] 具体分为以下步骤：

[0031] A. 取代甲酰氯的制备：

[0032] 在 50 毫升圆底烧瓶中加入 2 毫摩尔的取代甲酸，再加入 12 毫摩尔的氯化亚砷，将反应混合物用油浴加热回流 3-4 小时，常压蒸馏除去未反应完的氯化亚砷后得取代甲酰氯，密封保存备用；取代甲酰氯制备的量按相应比例扩大或缩小。

[0033] B. N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼的制备：

[0034] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 15 毫摩尔叔丁基肼盐酸盐，再加入 40 毫升二氯甲烷和 5 毫升水及 30 毫摩尔氢氧化钠，在电磁搅拌和冰浴冷却下缓慢滴加 15 毫摩尔取代甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液，滴加完毕后在室温反应 3 小时，停止反应后反应混合无用水洗涤，分出有机层，无水硫酸镁干燥后，减压除去溶剂得到 N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼，产物无需进一步纯化直接用于下一步的反应；N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼制备的量按相应比例扩大或缩小。

[0035] C. 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的制备：

[0036] 将 9.66 克 (0.067 摩尔) 合成的或购买的 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸和 29 毫升二氯亚砷加入到 100 毫升三口圆底烧瓶中，80 摄氏度下加热回流 6 小时，减压蒸除过量的二氯亚砷，减压蒸馏在 2000Pa 下收集 94-96 摄氏度的馏分得淡黄色产物 9.25 克，柱层析纯化，产率：85%，中间体 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯密封保存在干燥器中备用，4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯制备的量按相应比例扩大或缩小。

[0037] D. N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基肼的制备：

[0038] 在 1000 毫升圆底烧瓶中加入 0.4 摩尔叔丁基肼盐酸盐，再加入 450 毫升二氯甲烷和 100 毫升水及 0.6 摩尔氢氧化钠，在电磁搅拌和冰浴冷却下缓慢滴加 0.4 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 50 毫升二氯甲烷溶液，滴加完毕后在室温反应 5 小时，停止反应后反应混合无用水洗涤，分出有机层，无水硫酸镁干燥后，减压除去溶剂得到 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基肼，产物无需进一步纯化直接用于下一步的反应；N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基肼制备的量按相应比例扩大或缩

小。

[0039] E. N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基-N'-取代甲酰肼类化合物 I 的制备:

[0040] 取 0.1 毫摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.1 毫摩尔取代甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液;滴加完毕后在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥,过滤后减压除去溶剂,粗产物用异丙醇或乙酸乙酯重结晶,得到 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基-N'-取代甲酰肼类化合物 I,进行熔点和 ^1H NMR 的测定确定其化学结构,化合物 I 制备的量按相应比例扩大或缩小;化合物 I 的化学结构见表 1。

[0041] F. N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N-叔丁基-N'-取代甲酰肼类化合物 II 的制备:

[0042] 取 0.1 毫摩尔 N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,然后加入到 50 毫升圆底烧瓶中,加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液;滴加完毕后在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,过滤后减压除去溶剂,粗产物用异丙醇或乙酸乙酯重结晶,得到 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N-叔丁基-N'-取代甲酰肼类化合物 II,进行熔点和 ^1H NMR 的测定确定其化学结构,化合物 II 制备的量按相应比例扩大或缩小;化合物 II 的化学结构见表 1。

[0043] G. N'-叔丁基-N'-取代甲酰基-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰肼衍生物 III 的制备

[0044] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 0.1 毫摩尔 N'-叔丁基-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰肼,0.2 毫摩尔的三乙胺,20 毫升二氯甲烷搅拌溶解,然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 0.1 毫摩尔取代甲酰氯的二氯甲烷溶液 10 毫升,1 小时滴加完毕,自然升温,室温搅拌 5 小时,饱和 NaHCO_3 溶液萃取,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压脱溶,用 200-300 目硅胶柱层析(洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚:乙酸乙酯体积比 3:1)得产物 N'-叔丁基-N'-取代甲酰基-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰肼衍生物 III,进行熔点和 ^1H NMR 的测定确定其化学结构,化合物 III 制备的量按相应比例扩大或缩小;化合物 III 的化学结构见表 1。

[0045] H. N'-叔丁基-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰肼衍生物 IV 的制备

[0046] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 0.1 毫摩尔 N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液,1 小时滴加完毕,自然升温,在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,过滤后减压除去溶剂,粗产物用 200-300 目硅胶柱层析(洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚:乙酸乙酯体积比 3:1)得 N'-叔丁基-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰肼衍生物 IV,进行熔点和 ^1H NMR 的测定确定其化学结构,化合物 IV 制备的量按相应比例扩大或缩小;化合物 IV 的化学结构见表 1。

[0047] I. N'-叔丁基-N'-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N-取代甲酰

基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼衍生物 V 的制备

[0048] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 4.54 毫摩尔 N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基肼溶于 20 毫升二氯甲烷中,然后加入缚酸剂 6.8 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 6.8 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液,1 小时滴加完毕,自然升温,在室温继续搅拌反应 4 小时,反应结束后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥 60-90 摄氏度的石油醚:二氯甲烷混合溶剂重结晶得 N'-叔丁基 N'-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N-取代甲酰基-N-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼衍生物 V,进行熔点和 ^1H NMR 的测定确定其化学结构,化合物 V 制备的量按相应比例扩大或缩小;化合物 IV 的化学结构见表 1。

[0049] J. 双-[(N'-叔丁基-N'-取代甲酰基)-N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼)]衍生物 VI 的制备

[0050] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 7 毫摩尔 N'-叔丁基-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼,8 毫摩尔的三乙胺,20 毫升二氯甲烷搅拌溶解,然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 3.5 毫摩尔对取代二甲酰氯的二氯甲烷溶液 5 毫升,滴加完毕,自然升温,室温搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和二氯甲烷重结晶得产物双-[(N'-叔丁基-N'-取代甲酰基)-N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰肼)]衍生物 VI,测定熔点和 ^1H NMR,确定化学结构,化合物 VI 制备的量按相应比例扩大或缩小;化合物 IV 的化学结构见表 1。

[0051] K. 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物对小菜蛾杀虫活性的测定:

[0052] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物对小菜蛾的杀虫活性的筛选方法如下:采用叶片药膜法;待测样本配制成 200 微克/毫升的溶液进行,取原药样本先用少量丙酮溶解,然后用 0.5% Triton-100 水溶液稀释,0.5% Triton-100 水溶液为对照,每个浓度 3 次重复,每个重复处理 10 头试虫;取新鲜无污染的甘蓝叶片,在药液中浸 10 秒钟,于室内晾干(约 2 小时)后,放入直径 9 厘米的培养皿中,分别接入大小基本一致的小菜蛾 2 龄幼虫,用橡皮筋扎紧后置于小菜蛾恒温养虫室中,96 小时或 120 小时后检查结果,以小毛笔或镊子轻触虫体,不能协调运动作为死亡;以虫酰肼为阳性对照。

[0053] L. 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物对蚊幼虫杀虫活性的测定:

[0054] 本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物对蚊幼虫的杀虫活性的筛选方法如下:尖音库蚊淡色亚种(*Culex pipiens pallens*),室内饲养的正常群体;称取供试化合物约 2 毫克于盘尼西林药瓶中,加 10 毫升丙酮,振荡溶解样本配制成 200 微克/毫升的母液;移取 1 毫升母液于盛有 99 毫升水的 100 毫升烧杯中,选取 10 头 4 龄初蚊幼虫,连同 10 毫升饲养液一并倒入烧杯中,其药液的浓度即为 2 微克/毫升。将处理好的溶液连同蚊幼虫的烧杯放入室内保持温度为 25 摄氏度培养,24 小时后检查结果,观测到所有幼虫化蛹为止。以含有 1 毫升丙酮的水溶液为空白对照;每天加少量蚊饲料及吸出蚊蛹,并补充烧杯中蒸发水分(5 毫升/天),直到蚊幼虫全部死亡或化蛹;多数幼虫一般在 8 天内化蛹;以虫酰肼为阳性对照。

[0055] M. 含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物对病原真菌生长活性影响的测

定：

[0056] 本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物抑菌活性的测定采用菌体生长率测定法,具体过程是:取 5 毫克样品溶解在适量二甲基甲酰胺内,然后用含有一定量吐温 20 乳化剂水溶液稀释至 500 微克 / 毫升的药剂,将供试药剂在无菌条件下各吸取 1 毫升注入培养皿内,再分别加入 9 毫升培养基,摇匀后制成 50 微克 / 毫升含药平板,以添加 1 毫升灭菌水的平板做空白对照,用直径 4 毫米的打孔器沿菌丝外缘切取菌盘,移至含药平板上,呈等边三角形摆放,每处理重复 3 次,将培养皿放在 24±1 摄氏度恒温培养箱内培养,待对照菌落直径扩展到 2-3 厘米后调查各处理菌盘扩展直径,求平均值,与空白对照比较计算相对抑菌率,供试菌种包括多种农业上常见植物病原菌,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*); CB: 甜菜褐斑病菌 (*Cercospora beticola*); CL: 西瓜炭疽病菌 (*Colletotrichum lagenarium*); F0: 黄瓜枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum*); GZ: 小麦赤霉病菌 (*Gibberella zeae*); PG: 水稻稻瘟病菌 (*Phyricularia grisea* (Cooke) Sacc.); 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*); RS: 立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani* kuhn), 这些菌种具有很好的代表性,能够代表农业生产中田间发生的大部分病原菌的种属。

[0057] N. 本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物诱导抗病活性的测定：

[0058] 本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物诱导烟草抗烟草花叶病毒 (TMV) 活性的筛选方法是：

[0059] (1). 标准植物激活剂:选择噻酰菌胺 (TDL) (纯度大于 99.5%) 为标准的植物激活剂；

[0060] (2). 含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物诱导烟草抗 TMV 活性的筛选方法:离体直接抗病毒活性的测定采用半叶法进行;活体诱导是将苗龄一致的普通烟,3 盆为一组,分别于接种前 7 天前处理过的烟苗,处理方式包括:喷施供试化合物溶液 2 到 3 次,每次 10 毫升,或土壤处理,每次 10 毫升,第 7 天于新长出的烟叶上摩擦接种 TMV,将烟苗置于其生长适宜温度及光照下培养 3 天后,检查发病情况,综合病斑数目按下式计算出供试化合物对 TMV 的诱导抗病毒效果,每一处理设 3 次重复,空白对照和标准药剂对照分别选择水和 TDL：

$$[0061] \quad R = \frac{CK - I}{CK} \times 100$$

[0062] 其中, R 为新化合物对烟草抗 TMV 的诱导效果,单位: %

[0063] CK 为清水对照叶片的平均枯斑数,单位:个

[0064] I 为经化合物诱导处理后叶片的平均枯斑数,单位:个。

[0065] 本发明的有益效果是:本发明对含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼进行了先导结构的优化,并对合成的新化合物进行了杀虫、抑菌和诱导抗病活性及抗植物病毒活性的测定,这类化合物可用于农业领域、林业领域、园艺领域的病害、虫害和病毒病害防治。

