

·研究简报·

DOI: 10.16801/j.issn.1008-7303.2017.0016

含 1, 3, 4-噻二唑的吡啶联吡唑乙酰胺类化合物的合成及除草活性

胡燕红, 何海琴, 刘幸海, 翁建全, 谭成侠*

(浙江工业大学 化学工程学院, 杭州 310014)

摘要: 以乙酰丙酮、溴乙酸乙酯和 2,6-二氯吡啶为起始原料, 经取代、胂基化、环合、水解、酸化及缩合等反应, 得到 9 个未见文献报道的吡啶联吡唑乙酰胺类化合物 **B1** ~ **B9**。其结构均经核磁共振氢谱和质谱表征。初步生物活性测定表明: 在 150 g/hm² 的处理剂量下, 大部分目标化合物表现出一定的除草活性, 其中化合物 **B2**、**B3**、**B6** 和 **B8** 对苘麻 *Abutilon theophrasti* Medicus、反枝苋 *Amaranthus retroflexus* 和凹头苋 *Amaranthus lividus* L. 生长的抑制率接近 100%。

关键词: 1, 3, 4-噻二唑; 吡啶联吡唑; 乙酰胺类衍生物; 合成; 除草活性

中图分类号: O626.2; S482.4

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2017)01-0114-05

Synthesis and herbicidal activity of substituted 2-(1-(3-chloropyridin-2-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl) acetic acid derivatives containing 1, 3, 4-thiadiazole

HU Yanhong, HE Haiqing, LIU Xinghai, WENG Jianquan, TAN Chengxia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Nine novel 2-(1-(3-chloro pyridin-2-yl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl) acetic acid derivatives **B1**-**B9** were synthesized from acetylacetone, ethyl bromoacetate and 2,6-dichloropyridine. The synthesis route included a series of reactions such as substitution, alkylation, cyclization, hydrolysis, and acidification condensation. The chemical structures were characterized by ¹H NMR and MS. Preliminary bioassay showed that most of the above compounds displayed herbicidal activities at the concentration of 150 g/hm². The inhibition rates of **B2**, **B3**, **B6** and **B8** against *Abutilon theophrasti* Medicus, *Amaranthus retroflexus* and *Amaranthus lividus* L. were nearly 100%.

Keywords: 1, 3, 4-thiadiazole; pyridyl substituted pyrazole; acetamide derivatives; synthesis; herbicidal activity

含氮杂环化合物有着独特的生物活性, 且毒性低, 内吸性高, 常被用作医药和农药的结构组成单元, 在医药和农药合成方面起着重要的作用^[1-3]。

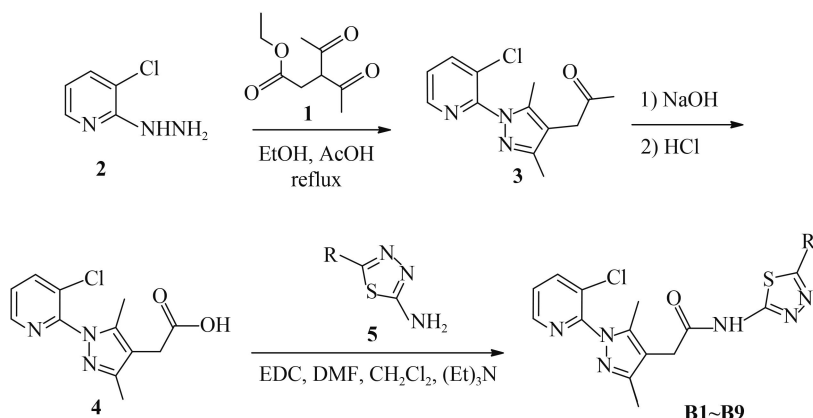
研究发现, 一些含有吡啶联吡唑结构单元的羧酸衍生物具有一定的生物活性^[4-6]。本研究采用活性亚结构拼接法, 将吡啶联吡唑乙酰胺基结构单元与

收稿日期: 2016-08-19; 录用日期: 2016-12-07.

作者简介: 胡燕红, 女, 硕士研究生, E-mail: 66878391@qq.com; *谭成侠, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 博士, 研究员, 主要从事新农药研究与开发工作, E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

5-取代-1,3,4-噻二唑-2-胺进行拼接, 设计并合成了 9 个未见文献报道的含有噻二唑环的吡唑乙酰胺类

化合物, 对其结构进行了表征, 并初步测定了其除草活性。目标化合物的合成路线见图式 1。



图式 1 含 1,3,4-噻二唑的吡啶联吡唑乙酰胺类化合物的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of pyridine linked pyrazole acetyl derivatives containing 1,3,4-thiadiazole moiety