[0066] 本发明将通过特定制备和生物活性测定以及与商品农药组合使用加工工艺和选

择的剂型为实施例更加具体地说明含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼衍生物的合成和生物活性及其应用,但所述实施例仅用于具体的说明本发明而非限制本发明,尤其是其生物活性和加工工艺仅仅是举例说明,而非限制本专利,具体实施方式如下:

[0067] 实施例 1:4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的制备

[0068] 将 9.66 克 (0.067 摩尔) 合成的或购买的 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸和 29 毫升二氯亚砷加入到 100 毫升三口圆底烧瓶中,80 摄氏度下加热回流 6 小时,减压蒸除过量的二氯亚砷,减压蒸馏收集得 2000Pa,94-96 摄氏度下的馏分得淡黄色液体 9.25 克柱层析纯化,产率:85%,中间体 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯密封保存在干燥器中备用。

[0069] 实施例 2:N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍的制备

[0070] 在 1000 毫升圆底烧瓶中加入 400 毫摩尔叔丁基胍盐酸盐,再加入 450 毫升二氯甲烷和 100 毫升水及 600 毫摩尔氢氧化钠,在电磁搅拌和冰浴冷却下缓慢滴加 400 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 50 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后在室温反应 5 小时,停止反应后反应混合无用水洗涤,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压除去溶剂得到 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍,产物无需纯化可直接用于下一步的反应,也可用乙醇重结晶后进行下一步反应。

[0071] 实施例 3:取代酰氯的制备

[0072] 在 50 毫升圆底烧瓶中加入 0.2 摩尔的取代羧酸,再加入 1.2 摩尔的氯化亚砷,将反应混合物用油浴加热回流 3-4 小时,常压蒸馏除去未反应完的氯化亚砷后得取代酰氯,密封保存备用。

[0073] 实施例 4:N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基胍的制备

[0074] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 15 毫摩尔叔丁基胍盐酸盐,再加入 30 毫升二氯甲烷和 5 毫升水及 3 毫摩尔氢氧化钠,在电磁搅拌和冰浴冷却下缓慢滴加 15 毫摩尔取代甲酰氯的 20 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后在室温反应 3 小时,停止反应后反应混合无用水洗涤,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压除去溶剂得到 N-(取代甲酰基)-N'-叔丁基胍,产物无需纯化可直接用于下一步的反应,也可用乙醇重结晶后进行下一步反应。

[0075] 实施例 5:目标化合物 YZK-6-32 的合成及结构鉴定 (I-1)

[0076] 取 0.02 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.03 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.02 摩尔苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率:2.83%,熔点:200-202 摄氏度,¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):8.15(s,1H,NH),7.29-7.37(m,5H,ArH),2.51(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),1.56(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的¹H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z):319.1223(M+H)⁺。

[0077] 实施例 6:目标化合物 YZK-6-40 的合成及结构鉴定 (I-2)

[0078] 取 0.004 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.006 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.004 摩尔 2-甲基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率:32.34%,熔点:194-196 摄氏度,¹H NMR(溶剂:CDCl₃,

化学位移): 7.94(s, 1H, NH), 7.06-7.24(m, 4H, ArH), 2.92(s, 3H, ArCH₃), 2.50(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.57(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 333.1380 (M+H)⁺。

[0079] 实施例 7: 目标化合物 YZK-6-42 的合成及结构鉴定 (I-3)

[0080] 取 0.005 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.015 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.005 摩尔 3-甲基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时后, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 43.32%, 熔点: 195-196 摄氏度, ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.77(s, 1H, NH), 7.11-7.33(m, 4H, ArH), 2.92(s, 3H, ArCH₃), 2.57(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.57(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 333.1380 (M+H)⁺。

[0081] 实施例 8: 目标化合物 YZK-6-45 的合成及结构鉴定 (I-4)

[0082] 取 0.005 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.015 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.005 摩尔 4-甲基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 43.92%, 熔点: 208-210 摄氏度, ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.77(s, 1H, NH), 7.11-7.33(m, 4H, ArH), 2.92(s, 3H, ArCH₃), 2.57(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.57(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 333.1380 (M+H)⁺。

[0083] 实施例 9: 目标化合物 YZK-7-42 的合成及结构鉴定 (I-5)

[0084] 取 0.0071 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0075 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0075 摩尔 2-甲氧基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 43.82%, 熔点: 228-230 摄氏度, ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.27(s, 1H, NH), 6.86-7.40(m, 4H, ArH), 3.91(s, 3H, OCH₃), 2.59(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.59(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 371.1148 (M+Na)⁺。

[0085] 实施例 10: 目标化合物 ZQX-2-18 的合成及结构鉴定 (I-6)

[0086] 在 50 毫升圆底烧瓶中加入 1.5 克 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍, 0.77 克的三乙胺, 30 毫升二氯甲烷搅拌溶解, 然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 1.21 克 3-甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液 15 毫升, 1 小时滴加完毕, 自然升温, 室温搅拌 5 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 减压脱溶, 用 200-300 目硅胶柱层析(洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚: 乙酸乙酯体积比 3:1), 得到白色固体 0.50 克, 收率 22.95%, 熔点: 166-167 摄氏度; ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 1.558(s, 9H, CH₃), 2.560(s, 3H, CH₃), 3.765(s, 3H, CH₃), 6.880-6.915(m, 3H, ArH), 7.200(t, 1H, J = 8.0Hz, Ph), 8.082(s, 1H, NH), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR

MS(m/z) :349. 1329 (M+H)⁺。

[0087] 实施例 11 :目标化合物 YZK-6-41 的合成及结构鉴定 (I-7)

[0088] 取 0.0082 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基)-N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0247 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0082 摩尔 4- 甲氧基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率 :46%,熔点 :176-177 摄氏度,¹H NMR(溶剂 :CDCl₃, 化学位移) : 8.09(s,1H,NH),6.78-7.37(m,4H,ArH),3.79(s,3H,OCH₃),2.58(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),1.55(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z) : 371.1148 (M+Na)⁺。

[0089] 实施例 12 :目标化合物 YZK-7-35 的合成及结构鉴定 (I-8)

[0090] 取 0.0091 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基)-N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.01 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.1 毫摩尔 2- 氯苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率 :52.95%,¹H NMR(溶剂 :CDCl₃, 化学位移) :8.02(s,1H, NH),7.22-7.39(m,4H,ArH),2.59(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),1.59(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z) :351.0688 (M-H)⁻。

[0091] 实施例 13 :目标化合物 YZK-7-38 的合成及结构鉴定 (I-9)

[0092] 取 0.007 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基)-N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0074 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0074 摩尔 3- 氯苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率 :45.65%,熔点 :202-204 摄氏度,¹H NMR(溶剂 :CDCl₃, 化学位移) :7.95(s,1H, NH),7.27-7.38(m,4H,ArH),2.61(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),1.57(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z) :351.0688 (M-H)⁻。

[0093] 实施例 14 :目标化合物 YZK-7-45 的合成及结构鉴定 (I-10)

[0094] 取 0.0047 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基)-N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0047 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0047 摩尔 4- 氯苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率 :56.68%,熔点 :194-197 摄氏度,¹H NMR(溶剂 :CDCl₃, 化学位移) :8.00(s,1H, NH),7.34-7.53(m,4H,ArH),2.59(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),1.56(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z) :353.0833 (M+H)⁺。

[0095] 实施例 15 :目标化合物 YZK-7-15 的合成及结构鉴定 (I-11)

[0096] 取 0.005 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基)-N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.01 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0055 摩尔 2- 氟苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶

得到产品, 收率: 43.24%, 熔点: 125-128 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.10 (s, 1H, NH), 6.99-7.52 (m, 4H, ArH), 2.58 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.58 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据 显示与其化学结构一致, HR MS (m/z): 337.1129 (M+H) $^+$ 。

[0097] 实施例 16: 目标化合物 YZK-7-19-5 的合成及结构鉴定 (I-12)

[0098] 取 0.1 毫摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 3-氟苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 56%, 熔点: 199-200 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.45 (s, 1H, NH), 7.06-7.29 (m, 4H, ArH), 2.57 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致。

[0099] 实施例 17: 目标化合物 YZK-6-37 的合成及结构鉴定 (I-13)

[0100] 取 0.02 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.03 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.02 摩尔 4-氟苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 1.34%, 熔点: 204-207 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 7.64 (s, 1H, NH), 7.04-7.64 (m, 4H, ArH), 2.62 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致, HR MS (m/z): 337.1129 (M+H) $^+$ 。

[0101] 实施例 18: 目标化合物 WH-2-34 的合成及结构鉴定 (I-14)

[0102] 取 0.013 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.028 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.014 毫摩尔 2-三氟甲基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时后, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 异丙醇重结晶得到产品柱层析纯化, 产率: 23.49%, 熔点: 173-175 摄氏度; $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 7.77 (s, 1H, NH), 7.11-7.33 (m, 4H, ArH), 2.69 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致; HR MS (m/z): 409.0917 (M+Na) $^+$ 。

[0103] 实施例 19: 目标化合物 WH-2-35 的合成及结构鉴定 (I-15)

[0104] 取 0.016 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.034 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.017 摩尔 3-三氟甲基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 异丙醇重结晶得到产品柱层析纯化, 产率: 10%, 熔点: 165-168 摄氏度; $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 7.77 (s, 1H, NH), 7.11-7.33 (m, 4H, ArH), 2.69 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致; HRMS (m/z): 409.0917 (M+Na) $^+$ 。

[0105] 实施例 20: 目标化合物 WH-3-18 的合成及结构鉴定 (I-16)

[0106] 取 0.0080 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20

毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0080 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0096 摩尔 4-三氟苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品柱层析纯化,产率:33.44%,熔点:186-189 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):8.121(s,1H,NH),7.57(d,2H,ArH),7.49(d,2H,ArH),2.69(s,3H,thiadiazolyl- CH_3),1.57(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致;HRMS(m/z):409.0917(M^+Na) $^+$ 。

[0107] 实施例 21:目标化合物 YZK-7-50-1 的合成及结构鉴定(I-17)

[0108] 取 0.0071 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0078 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0078 摩尔 2-硝基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率:19.52%,熔点:119-123 摄氏度, ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):3.81(s,1H,NH),7.52-7.529(m,4H,ArH),2.99(s,3H,thiadiazolyl- CH_3),1.20(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z):364.1074($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0109] 实施例 22:目标化合物 YZK-7-48 的合成及结构鉴定(I-18)

[0110] 取 0.008 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0088 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0088 摩尔 3-硝基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率:44.72%,熔点:202-205 摄氏度, ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):8.04(s,1H,NH),7.54-8.25(m,4H,ArH),2.63(s,3H,thiadiazolyl- CH_3),1.61(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z):364.1074($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0111] 实施例 23:目标化合物 WH-2-33 的合成及结构鉴定(I-19)

[0112] 取 0.0057 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.113 摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.0057 摩尔 4-硝基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,异丙醇重结晶得到产品柱层析纯化,产率:18.31%,熔点:99-101 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):8.28(d,1H,ArH),8.20(d,1H,ArH),5.29(s,1H,NH),2.69(s,3H,thiadiazolyl- CH_3),1.57(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致。

[0113] 实施例 24:目标化合物 YZK-7-11 的合成及结构鉴定(I-20)

[0114] 取 0.01 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.02 摩尔三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 0.01 摩尔 4-乙基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品柱层析纯化,产率:26%,熔点:176-178 摄氏度;HR MS(m/z):347.1536($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0115] 实施例 25:目标化合物 YZK-6-36 的合成及结构鉴定(I-21)

[0116] 取 0.02 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫

升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.03 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.02 摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 5 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶,收率:2.35%,HR MS(m/z):341.0849。

[0117] 实施例 26:目标化合物 YZK-6-39 的合成及结构鉴定(I-22)

[0118] 取 0.004 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.006 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.004 摩尔呋喃-2-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 5 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶,收率:15%,熔点:124-128 摄氏度;HR MS(m/z):(M+H)⁺:309.1016。

[0119] 实施例 27:目标化合物 YZK-7-3 的合成及结构鉴定(I-23)

[0120] 取 0.008 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.024 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.008 摩尔 2-(4-氯苯基)-3-甲基-丁酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 5 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶,收率:30.37%,熔点:182-185 摄氏度;HR MS(m/z):(M+Na)⁺:431.1279。

[0121] 实施例 28:目标化合物 YZK-7-6 的合成及结构鉴定(I-24)

[0122] 取 0.01 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.03 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.01 摩尔三氯乙酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 5 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶,收率:40.50%,熔点:48-50 摄氏度。

[0123] 实施例 29:目标化合物 YZK-7-16 的合成及结构鉴定(I-25)

[0124] 取 0.005 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.01 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0053 摩尔菊酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 5 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶,收率:49.45%,HR MS(m/z):(M+Na)⁺:387.1825。

[0125] 实施例 30:目标化合物 YZK-7-17 的合成及结构鉴定(I-26)

[0126] 取 0.005 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.01 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0053 摩尔二氯菊酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 5 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶,收率:60.32%,HR MS(m/z):(M+Na)⁺:405.0913。

[0127] 实施例 31:目标化合物 WH-5-28 的合成及结构鉴定(I-27)

[0128] 取 0.0023 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0023 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0046 摩尔 4-氟苯乙酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继

续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 4 : 1 柱层析纯化,产率 :64.35%,¹H NMR(溶剂:DMSO,化学位移):7.623(s,1H, NH),7.083(t,2H, ArH),7.001(t,2H, ArH),3.597(s,2H, CH₂)2.947(s,3H, thiadiazolyl-CH₃),1.479(s,9H, C(CH₃)₃),HR MS(m/z):(M+Na)⁺:373.1105。

[0129] 实施例 32:目标化合物 WH-2-32 的合成及结构鉴定(I-28)

[0130] 取 0.0134 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0268 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0134 摩尔 2,6-二氯苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时后,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,异丙醇重结晶得到白色产品柱层析纯化,产率:14.64%,熔点:118-119 摄氏度;¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):7.77(s,1H, NH),7.11-7.33(m,3H, ArH),2.69(s,3H thiadiazolyl-CH₃),1.57(s,9H, C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致;HR MS(m/z):387.0444(M+H)⁺。

[0131] 实施例 33:目标化合物 WH-3-15 的合成及结构鉴定(I-31)

[0132] 取 0.0103 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0052 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0052 摩尔正辛酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 4 : 1 柱层析纯化,产率:20%,液体,¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):9.104(s,1H, NH),2.938(s,3H, thiadiazolyl-CH₃),2.278(s,3H, -CH₃)1.445(s,9H, C(CH₃)₃),1.211(m,7H, -CH),0.846(m,5H, -CH),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致;HR MS(m/z):363.1825(M+Na)⁺。

[0133] 实施例 34:目标化合物 WH-3-21 的合成及结构鉴定(I-32)

[0134] 取 0.0140 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,加入缚酸剂 0.0140 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,滴加 0.0157 摩尔 3,5-二氯苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴完后,室温搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 4 : 1 柱层析纯化,产率:19.34%,熔点:149-152 摄氏度;¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):8.236(s,1H, NH),7.364(m,1H, ArH),7.276(s,1H, ArH),7.272(s,1H, ArH),2.69(s,3H, thiadiazolyl-CH₃),1.57(s,9H, C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致;HRMS(m/z):409.0263(M+Na)⁺。

[0135] 实施例 35:目标化合物 WH-3-25 的合成及结构鉴定(I-33)

[0136] 取 0.01 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.01 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0119 摩尔 3,5-二甲基苯甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 5 : 1 柱层析纯化,产率:17.29%,熔点:197-200 摄氏度;¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):7.854(s,1H, NH),6.988-6.972(m,3H, ArH),2.578(s,3H, thiadiazolyl-CH₃),2.256(s,6H, -CH₃),1.57(s,9H, C(CH₃)₃),该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致;

HR MS(m/z): 369.1356 ($M+Na$)⁺.

[0137] 实施例 36: 目标化合物 WH-4-18 的合成及结构鉴定 (I-34)

[0138] 取 0.001 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.001 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.00105 摩尔 3-(2-氯苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 4:1 柱层析纯化, 产率: 18%, 熔点: 78-81 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.572-7.119 (m, 4H, ArH), 6.542 (1H, -NH), 2.661 (s, 3H thiadiazolyl-CH₃), 2.655 (s, 3H, -CH₃), 1.365 (s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 456.0869 ($M+Na$)⁺.

[0139] 实施例 37: 目标化合物 WH-4-30 的合成及结构鉴定 (I-35)

[0140] 取 0.0038 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0045 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0045 摩尔 2,4-二甲基-1-苯基吡唑-3-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 5:1 柱层析纯化, 产率: 15%, 熔点: 220-224 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.712 (s, 1H, NH), 7.472-7.287 (m, 5H, ArH), 2.578 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.350 (s, 3H, -CH₃), 2.302 (s, 3H, -CH₃), 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致。

[0141] 实施例 38: 目标化合物 WH-4-37 的合成及结构鉴定 (I-36)

[0142] 取 0.0078 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0078 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0117 摩尔环己基甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 4:1 柱层析纯化, 产率: 35%, 熔点: 162-164 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.712 (s, 1H, NH), 2.578 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.302 (s, 3H, -CH₃), 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.82-1.60 (m, 11H, )-, 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 325.1693 ($M+H$)⁺.

[0143] 实施例 39: 目标化合物 WH-5-11 的合成及结构鉴定 (I-37)

[0144] 取 0.0023 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0023 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0035 摩尔 3,6-二氯吡啶-2-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 3:1 柱层析纯化, 产率: 35%, 熔点: 162-164 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: DMSO, 化学位移): 8.087 (d, 1H, Pyridine-H), 7.619 (d, 1H, Pyridine-H), 2.529 (s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.526 (s, 9H, C(CH₃)₃), HR MS(m/z): 410.0216 ($M+Na$)⁺.

[0145] 实施例 40: 目标化合物 WSX-44 的合成及结构鉴定 (I-38)

[0146] 取 0.0037 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0045 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓

慢滴加 0.0037 摩尔 5-乙基-1-甲基吡唑-3-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 3 : 1 柱层析纯化,产率:46%,熔点:147-148 摄氏度;¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):8.527(s,1H,NH),6.601(s,1H,-CH=),3.634(s,3H,-CH₃),2.867(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),2.540(q,2H,CH₂),1.574(s,9H,C(CH₃)₃),1.236(s,3H,-CH₃),HR MS(m/z):351.1598(M+H)⁺。

[0147] 实施例 41:目标化合物 WH-4-40 的合成及结构鉴定(I-39)

[0148] 取 0.0084 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0084 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0169 摩尔邻氟苯乙酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 5 : 1 柱层析纯化,乙酸乙酯重结晶,产率:33%,¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):11.179(s,1H,NH),7.299-7.113(m,4H,Ph),2.857(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),2.504(s,2H,CH₂),1.394(s,9H,C(CH₃)₃)。

[0149] 实施例 42:目标化合物 YZK-7-29 的合成及结构鉴定(II-2)

[0150] 取 0.1 毫摩尔 N-(2-甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率:13.03%,熔点:145-147 摄氏度,¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):5.74(s,1H,NH),7.24-7.43(m,4H,ArH),2.85(s,3H,ArCH₃),2.41(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),1.21(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的¹H NMR 数据显示与其化学结构一致,HR MS(m/z):333.1380(M+H)⁺。

[0151] 实施例 43:目标化合物 WH-4-6 的合成及结构鉴定(II-3)

[0152] 取 0.0096 摩尔 N-(3-甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0096 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0192 摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 6 : 1 柱层析纯化,产率:30%;熔点:142-145 摄氏度;¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):8.565(s,1H,NH),7.080(m,4H,ArH),2.623(s,3H,thiadiazolyl-CH₃),2.352(s,3H,-CH₃),1.579(s,9H,C(CH₃)₃),该化合物的¹H NMR 数据显示与其化学结构一致;HR MS(m/z):333.1380(M+H)⁺。

[0153] 实施例 44:目标化合物 YZK-6-48 的合成及结构鉴定(II-4)

[0154] 取 0.1 毫摩尔 N-(4-甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸镁干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶得到产品,收率:6.02%,熔点:143-144 摄氏度,¹H NMR(溶剂:CDCl₃,化学位移):7.31-7.80(m,4H,ArH),5.74(s,1H,NH),2.92(s,3H,ArCH₃),2.46(s,3H,

thiadiazolyl-CH₃), 1.18(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 333.1380 (M+H)⁺。

[0155] 实施例 45: 目标化合物 YZK-7-44 的合成及结构鉴定 (II-5)

[0156] 取 0.1 毫摩尔 N-(2-甲氧基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 34.85%, 熔点: 141-142 摄氏度, ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 9.52(s, 1H, NH), 6.70-8.02(m, 4H, ArH), 4.01(s, 3H, OCH₃), 2.86(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.59(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 371.1148 (M+Na)⁺。

[0157] 实施例 46: 目标化合物 ZQX-2-20-b 的合成及结构鉴定 (II-6)

[0158] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 2.9 克叔丁基胍盐酸盐, 1.0 克 NaOH, 30 毫升的二氯甲烷, 1 毫升水搅拌。在冰浴条件下缓慢滴加 15 毫升含有 1.98 克 3-甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液, 30 分钟完毕, 室温搅拌 5 小时, 分出有机层, 用水洗涤 2 遍, 用无水硫酸钠干燥 12 小时, 抽滤, 旋转蒸发得到 2.2 克中间体 N'-叔丁基-N-(3-甲氧基苯甲酰胍)。

[0159] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 0.0099 摩尔 N'-叔丁基-N-(3-甲氧基苯甲酰胍), 0.1060 摩的三乙胺, 40 毫升二氯甲烷搅拌溶解, 然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 0.0110 摩 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的二氯甲烷溶液 20 毫升, 1 小时滴加完毕, 自然升温, 室温搅拌 5 小时, 减压脱溶, 用 200-300 目硅胶柱层析 (洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚: 乙酸乙酯体积比 2:1), 得到白色固体 0.70 克, 收率 20.29%, 熔点: 151-152 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 1.591(s, 9H, CH₃), 2.809(s, 3H, CH₃), 3.809(s, 3H, CH₃), 7.060-7.325(m, 4H, ArH), 8.127(s, 1H, NH); 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HRMS(m/z): 349.1329 (M+H)⁺。

[0160] 实施例 47: 目标化合物 WH-4-7 的合成及结构鉴定 (II-7)

[0161] 取 0.0104 摩尔 N-(4-甲氧基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0104 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0208 摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 得到粗产物, 二氯甲烷和石油醚重结晶, 产率: 30%, 熔点: 135-137 摄氏度; HR MS(m/z): 349.1329 (M+H)⁺。

[0162] 实施例 48: 目标化合物 YZK-7-34 的合成及结构鉴定 (II-8)

[0163] 取 0.1 毫摩尔 N-(2-氯苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 20.36%, 熔点: 165-169 摄氏度, ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.15(s, 1H, NH), 7.11-7.40(m, 4H, ArH), 2.80(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.62(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 353.0833 (M+H)⁺。

[0164] 实施例 49 : 目标化合物 YZK-7-39 的合成及结构鉴定 (II-9)

[0165] 取 0.1 毫摩尔 N-(3-氯苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 40.49%, 熔点: 138-142 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.33 (s, 1H, NH), 7.33-7.59 (m, 4H, ArH), 2.79 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.59 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致。

[0166] 实施例 50 : 目标化合物 YZK-7-46 的合成及结构鉴定 (II-10)

[0167] 取 0.1 毫摩尔 N-(4-氯苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 54.87%, 熔点: 137-139 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.50 (s, 1H, NH), 7.37-7.56 (m, 4H, ArH), 2.76 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.58 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致, HR MS (m/z): 353.0833 (M+H) $^+$ 。

[0168] 实施例 51 : 目标化合物 YZK-7-19-1 的合成及结构鉴定 (II-11)

[0169] 取 0.1 毫摩尔 N-(2-氟苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 7.51%, 熔点: 109-109 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.44 (s, 1H, NH), 7.12-7.92 (m, 4H, ArH), 2.84 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.60 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致, HR MS (m/z): 337.1129 (M+H) $^+$ 。

[0170] 实施例 52 : 目标化合物 YZK-7-31 的合成及结构鉴定 (II-12)

[0171] 取 0.1 毫摩尔 N-(3-氟苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 63.33%, 熔点: 212-213 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.59 (s, 1H, NH), 7.22-7.40 (m, 4H, ArH), 2.76 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.58 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致, HR MS (m/z): 337.1129 (M+H) $^+$ 。

[0172] 实施例 53 : 目标化合物 WH-3-43-B 的合成及结构鉴定 (II-13)

[0173] 取 0.0133 摩尔 N-(4-氟苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0133 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0139 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完后, 室温搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 5 : 1 柱层析纯化, 熔点: 162-164 摄氏度, 产率: 30%; $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.565 (s, 1H, NH), 7.635 (d, 2H, ArH), 7.080 (d, 2H, ArH), 2.623 (s, 3H,

thiadiazolyl-CH₃), 1.579(s, 9H, CH₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 337.1129 (M+H)⁺。

[0174] 实施例 54: 目标化合物 WH-3-32 的合成及结构鉴定 (II-14)

[0175] 取 0.0057 摩尔 N-(2-三氟甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0057 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0060 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 5:1 和石油醚和乙酸乙酯体积比 4:1 柱层析纯化, 产率: 20%, 熔点: 198-199 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.094(s, 1H, NH), 7.117(m, 4H, ArH), 2.623(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃) 1.558(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致。

[0176] 实施例 55: 目标化合物 WH-3-33 的合成及结构鉴定 (II-15)

[0177] 取 0.0088 摩尔 N-(3-三氟甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0088 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0093 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 得到白色固体收率 28.24%, 熔点: 200-203 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.554(s, 1H, NH), 7.887(s, 1H, ArH), 7.775(q, 2H, ArH), 7.558(t, 1H, ArH), 2.623(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.558(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 387.1097 (M+H)⁺。

[0178] 实施例 56: 目标化合物 WH-3-22 的合成及结构鉴定 (II-16)

[0179] 取 0.01535 摩尔 N-(4-三氟甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶, 加入缚酸剂 0.01535 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.01842 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完后, 室温搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯和二氯甲烷体积比 5:1:1 柱层析纯化, 产率: 46.28%, 熔点: 149-151 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.485(s, 1H, NH), 7.688(m, 4H, ArH), 2.623(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.558(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 387.1097 (M+H)⁺。

[0180] 实施例 57: 目标化合物 WH-4-12 的合成及结构鉴定 (II-17)

[0181] 取 0.0059 摩尔 N-(2-硝基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0062 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0062 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 4:1 柱层析纯化, 产率: 25%, 熔点: 193-195 摄氏度; ¹H NMR (溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.229(s, 1H, ArH), 8.026(s, 1H, ArH), 7.564-7.530(m, 2H, ArH), 6.397(s, 1H, NH), 2.560(s, 3H, CH₃), 1.558(s, 9H, -C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HRMS(m/z): 364.1074 (M+H)⁺。

[0182] 实施例 58: 目标化合物 YZK-7-49 的合成及结构鉴定 (II-18)

[0183] 取 0.1 毫摩尔 N-(3-硝基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 53.65%, 熔点: 167-176 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 9.05(s, 1H, NH), 7.64-8.46(m, 4H, ArH), 2.78(s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.61(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 364.1074(M+H) $^+$ 。

[0184] 实施例 59: 目标化合物 YZK-6-50 的合成及结构鉴定 (II-19)

[0185] 取 0.1 毫摩尔 N-(4-硝基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.12 毫摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.1 毫摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 20.23%, 熔点: 152-155 摄氏度, $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 8.78(s, 1H, NH), 7.76-8.25(m, 4H, ArH), 2.77(s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.59(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致, HR MS(m/z): 364.1074(M+H) $^+$ 。

[0186] 实施例 60: 目标化合物 YZK-7-33 的合成及结构鉴定 (II-20)

[0187] 取 0.01 摩尔 N-(4-乙基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.015 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.015 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 10.41%, HR MS(m/z): 347.1536(M+H) $^+$ 。

[0188] 实施例 61: 目标化合物 YZK-7-4 的合成及结构鉴定 (II-23)

[0189] 取 0.005 摩尔 N-(2-(4-氯苯基)-3-甲基-丁酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.015 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.005 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶得到产品, 收率: 32.36%, HR MS(m/z): 409.1460(M+H) $^+$ 。

[0190] 实施例 62: 目标化合物 WH-3-10 的合成及结构鉴定 (II-25)

[0191] 取 0.0204 摩尔新制备的 N-(菊酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶, 然后加入缚酸剂 0.0306 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0306 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 6:1 柱层析纯化, 产率: 10%, 熔点: 153-155 摄氏度; $^1\text{H NMR}$ (溶剂: CDCl_3 , 化学位移): 4.846(s, 1H, NH), 2.818(d, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.701(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.660(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.570(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.541(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.528(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.125(s, 1H, $-\text{CH}$), 1.027(s, 1H, $-\text{CH}$), 0.748(s, 1H, $-\text{CH}$), 该化合物的 $^1\text{H NMR}$ 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 387.1825(M+Na) $^+$ 。

[0192] 实施例 63: 目标化合物 WH-3-14 的合成及结构鉴定 (II-26)

[0193] 取 0.0197 摩尔新制备的 N-(二氯菊酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯

甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0197 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0207 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 6 : 1 柱层析纯化,产率:35.13%,熔点:146-148 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):7.527(s,1H,NH),5.597(m,1H,=CH),2.806(d,3H,thiadiazolyl- CH_3),2.235(m,1H,-CH),1.534(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),1.240(t,2H,- CH_2),1.162(t,2H,- CH_3),1.072(s,1H,-CH),0.762(s,1H,-CH),0.070(s,2H,-CH),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致;HRMS(m/z):427.0722(M+Na) $^+$ 。

[0194] 实施例 64:目标化合物 WSX-54 的合成及结构鉴定(II-27)

[0195] 取 0.0013 摩尔新制备的 N-(4-氟苯乙酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.002 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0015 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 6 : 1 柱层析纯化,产率:54%,熔点:200-202 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):7.621(m,2H,ArH),7.092(t,2H,ArH),2.788(d,3H,thiadiazolyl- CH_3),2.174(s,2H,- CH_2),1.586(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致。

[0196] 实施例 65:目标化合物 WH-3-42 的合成及结构鉴定(II-28)

[0197] 取 0.0062 摩尔 N-(2,6-二氯苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0062 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0065 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 5 : 1 柱层析纯化,产率:22.43%,熔点:195-198 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):7.445-7.305(m,3H,ArH),5.567(s,1H,NH),2.623(s,3H,thiadiazolyl- CH_3),1.236(s,9H, CH_3),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致;HRMS(m/z):409.0263(M+Na) $^+$ 。

[0198] 实施例 66:目标化合物 WH-2-39 的合成及结构鉴定(II-29)

[0199] 取 0.0047 摩尔 N-乙酰基-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中,加入到 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0094 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0045 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,乙酸乙酯重结晶柱层析纯化,产率:33.81%,熔点:76-78 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):5.543(s,1H,NH),3.028(s,3H,- CH_3),2.623(s,3H,thiadiazolyl- CH_3),1.558(s,9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致;HRMS(m/z):279.0886(M+Na) $^+$ 。

[0200] 实施例 67:目标化合物 WH-2-44 的合成及结构鉴定(II-30)

[0201] 取 0.0109 摩尔 N-丁酰基-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0217 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0217 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 3 : 1 柱层析纯化,产率:27.50%,熔点:75-78 摄氏度; ^1H NMR(溶剂: CDCl_3 ,化学位移):

5.596(s, 1H, NH), 3.051(m, 1H, -CH), 3.026(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.845(m, 1H, -CH), 1.762(m, 2H, -CH₂), 1.071(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.020(t, 3H, -CH₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 285.1380(M+H)⁺。

[0202] 实施例 68: 目标化合物 WH-4-14 的合成及结构鉴定 (II-31)

[0203] 取 0.0293 摩尔 N-辛酰基-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0323 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0323 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 4:1, 产率: 33%, ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.890(s, 1H, NH), 2.787(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.026(m, 2H, -CH₂), 1.509(s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.258-1.103(m, 10H, -CH₂), 0.857(t, 3H, CH₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 341.2006(M+H)⁺。

[0204] 实施例 69: 目标化合物 WH-3-23 的合成及结构鉴定 (II-32)

[0205] 取 0.01169 摩尔 N-(3,5-二氯苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0123 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0100 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤后减压除去溶剂得到白色物质柱层析纯化, 产率: 49.73%, 熔点: 228-231 摄氏度; ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.163(s, 1H, NH), 7.540-7.531(t, 1H, ArH), 7.446(d, 2H, ArH), 2.623(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 1.558(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 387.0444(M+H)⁺。

[0206] 实施例 70: 目标化合物 WH-3-27 的合成及结构鉴定 (II-33)

[0207] 取 0.0144 摩尔 N-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0144 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0150 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 5:1 柱层析纯化, 产率: 13.43%, 熔点: 182-185 摄氏度; ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 8.094(s, 1H, NH), 7.117(m, 3H, ArH), 2.623(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.314(s, 6H, -CH₃), 1.558(s, 9H, C(CH₃)₃), 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 347.1536(M+H)⁺。

[0208] 实施例 71: 目标化合物 WH-4-42 的合成及结构鉴定 (II-36)

[0209] 取 0.0029 摩尔 N-(环己甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0057 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0057 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和二氯甲烷重结晶, 熔点: 182-185 摄氏度, 产率: 25%, ¹H NMR(溶剂: CDCl₃, 化学位移): 7.712(s, 1H, NH), 2.578(s, 3H, thiadiazolyl-CH₃), 2.302(s, 3H, -CH₃), 1.57(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.82-1.60(m, 11H, )-, 该化合物的 ¹H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS(m/z): 325.1693(M+H)⁺。

[0210] 实施例 72 : 目标化合物 WSX-50 的合成及结构鉴定 (II-38)

[0211] 取 0.0144 摩尔 N-(1 甲基 -5- 乙基吡唑 -3- 甲酰基) -N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0144 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0150 摩尔 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 5 : 1 柱层析纯化, 产率 : 13.43%, 熔点 : 182-185 摄氏度; ^1H NMR (溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) : 8.094 (s, 1H, NH), 7.117 (m, 3H, ArH), 2.623 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 2.314 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 1.558 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致; HR MS (m/z) : 347.1536 (M+H) $^+$ 。

[0212] 实施例 73 : 目标化合物 WH-2-36 的合成及结构鉴定 (III-1)

[0213] 取 0.01 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷中, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.02 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.01 摩尔乙酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 3 : 1 柱层析纯化, 产率 : 48.93%, 熔点 : 113-114 摄氏度; ^1H NMR (溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) : 2.69 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 2.587 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.029 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致; HRMS (m/z) : 321.0992 (M+Na) $^+$ 。

[0214] 实施例 74 : 目标化合物 WH-2-43 的合成及结构鉴定 (III-2)

[0215] 取 0.009 摩尔 N-(4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰基) -N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0054 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.027 摩尔丁酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 室温继续搅拌 4 小时, 反应混合物用水洗三次, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤后减压除去溶剂, 石油醚和乙酸乙酯体积比 3 : 1 柱层析纯化, 产率 : 45.76%, 液体, ^1H NMR (溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) : 2.936 (s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 2.849 (s, 2H, $-\text{CH}$), 2.157 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.049 (m, 1H, $-\text{CH}$), 1.714 (m, 4H, $-\text{CH}_2$), 1.348 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.021 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.928 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致。

[0216] 实施例 75 : 目标化合物 : ZQX-2-20-a 的合成及结构鉴定 (IV-1)

[0217] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 0.0099 摩尔 N-(3- 甲氧基苯甲酰基) -N' - 叔丁基胍, 0.1060 摩尔三乙胺, 40 毫升二氯甲烷搅拌溶解, 然后在冰浴条件下缓慢滴加溶有 0.0110 摩尔 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰氯的二氯甲烷溶液 20 毫升, 1 小时滴加完毕, 自然升温, 室温搅拌 5 小时, 减压脱溶, 用 200-300 目硅胶柱层析 (洗脱剂为 60-90 摄氏度的石油醚 : 乙酸乙酯体积比 3 : 1), 得到白色固体 0.42 克, 收率 12.17%, 熔点 : 127-128 摄氏度; ^1H NMR (溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) : 1.189 (s, 9H, CH_3), 2.910 (s, 3H, CH_3), 3.871 (s, 3H, CH_3), 5.702 (s, 1H, NH), 7.166-7.442 (m, 4H, ArH), 该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致, HR MS (m/z) : 349.1329 (M+H) $^+$ 。

[0218] 实施例 76 : 目标化合物 WH-3-43-A 的合成及结构鉴定 (IV-2)

[0219] 取 0.0133 摩尔 N-(4- 氟苯甲酰基) -N' - 叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷, 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入缚酸剂 0.0133 摩尔三乙胺, 冰浴冷却下, 缓慢滴加 0.0139 摩尔 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液, 滴加完后, 室温搅拌 4 小

时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和乙酸乙酯体积比 5 : 1 柱层析纯化,熔点 :168-171 摄氏度,产率 :10 % ; ^1H NMR(溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) :7.922-7.887(q, 2H, ArH), 7.221-7.179(t, 2H, ArH), 5.743(s, 1H, NH), 2.623(s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 1.579(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 该化合物的 ^1H NMR 数据显示与其化学结构一致 ;HR MS(m/z) :337.1129(M+H) $^+$ 。

[0220] 实施例 77 :目标化合物 WH-5-16 的合成及结构鉴定 (V-1)

[0221] 取 0.00454 摩尔制备的 N-(3,6-二氯吡啶-2-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 50 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.0068 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0068 摩尔 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和二氯甲烷混合溶剂重结晶,产率 :30 %, ^1H NMR(溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) :7.557(d, 1H, ArH), 7.209(d, 1H, ArH), 2.795(s, 3H, thiadiazolyl- CH_3), 2.590(s, 3H, - CH_3), 1.645(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), HR MS(m/z) :536.0103(M+Na) $^+$ 。

[0222] 实施例 78 :目标化合物 WSX-40 的合成及结构鉴定 (VI-1)

[0223] 取 0.007 摩尔 N-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰基)-N'-叔丁基胍溶于 20 毫升二氯甲烷,加入 100 毫升圆底烧瓶中,然后加入缚酸剂 0.008 摩尔三乙胺,冰浴冷却下,缓慢滴加 0.0035 摩尔对苯二甲酰氯的 5 毫升二氯甲烷溶液,滴加完后,室温继续搅拌 4 小时,反应混合物用水洗三次,无水硫酸钠干燥过夜,抽滤后减压除去溶剂,石油醚和二氯甲烷重结晶得产物,产率 :21 %, 熔点大于 250 摄氏度 ; ^1H NMR(溶剂 : CDCl_3 , 化学位移) :11.058(s, 1H, NH), 11.011(s, 1H, NH), 7.407(s, 2H, ArH), 2.391(s, 6H, thiadiazolyl- CH_3), 1.464(s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), HR MS(m/z) :581.1724(M+Na) $^+$ 。

[0224] 实施例 79 :本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双胍衍生物的杀虫活性

[0225] 生物测定结果见表 2,表 2 表明,本发明合成的大部分含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双胍类化合物具有很好的杀虫活性,对小菜蛾的活性而言 :在 400 微克 / 毫升时,化合物 I-5、I-7、I-18、I-23、I-27、I-34、I-35、I-36、I-39、II-7、II-10、II-14、II-36 和 IV-1、IV-2、V-1、VI-1 的杀虫活性与同类结构的阳性对照药剂虫酰肼的杀虫活性相当或高于阳性对照药剂虫酰肼的杀虫活性 ;在 200 微克 / 毫升时,化合物 I-4、I-6、I-7、I-8、I-10、I-11、I-12、I-14、I-15、I-20、I-21、I-22、I-24、I-25、I-26、I-32、I-38、II-2、II-3、II-4、II-5、II-8、II-9、II-12、II-15、II-16、II-17、II-18、II-19、II-23、II-29、II-38 和 III-1、III-2 的杀虫活性与同类结构的阳性对照药剂虫酰肼的杀虫活性相当或高于阳性对照药剂虫酰肼的杀虫活性 ;。对蚊幼虫而言,在 2 微克 / 毫升时,化合物 I-1、I-10、I-15、I-22、I-31、I-38 和 II-2、II-13、II-15、II-16、II-20、II-25、II-28、II-31 的杀虫活性与同类结构的阳性对照药剂虫酰肼的杀虫活性相当或高于阳性对照药剂虫酰肼的杀虫活性。部分化合物的活性达到了 100 %, 特别突出,显著高于阳性对照药剂。

[0226] 实施例 80 :本发明的含 4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双胍衍生物的抑菌活性

[0227] 本发明测试的农业上常见植物病原真菌的名称和代号包括 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*) ;CB :甜菜褐斑病菌 (*Cercospora beticola*) ;CL :西瓜炭疽病菌 :(*Colletotrichum lagenarium*) ;FO :黄瓜枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum*) ;GZ :小麦

赤霉病菌 (*Gibberella zeae*) ;PG :水稻稻瘟病菌 (*Phyricularia grisea*(Cooke)Sacc.) ;PI :马铃薯晚疫病病菌 (*Phytophthorainfestans*(Mont.)de Bary) ;PP :苹果轮纹病菌 (*Physalospora piricola*) ;PS :水稻纹枯病菌 (*Pellicularia sasakii*) ;RS :立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani kuhn*),这些菌种能代表农业生产中田间发生的大部分病原菌的种属。菌体生长率法测定结果见表 2,表 2 表明,本发明的大部分含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼化合物对测定的大部分病原真菌的生长有不同程度的抑制作用,其抑菌活性显著高于阳性对照药剂虫酰肼的抑菌活性。

[0228] 实施例 81 :本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物诱导烟草抗烟草花叶病毒的效果

[0229] 诱导活性的测定试验的结果表明,标准的植物诱导抗病激活剂 BTH 和噻酰菌胺能诱导烟草产生对 TMV 的抗性,本发明的大部分含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物具有较好的诱导烟草抗 TMV 的活性,部分化合物在 100 微克 / 毫升灌根 10 毫升时的诱导效果达到了 85%。是因为上述化合物在烟草体内降解成了有诱导抗病毒活性的 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸,从化学结构看,本发明的所有化合物在植物体内在 5- 位的 C = O 均可被水分子或 OH⁻ 离子进攻,从而水解出 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸,与 TDL 的代谢产物一致。因此,本发明的化合物具有抗植物病毒和诱导植物产生对植物病毒病害产生抗性的效果。

[0230] 实施例 82 :本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与抗病毒剂组合在防治农业和林业以及园艺植物病毒病中的应用

[0231] 含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与现有的抗植物病毒药剂苯并噻二唑、噻酰菌胺、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸钠、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸乙酯、DL-β - 氨基丁酸、病毒唑、安托芬、宁南霉素、噻酰胺、甲噻诱胺或水杨酸、嘧肽霉素、二氯异烟酸、烯丙异噻唑中任意 1 个或 2 个化合物组合可用于防治农业害虫如东亚飞蝗、云斑车蝗、中华稻蝗、日本黄脊蝗、单刺蝼蛄、东方蝼蛄、稻蓟马、烟蓟马、温室蓟马、稻管蓟马、麦筒管蓟马、温室白粉虱、烟粉虱、黑尾叶蝉、大青叶蝉、棉叶蝉、斑衣蜡蝉、褐飞虱、白背飞虱、灰飞虱、甘蔗扁角飞虱、棉蚜、麦二叉蚜、麦长管蚜、桃蚜、高粱蚜、萝卜蚜、吹绵蚧、桑盾蚧、矢尖盾蚧、梨圆蚧、白蜡虫、红蜡蚧、朝鲜球坚蚧、梨网蝽、香蕉网蝽、细角花蝽、微小花蝽、针缘蝽、稻蛛缘蝽、稻褐蝽、稻黑蝽、稻绿蝽、绿盲蝽、苜蓿盲蝽、中黑盲蝽、大草蛉、丽草蛉、中华草蛉、谷蛾、衣蛾、黄刺蛾、褐刺蛾、扁刺蛾、麦蛾、棉红铃虫、甘薯麦蛾、小菜蛾、桃小食心虫、大豆食心虫、桃小食心虫、苹果顶梢卷叶蛾、褐带长卷叶蛾、拟小黄卷叶蛾、二化螟、豆荚螟、玉米螟、三化螟、菜螟、稻纵卷叶螟、条螟、棉卷叶野螟、桃蛀螟、黏虫、斜纹夜蛾、稻螟蛉、棉小造桥虫、甜菜夜蛾、大螟、棉铃虫、鼎点金刚钻、小地老虎、大地老虎、黄地老虎、盗毒蛾、舞毒蛾、甘薯天蛾、豆天蛾、直纹稻弄蝶、隐纹谷弄蝶、柑橘凤蝶、玉带凤蝶、菜粉蝶、苎麻赤蛱蝶、苎麻黄蛱蝶、豆芫菁、金星步甲、皱鞘步甲、麦穗步甲、沟金针虫、细胸金针虫、谷斑皮蠹、黑皮蠹、柑橘小吉丁虫、金缘吉丁虫、黄粉虫、黑粉虫、赤拟谷盗、杂拟谷盗、铜绿异丽金龟、暗黑金龟、华北大黑鳃金龟、桑天牛、星天牛、橘褐天牛、桃红颈天牛、大猿叶虫、小猿叶虫、黄守瓜、黄曲条跳甲、绿豆象、豌豆象、蚕豆象、玉米象、米象、小麦叶蜂、梨实蜂、黄带姬蜂、黏虫白星姬蜂、螟蛉悬茧姬蜂、棉铃虫齿唇姬蜂、螟黑点疣姬蜂、蚊、蝇、虻、麦红吸浆虫、麦黄吸浆虫、稻瘿蚊、柑橘大实蝇、瓜实蝇、麦叶灰潜蝇、美洲

斑潜蝇、豆秆黑潜蝇、麦秆蝇、种蝇、葱蝇、萝卜蝇、伞裙追寄蝇、玉米螟厉寄蝇、黏虫缺须寄蝇等；同时诱导植物产生对病毒病害和真菌病害的抗性，诱导烟草抗 TMV 或用于直接防治 TMV，可用于诱导稻谷、小麦、大麦、燕麦、玉米、高粱、甘薯、马铃薯、木薯、大豆、蚕豆、豌豆、绿豆、小豆、棉花、蚕桑、花生、油菜、芝麻、向日葵、甜菜、甘蔗、咖啡、可可、人参、贝母、橡胶、椰子、油棕、剑麻、烟草、瓜、果、茶、山野菜、竹笋、啤酒花、胡椒等农业植物、园艺植物、经济植物、林业植物产生对害虫尤其是传毒昆虫和病毒病害的防治。上述含 1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与商品抗病毒药剂在组合物中的比例为 1%：99% 到 99%：1%，组合物加工的剂型选自可湿性粉剂、缓释剂、粉剂、微胶囊悬浮剂、可分散浓剂、种子处理乳剂、水乳剂、大粒剂、颗粒剂、微乳剂、油悬浮剂、油剂、用农药包衣的种子、悬乳剂、水溶性粒剂、可溶性浓剂、水分散性粒剂中的任意一种；这些组合物之间均表现出相加作用或增效作用，在保持杀虫活性的同时，其抗病毒活性的效果均大于任何一个化合物单独使用的效果，所有测定的结果均大于 80%；没有发现具有颉颃作用的组合物，组合物的药效持效期均超过了 21 天。

[0232] 这些组合物适用的主要作物包括谷类作物（包括稻谷、小麦、大麦、燕麦、玉米、谷子、高粱等）、薯类作物（包括甘薯、马铃薯、木薯等）、豆类作物（包括大豆、蚕豆、豌豆、绿豆、小豆等）和纤维作物（棉花、麻类、蚕桑等）、油料作物（花生、油菜、芝麻、大豆、向日葵等）、糖料作物（甜菜、甘蔗等）、饮料作物（茶叶、咖啡、可可等）、嗜好作物（烟叶等）、药用作物（人参、贝母等）、热带作物（橡胶、椰子、油棕、剑麻等）等粮食作物和水果、花卉、油料、糖料以及棉、麻、茶、烟草、中药材等经济作物以及种植瓜、果、茶、蚕桑、蔬菜（含各种山野菜等）、竹笋、花卉及观赏植物、啤酒花、药材、胡椒、种苗及其他园艺作物等园艺作物如烟草（烤烟、晾烟、晒烟）、蔬菜（番茄、辣椒、萝卜、黄瓜、白菜、芹菜、榨菜、甜菜、油菜、葱、蒜等）、瓜类（西瓜、甜瓜、哈密瓜、木瓜等）、豆类（大豆、蚕豆、荷兰豆等）、马铃薯、小麦、玉米、水稻、花生、果树（苹果、香蕉、柑桔、桃树、番木瓜）、花卉（如兰花）、盆景等；病毒病害包括烟草花叶病毒病、各种瓜类病毒病、各种茄果类病毒病、豆类病毒病、十字花科病毒病、粮油作物病毒病、棉花病毒病及各种果树病毒病等，其中危害严重的主要有：烟草病毒病、辣甜椒病毒病、番茄病毒病、大白菜病毒病、水稻病毒病包括水稻矮缩病、黄矮病、条纹叶枯病、番茄蕨叶病毒病、辣椒花叶病毒病和烟草脉坏死病毒病、玉米矮花叶病、花椰菜花叶病毒、柑橘病毒病、建兰花叶病毒、建兰环斑病毒等。

[0233] 实施例 83：本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与杀菌剂组合防治农业和林业以及园艺植物病害中的应用

[0234] 生物测定结果表明，本发明的所有含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与现有的杀菌剂如苯并噻二唑、噻酰菌胺、噻酰胺、甲噻诱胺、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸钠、4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑 -5- 甲酸乙酯、DL- β - 氨基丁酸、病毒唑、安托芬、宁南霉素、噻酰胺、甲噻诱胺或水杨酸、霜脲氰、福美双、福美锌、代森锰锌、乙磷铝、甲基硫菌灵、百菌清、敌可松、腐霉利、苯锈啉、甲基托布津、托布津、精甲霜灵、水杨酸、氟吗啉、烯酰吗啉、高效甲霜灵、高效苯霜灵、双氯氰菌胺、磺菌胺、甲磺菌胺、噻氟菌胺、氟酰胺、叶枯酞、环丙酰菌胺、环氟菌胺、环酰菌胺、氰菌胺、硅噻菌胺、吡唑菌胺、吡噻菌胺、双炔酰菌胺、苯酰菌胺、甲呋酰胺、萎锈灵、乙菌利、异菌脲、嘧菌酯、醚菌胺、氟嘧菌酯、醚菌酯、苯氧菌胺、肟醚菌胺、啉氧菌酯、唑菌胺酯、肟菌酯、烯肟菌酯、烯肟菌

胺、氧环唑、糠菌唑、环丙唑醇、苯醚甲环唑、烯唑醇、高效烯唑醇、氟环唑、腈苯唑、氟唑唑、氟硅唑、粉唑醇、己唑醇、亚胺唑、种菌唑、叶菌唑、腈菌唑、戊菌唑、丙环唑、丙硫菌唑、硅氟唑、戊唑醇、四氟醚唑、三唑醇、灭菌唑、联苯三唑醇、噻菌灵、麦穗宁、抑霉唑、高效抑霉唑、咪鲜胺、氟菌唑、氰霜唑、咪唑菌酮、噁咪唑、稻瘟酯、噁唑菌酮、啉菌噁唑、噁霉灵、噁霜灵、噻唑菌胺、土菌灵、辛噻酮、苯噻硫氰、十二环吗啉、丁苯吗啉、十三吗啉、拌种咯、咯菌腈、氟啉胺、啉斑肟、环啉菌胺、啉酰菌胺、氟啉酰菌胺、啉菌胺、啉菌环胺、氟啉菌胺、啉菌胺、啉霉胺、氯苯啉醇、氟苯啉醇、灭螨猛、二氰蒽醌、乙氧喹啉、羟基喹啉、丙氧喹啉、苯氧喹啉、乙霉威、异丙菌胺、苯噻菌胺、霜霉威、磺菌威、敌瘟磷、异稻瘟净、吡菌磷、甲基立枯磷、灭瘟素、春雷霉素、多抗霉素、多氧霉素、有效霉素、井冈霉素、链霉素、甲霜灵、呋霜灵、苯霜灵、呋酰胺、灭锈胺、多菌灵、苯菌灵、甲基硫菌灵、三唑酮、乙嘧酚磺酸酯、二甲嘧酚、乙嘧酚、敌菌丹、克菌丹、灭菌丹、乙烯菌核利、氟氯菌核利、菌核净、百菌清、稻瘟灵、稻瘟净、叶枯唑、五氯硝基苯、代森锰锌、丙森锌、三乙膦酸铝、硫磺、波尔多液、硫酸铜、氧氯化铜、氧化亚铜、氢氧化铜、苯菌酮、戊菌隆、啉菌酮、四氯苯酞、咯唑酮、螺环菌胺、三环唑、噻胺灵、多果啉、双胍辛盐、双胍辛胺、氯硝胺、苯磺菌胺、甲磺菌胺、吡啉酯、敌磺钠、啉菌酮、烯丙苯噻唑、溴硝醇、碘甲烷、威百亩、敌线酯、棉隆、二氯异丙醚、噻唑磷、硫线磷、丰索磷、虫线磷、苯线磷、灭线磷、除线磷、氯唑磷、丁硫环磷、杀线威、涕灭威、克百威、硫酰氟、二氯丙烯、二氯异烟酸、烯丙异噻唑等其它已知任何可作为杀菌剂中的任意一种或两种组合使用；本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物在组合物中的质量比例是 1% -90%，药剂的防治效果好，这些组合物具有一定的增效作用和相加作用，未发现具有拮抗作用的组合物；上述组合物可以用于农业植物病害和园艺植物病害的防治，防治对象包括卵菌纲的绵霉属、丝囊霉属、腐霉属、疫霉属、指梗霉属、单轴霉属、假霜霉属、霜霉属等二十余个属的病原物或病毒引起种粮食作物、经济作物、园艺植物和林业植物产生溢脓、黑粉、白粉、锈粉、绵霉、霜霉、疮痂、卷叶、肿瘤、紫斑、叶烧、叶枯、萎蔫、轮纹、流胶、溃疡、角斑、黄萎、花叶、褐斑、腐烂、穿孔、落叶、落果、落枝等症状的病害，上述含 1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与商品杀菌剂在组合物中的比例为 1%：99% 到 99%：1%，组合物加工的剂型选自可湿性粉剂、缓释剂、粉剂、微胶囊悬浮剂、可分散浓剂、种子处理乳剂、水乳剂、大粒剂、颗粒剂、微乳剂、油悬浮剂、油剂、用农药包衣的种子、悬乳剂、水溶性粒剂、可溶性浓剂、水分散性粒剂中的任意一种。

[0235] 利用类似的方法确定，本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼化合物与上述商品杀菌剂之间的组合可用于诱导农业作物和林业植物及园艺植物抗病原细菌和植物病原真菌引起的病害。这些作物包括：谷类作物（包括稻谷、小麦、大麦、燕麦、玉米、谷子、高粱等）、薯类作物（包括甘薯、马铃薯、木薯等）、豆类作物（包括大豆、蚕豆、豌豆、绿豆、小豆等）纤维作物（棉花、麻类、蚕桑等）、油料作物（花生、油菜、芝麻、大豆、向日葵等）、糖料作物（甜菜、甘蔗等）、饮料作物（茶叶、咖啡、可可等）、嗜好作物（烟叶等）、药用作物（人参、贝母等）、热带作物（橡胶、椰子、油棕、剑麻等）等粮食作物和水果、花卉、油料、糖料以及棉、麻、茶、烟草、中药材等经济作物及种植瓜、果、茶、蚕桑、蔬菜（含各种山野菜等）、竹笋、花卉及观赏植物、啤酒花、药材、胡椒、种苗及其他园艺作物等园艺作物。

[0236] 实施例 84：本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与杀虫剂组合防治农业和林业以及园艺植物虫害中的应用

[0237] 本发明的所有含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与商品杀虫剂组合物的质量比列为 1% : 99% 到 99% : 1%, 可直接兑水后喷雾, 其制剂中包含农业上可以接受的溶剂和乳化剂以及助溶剂和增效剂等, 组合物加工的剂型选自可湿性粉剂、缓释剂、粉剂、微胶囊悬浮剂、可分散浓剂、种子处理乳剂、水乳剂、大粒剂、颗粒剂、微乳剂、油悬浮剂、油剂、用农药包衣的种子、悬乳剂、水溶性粒剂、可溶性浓剂、水分散性粒剂中的任意一种; 可以防治的虫害主要有红蜘蛛、东亚飞蝗、云斑车蝗、中华稻蝗、日本黄脊蝗、单刺蝼蛄、东方蝼蛄、稻蓟马、烟蓟马、温室蓟马、稻管蓟马、麦筒管蓟马、温室白粉虱、烟粉虱、黑尾叶蝉、大青叶蝉、棉叶蝉、斑衣蜡蝉、褐飞虱、白背飞虱、灰飞虱、甘蔗扁角飞虱、棉蚜、麦二叉蚜、麦长管蚜、桃蚜、高粱蚜、萝卜蚜、吹绵蚧、桑盾蚧、矢尖盾蚧、梨圆蚧、白蜡虫、红蜡蚧、朝鲜球坚蚧、梨网蝽、香蕉网蝽、细角花蝽、微小花蝽、针缘蝽、稻蛛缘蝽、稻褐蝽、稻黑蝽、稻绿蝽、绿盲蝽、苜蓿盲蝽、中黑盲蝽、大草蛉、丽草蛉、中华草蛉、谷蛾、衣蛾、黄刺蛾、褐刺蛾、扁刺蛾、麦蛾、棉红铃虫、甘薯麦蛾、小菜蛾、桃小食心虫、大豆食心虫、桃小食心虫、苹果顶梢卷叶蛾、褐带长卷叶蛾、拟小黄卷叶蛾、二化螟、豆荚螟、玉米螟、三化螟、菜螟、稻纵卷叶螟、条螟、棉卷叶野螟、桃蛀螟、黏虫、斜纹夜蛾、稻螟蛉、棉小造桥虫、甜菜夜蛾、大螟、棉铃虫、鼎点金刚钻、小地老虎、大地老虎、黄地老虎、盗毒蛾、舞毒蛾、甘薯天蛾、豆天蛾、直纹稻弄蝶、隐纹谷弄蝶、柑橘凤蝶、玉带凤蝶、菜粉蝶、苎麻赤蛱蝶、苎麻黄蛱蝶、豆芫菁、金星步甲、皱鞘步甲、麦穗步甲、沟金针虫、细胸金针虫、谷斑皮蠹、黑皮蠹、柑橘小吉丁虫、金缘吉丁虫、黄粉虫、黑粉虫、赤拟谷盗、杂拟谷盗、铜绿异丽金龟、暗黑金龟、华北大黑鳃金龟、桑天牛、星天牛、橘褐天牛、桃红颈天牛、大猿叶虫、小猿叶虫、黄守瓜、黄曲条跳甲、绿豆象、豌豆象、蚕豆象、玉米象、米象、小麦叶蜂、梨实蜂、黄带姬蜂、黏虫白星姬蜂、螟蛉悬茧姬蜂、棉铃虫齿唇姬蜂、螟黑点疣姬蜂、蚊、蝇、虻、麦红吸浆虫、麦黄吸浆虫、稻瘿蚊、柑橘大实蝇、瓜实蝇、麦叶灰潜蝇、美洲斑潜蝇、豆秆黑潜蝇、麦秆蝇、种蝇、葱蝇、萝卜蝇、伞裙追寄蝇、玉米螟厉寄蝇、黏虫缺须寄蝇等农业害虫、林业害虫、园艺害虫和卫生害虫, 防治方式同时也包括兼治; 本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼化合物可与下组的杀虫剂中的一种或多种混合使用: 毒死蜱、地亚啉、啉虫脒、甲氨基阿维菌素、弥拜菌素、阿维菌素、多杀菌素、氰戊菊酯、高效氰戊菊酯、氯氰菊酯、高效氯氰菊酯、三氟氯氰菊酯、溴氰菊酯、甲氰菊酯、Beta- 氟氯氰菊酯、氟氯氰菊酯、Lambda- 三氟氯氰菊酯、二氯苯醚菊酯、苄氯菊酯、丙烯菊酯、功夫菊酯、联苯菊酯、氯菊酯、醚菊酯、氟氯苯菊酯、氯氟胺氰戊菊酯、吡虫啉、啉虫脒、烯啉虫胺、氯噻啉、噻虫啉、噻虫嗪、噻虫胺、呋虫胺、可尼丁、达特南、除虫脲、灭幼脲、伏虫隆、除虫隆、氟铃脲、氟虫脲、啉虫隆、虱螨脲、毒虫脲、氟幼脲、Noviflumuron、氟螨脲、Novaluron、氟啉脲、Bay sir 6874、噻虫脲、Bistrifluron、呋喃虫酰肼、虫酰肼、氯虫酰肼、甲氧虫酰肼、环虫酰肼、乐果、氧化乐果、敌敌畏、乙酰甲胺磷、三唑磷、啶硫磷、啉啉硫磷、氯啉磷、叶蝉散、西维因、抗蚜威、速灭威、异丙威、杀螟丹、仲丁威、叶飞散、甲萘威、丙硫克百威、丁硫克百威、杀螟丹、溴螨酯、噻螨酮、啉螨酯、啉螨酮、四螨嗪、炔螨特、丁醚脲、丙硫克百威、吡蚜酮、螺螨酯、螺虫酯、螺虫乙酯、丁烯氟虫腈、三唑锡、噻嗪酮、灭线磷、氟虫腈、杀虫单、杀虫双、氟虫酰胺、氯虫酰胺或吡螨胺、溴虫腈、吡啉酮、乙螨唑、吡螨胺、啉幼酮、吡丙醚、埃玛菌素等, 组合药剂的防效好, 且药效发挥稳定。

[0238] 实施例 85: 本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与商品农药复配制剂的加工工艺和稳定性

[0239] 本发明的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼衍生物与商品农药的混合制剂加工工艺见表 3, 表 3 可见, 大部分药剂均可按照表述的方法进行加工, 液体制剂主要的组分为有效成分和助溶剂以及表面活性剂以及增效剂、抗冻剂、稳定剂、增稠剂或渗透剂等其他的组分等, 固体制剂的组成主要包括有效成分、表面活性剂以及填料等其他农业上可以接受的助剂组分, 对加工的制剂进行冷储试验, 液体制剂在 0 ± 2 摄氏度放置 1 周无沉淀析出, 固体制剂在 54 ± 2 摄氏度放置 2 周, 药剂不出现结块现象, 所有制剂储存放置前后的药剂药效无显著差异, 混合有效成分的分解率在 5% 以内, 说明药剂稳定性合格。

[0240] 表 1 本发明合成的含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼类衍生物的化学结构

[0241]

类型	化合物编号	化学结构	类型	化合物编号	化学结构
I-1	YZK-6-32		II-1		
I-2	YZK-6-40		II-2	YZK-7-29	
I-3	YZK-6-42		II-3	WH-4-6	
I-4	YZK-6-45		II-4	YZK-6-48	
I-5	YZK-7-42		II-5	YZK-7-44	
I-6	ZQX-2-18		II-6	ZQX-2-20-b	
I-7	YZK-6-41		II-7	WH-4-7	
I-8	YZK-7-35		II-8	YZK-7-34	
I-9	YZK-7-38		II-9	YZK-7-39	
I-10	YZK-7-45		II-10	YZK-7-46	
I-11	YZK-7-15		II-11	YZK-7-19-1	
I-12	YZK-7-19-5		II-12	YZK-7-31	
I-13	YZK-6-37		II-13	WH-3-43-B	
I-14	WH-2-34		II-14	WH-3-32	
I-15	WH-2-35		II-15	WH-3-33	
I-16	WH-3-18		II-16	WH-3-22	
I-17	YZK-7-50-1		II-17	WH-4-12	

[0242] 表1 本发明合成的含4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼类衍生物的化学结构 (续)

[0243]

类型	化合物编号	化学结构	类型	化合物编号	化学结构
I-18	YZK-7-48		II-18	YZK-7-49	
I-19	WH-2-33		II-19	YZK-6-50	
I-20	YZK-7-11		II-20	YZK-7-33	
I-21	YZK-6-36		II-21	-	-
I-22	YZK-6-39		II-22		
I-23	YZK-7-3		II-23	YZK-7-4	
I-24	YZK-7-6		II-24		
I-25	YZK-7-16		II-25	WH-3-10	
I-26	YZK-7-17		II-26	WH-3-14	
I-27	WH-5-28		II-27	WSX-54	
I-28	WH-2-32		II-28	WH-3-42	
I-29			II-29	WH-2-39	
I-30			II-30	WH-2-44	
I-31	WH-3-15		II-31	WH-4-14	
I-32	WH-3-21		II-32	WH-3-23	
I-33	WH-3-25		II-33	WH-3-27	

[0244] 表1 本发明合成的含4-甲基-1,2,3-噻二唑基团的双酰肼类衍生物的化学结构(续)

[0245]

类型	化合物编号	化学结构	类型	化合物编号	化学结构
I-34	WH-4-18		II-34		
I-35	WH-4-30		II-35		
I-36	WH-4-37		II-36	WH-4-42	
I-37	WH-5-11		II-37		
I-38	WSX-44		II-38	WSX-50	
I-39	WH-4-40		II-39		
III-1	WH-2-36		IV-1	ZQX-2-20-a	
III-2	WH-2-43		IV-2	WH-3-43-A	
V	WH-5-16		VI	WSX-40	

[0246] 表3 本发明中的化合物的生物活性测定结果(%)

[0247]

编号	试验代号	AS	CA	GZ	PP	BC	RC	PS	SS	PI	PXL2	PXL4	M2
I-1	YZK-6-32	43.48	58.33	18.75	17.50	63.16	56.67	41.03	91.49	86.96	0	-	100
I-2	YZK-6-40	47.83	52.78	33.33	25.00	47.37	60.00	17.95	100.00	34.78	7.70	-	20
I-3	YZK-6-42	39.13	52.78	29.17	20.00	21.05	63.33	26.92	100.00	26.09	0	-	20
I-4	YZK-6-45	34.78	50.00	31.25	30.00	5.26	53.33	32.05	97.87	13.04	14.60	-	10
I-5	YZK-7-42	16.67	14.29	20.45	50.00	17.39	30.61	1.18	79.17	14.29	-	30.00	10
I-6	ZQX-2-18	23.81	21.05	32.50	52.00	60.00	63.16	49.02	34.21	37.50	36.84	-	20
I-7	YZK-6-41	43.48	58.33	33.33	15.00	21.05	58.33	34.62	95.74	26.09	25.00	-	10
I-8	YZK-7-35	22.22	21.43	22.73	8.00	30.43	20.41	0	50.00	42.86	78.90	-	10
I-9	YZK-7-38	27.78	7.14	20.45	40.00	26.09	32.65	2.35	58.33	28.57	0.0	-	30
I-10*	YZK-7-45	33.33	21.43	22.73	34.00	52.17	36.73	29.41	29.17	38.10	25.00	-	100
I-11	YZK-7-15	50.00	14.29	70.00	28.57	38.30	53.97	28.92	36.67	32.00	17.10	-	10
I-12	YZK-7-19-5	36.36	4.76	72.00	40.00	57.45	47.62	19.28	43.33	44.00	26.30	-	10
I-13	YZK-6-37	30.43	55.56	33.33	62.50	42.11	58.33	17.95	97.87	26.09	2.40	-	10
I-14	WH-2-34	33.33	36.84	22.50	44.00	56.00	47.37	47.06	30.26	58.33	15.00	-	10
I-15	WH-2-35	28.57	52.63	15.00	34.00	20.00	84.21	37.25	30.26	54.17	45.90	-	40
I-16	WH-3-18	33.33	31.58	15.00	44.00	68.00	52.63	33.33	26.32	62.50	5.00	-	30
I-17	YZK-7-50-1	38.89	28.57	27.27	52.00	60.87	40.82	0	54.17	52.38	-	45.00	10
I-18	YZK-7-48	39.13	50.00	31.25	72.50	63.16	65.00	23.08	100.00	69.57	-	22.50	30
I-19	WH-2-33	42.86	26.32	37.50	58.00	60.00	60.53	37.25	34.21	37.50	5.00	-	10
I-20	YZK-7-11	16.67	28.57	20.45	24.00	47.83	48.98	36.47	47.92	4.76	69.70	-	10

I-21	YZK-6-36	39.13	58.33	29.17	15.00	31.58	63.33	3.85	97.87	26.09	33.30	-	20
I-22	YZK-6-39	34.78	58.33	27.08	40.00	31.58	63.33	47.44	100.00	21.74	14.30	-	40
I-23	YZK-7-3	45.45	16.67	70.00	37.14	40.43	39.68	56.63	26.67	12.00	-	84.62	30
I-24	YZK-7-6	50.00	35.71	36.36	4.00	69.57	61.22	47.06	93.75	28.57	55.6	-	20
I-25	YZK-7-16	42.86	0	0	58.97	18.18	54.84	36.62	36.36	9.52	50.00	-	20
I-26	YZK-7-17	54.55	28.57	84.00	50.00	51.06	71.43	32.53	16.67	48.00	42.50	-	0
I-27	WH-5-28	0	0	7.69	18.42	37.93	13.16	7.04	44.19	2.00	-	22.50	20
I-28	WH-2-32	52.38	36.84	25.00	38.00	40.00	47.37	50.98	32.89	41.67	0	-	-
I-31	WH-3-15	15.00	17.65	28.89	34.85	50.00	30.00	25.00	28.95	22.22	5.26	-	60
I-32	WH-3-21	42.86	57.89	30.00	66.00	60.00	68.42	66.67	40.79	45.83	17.07	-	10
I-33	WH-3-25	33.33	47.37	25.00	54.00	60.00	39.47	35.29	26.32	54.17	10.00	-	30
I-34	WH-4-18	5.26	0	0	18.42	34.48	0	0	16.28	22.22	-	48.78	20
I-35	WH-4-30	0	0	25.00	26.67	41.18	84.00	40.82	30.26	8.33	-	35.00	20
I-36	WH-4-37	26.67	22.22	29.17	23.33	55.88	24.00	63.27	34.21	25.00	-	44.12	10
I-37	WH-5-11	0	0	11.54	21.05	20.69	18.42	0	20.93	3.70	-	12.95	0
I-38	WSX-44	22.22	63.64	24.39	28.13	32	41.67	28.95	16.67	16.67	12.50	-	40
I-39	WH-4-40	5.26	0	0	5.26	3.1	10.53	0	62.79	3.70	-	24.39	10
II-2	YZK-7-29	33.33	21.43	31.82	28.00	34.78	28.57	3.53	93.75	28.57	67.50	-	100
II-3	WH-4-6	0	66.67	16.67	33.33	55.88	14.00	48.98	31.58	4.17	12.20	-	20
II-4	YZK-6-48	34.78	58.33	27.08	22.50	26.32	55.00	29.49	95.74	0	37.00	-	0
II-5	YZK-7-44	27.78	21.43	22.73	70.00	34.78	2.04	2.35	58.33	33.33	28.95	-	10
II-6	ZQX-2-20-b	33.33	21.05	25.00	52.00	60.00	34.21	45.10	28.95	33.33	-	10.00	10
II-7	WH-4-7	26.67	33.33	41.67	33.33	26.47	18.00	59.18	23.68	20.83	-	27.50	10
II-8	YZK-7-34	27.78	14.29	27.27	32.00	30.43	40.82	15.29	81.25	0	23.70	-	20
II-9	YZK-7-39	38.89	35.71	20.45	36.00	56.52	36.73	29.41	58.33	14.29	25.00	-	0
II-10	YZK-7-46	50.00	42.86	31.82	32.00	13.04	48.98	10.59	68.75	23.81	-	42.50	20
II-11	YZK-7-19-1	40.91	26.19	76.00	34.29	31.91	61.90	15.66	53.33	44.00	2.40	-	30
II-12	YZK-7-31	44.44	42.86	25.00	26.00	13.04	28.57	5.88	47.92	14.29	96.60	-	10
II-13	WH-3-43-B	20.00	11.76	2.22	27.27	33.33	40.00	37.50	27.63	29.63	2.86	-	40
II-14	WH-3-32	5.26	0	2.50	26.32	24.14	18.42	0	62.79	3.70	ND	35.00	ND
II-15	WH-3-33	52.38	31.58	22.50	40.00	48.00	63.16	33.33	35.53	41.67	32.40	-	100
II-16	WH-3-22	52.38	42.11	30.00	54.00	76.00	60.53	45.10	32.89	66.67	13.33	-	40
II-17	WH-4-12	22.22	27.27	46.34	21.88	28.00	22.22	21.05	100	8.33	15.80	-	20

[0248] 表 3 本发明中的化合物的生物活性测定结果 (%) (续)

[0249]

编号	试验代号	AS	CA	GZ	PP	BC	RC	PS	SS	PI	PXL2	PXL4	M2
II-18	YZK-7-49	44.44	50.00	20.45	32.00	30.43	46.94	24.71	68.75	14.29	34.21	-	10
II-19	YZK-6-50	47.83	52.78	39.58	5.00	31.58	70.00	17.95	97.87	21.74	33.30	-	30
II-20	YZK-7-33	38.89	35.71	34.09	36.00	60.87	44.90	10.59	95.83	19.05	0	-	100
II-23	YZK-7-4	33.33	28.57	31.82	68.00	60.87	36.73	1.18	81.25	28.57	12.10	-	10
II-25	WH-3-10	28.57	26.32	30.00	42.00	72.00	50.00	52.94	32.89	45.83	7.50	-	40
II-26	WH-3-14	28.57	31.58	22.50	58.00	44.00	50.00	74.51	43.42	58.33	2.80	-	30
II-27	WSX-54	44.44	42.86	22.73	0	17.39	53.06	8.24	68.75	33.33	6.20	-	30
II-28	WH-3-42	33.33	26.32	37.50	30.00	64.00	34.21	49.02	43.42	29.17	4.88	-	40
II-29	WH-2-39	47.62	36.84	22.50	54.00	56.00	50.00	45.10	38.16	50.00	28.57	-	0
II-30	WH-2-44	47.62	52.63	35.00	40.00	48.00	52.63	66.67	34.21	37.50	2.70	-	20
II-31	WH-4-14	20.00	77.78	25.00	33.33	55.88	26.00	46.94	28.95	16.67	7.69	-	50
II-32	WH-3-23	42.86	21.05	37.50	42.00	36.00	81.58	29.41	31.58	41.67	5.13	-	20
II-33	WH-3-27	61.90	42.11	22.50	50.00	52.00	63.16	45.10	34.21	25.00	5.13	-	10
II-36	WH-4-42	13.33	33.33	54.17	36.67	41.18	14.00	55.10	31.58	20.83	-	34.15	30
II-38	WSX-50	27.78	36.36	12.20	37.50	28.00	41.67	23.68	41.67	16.67	15.80	-	20
III-1	WH-2-36	42.86	26.32	37.50	58.00	60.00	68.42	70.59	23.68	41.67	15.00	-	30
III-2	WH-2-43	10.00	11.76	13.33	27.27	66.67	20.00	28.13	23.68	25.93	10.00	-	10
IV-1	ZQX-2-20-a	38.10	31.58	35.00	44.00	72.00	52.63	21.57	31.58	54.17	-	25.00	10
IV-2	WH-3-43-A	10.00	0	0	31.82	33.33	60.00	43.75	32.89	14.81	-	27.5	10
V-1	WH-5-16	15.79	0	0	31.58	44.83	15.79	0	44.19	0	-	34.46	10
VI-1	WSX-40	11.11	54.55	12.20	18.75	20.00	44.44	23.68	20.83	12.50	0	28.57	10
CXJ**	虫酰肼	5.26	0	4.76	9.52	11.76	14.00	2.50	1.18	4.17	10.00	20.00	40

[0250] *:蚊幼虫 1 μ g/mL 为 100% ;0.5 μ g/mL 为 10% ;

[0251] **:虫酰肼 ;

[0252] PXL2 :小菜蛾 (Plutella xylostella L.) 200 μ g/mL ;PXL4 :小菜蛾 (Plutella xylostella L.) 400 μ g/mL ;M2 :蚊幼虫 :2 μ g/mL。

[0253] 表 3 含 4- 甲基 -1,2,3- 噻二唑基团的双酰肼类衍生物与常规农药混合使用制剂

的加工方法

[0254]

液体制剂组成	含 量 (%)	固体制剂组成	含 量 (%)	说明
化合物 I 或 II 或 III 或 IV+ 其他农药	1-90	化合物 I 或 II 或 III 或 IV+ 其他农药	1-90	组合的原则是考增效 或虑兼治和减轻劳动 以及节约施药成本
助溶剂	2-8	十二烷基硫酸钠	1-5	-
表面活性剂	2-10	硅藻土	5-30	-
抗冻剂	2-5	木质素磺酸钠	2-8	-
增效剂	2-8	其他农业上可以 接 受的助剂	1-5	-
其他农业上可以接受 的助剂如、稳定 剂、 增稠剂或渗透剂等	1-5	高岭土	补 足 100%	-
甲苯（水）	补 足 100%			