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 500-MHz 核磁共振仪 (以 TMS 为内标); DECAx-60000 LCQ Deca XP 质谱仪 (美国 Thermo 公司); GC2014 气相色谱仪 (岛津, 杭州库伦科技有限公司); WRS-1B 数字熔点仪 (杭州科晓化工仪器设备有限公司, 温度计未校正); IR-960 傅立叶变换红外光谱仪 (天津瑞岸科技有限公司); MP200B 型电子天平 (上海永亨光学仪器制造有限公司)。

溴乙酸乙酯 (98%, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 氨基硫脲 (工业级, 济南睿兴医药科技有限公司); 水合肼 (85%, 国药集团化学试剂有限公司); 其余试剂均为市售分析纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 3,3-二乙酰基丙酸乙酯 (1) 的合成 参考文献[7]方法以 1,3-戊二酮为原料合成, 得到黄色油状液体约 4.96 g, 收率 89%。沸点 164.5~166.1 °C (文献值^[8] 165~166 °C)。

1.2.2 3-氯-2-胍基吡啶 (2) 的合成 参考文献[8]方法由 2,3-二氯吡啶与水合肼反应制备, 得到白色针状晶体 5.8 g, 收率 81%。熔点 168~170 °C (文献值^[8] 171~173 °C)。

1.2.3 3-氯-1-(2-吡啶基)-吡唑-4-基乙酸乙酯 (3) 的合成 参照文献[9]方法制备。在 50 mL 三口瓶中, 加入 9.3 g (0.05 mol) 化合物 1、7.15 g (0.05 mol) 化合物 2 和 50 mL 乙醇, 待固体溶解后加入 0.3 g 乙酸作催化剂, 回流反应 3~4 h, 薄层

层析 [TLC, 展开剂 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=2:1$] 监测至原料反应完全。将反应液旋转蒸发脱去溶剂, 用 4 倍质量的 $V(\text{乙醇}):V(\text{水})=5:1$ 混合溶剂重结晶, 得到白色晶体 12.4 g, 收率 85%。熔点 98~101 °C (文献值^[9] 97~101 °C)。

1.2.4 3-氯-1-(2-吡啶基)-吡唑-4-基乙酸 (4) 的合成 在 50 mL 圆底烧瓶中加入 5.86 g 化合物 3 (0.02 mol), 用少量乙醇溶解后, 加入 30% 的氢氧化钠水溶液 7.2 mL, 再加水 40 mL, 在 60 °C 水浴中反应 3 h, TLC [(展开剂 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=2:1$)] 监测至反应结束。冷却至室温后, 在冰浴条件下用盐酸调节 pH 值为 1~2。抽滤, 固体用冰水洗涤, 烘干, 得到白色粉末 4.73 g, 收率 89%。熔点 169~171 °C (文献值^[9] 170~172 °C)。

1.2.5 5-取代-1,3,4-噻二唑-2-胺 (5) 的合成通法 参考文献[10]方法由氨基硫脲与羧酸反应合成。以 5-1 的合成例: 向 50 mL 三口烧瓶中, 依次加入 0.91 g (10 mmol) 氨基硫脲、3.72 g (15 mmol) 2-碘苯甲酸和 12 mL 浓盐酸, 回流反应 3 h。冷却至室温, 用 30% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 8~9, 用冰水冷却, 有大量白色固体析出。抽滤, 水洗, 干燥。用 3 倍质量的 $V(\text{乙醇}):V(\text{水})=2:1$ 重结晶, 得到浅黄绿色晶体。化合物 5 的理化数据见表 1。

1.2.6 目标化合物 B (6) 的合成通法 在 50 mL 单口烧瓶中, 分别加入 1 mmol 化合物 4、10 mL 二氯甲烷、1.2 mmol 化合物 5 和 1.7 mmol 三乙胺, 加入适量 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 使化合物 5 溶

表 1 5-取代-1,3,4-噻二唑-2-胺的理化数据
Table 1 The physicochemical data of 5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-amine

编号 Number	R	外观 Appearance	实测值 (文献值) m.p.(Ref.)/℃
5-1	2-I-C ₆ H ₄	浅黄绿色晶体 Pale yellow green crystal	216.1~217.7 (207~210 ^[11])
5-2	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	白色晶体 White crystal	155.5~156.9 (153~156 ^[11])
5-3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	橘黄色晶体 Orange crystal	256.1~256.8 (258.1~258.8 ^[12])
5-4	2,4,5-3F-C ₆ H ₂	黄色晶体 Yellow crystal	177.6~179.8 (176~177 ^[11])
5-5	C ₆ H ₅ OCH ₂ -	米白色晶体 Rice white crystal	208.6~209.9 (208~209 ^[13])
5-6	4-CH ₃ -C ₆ H ₃ OCH ₂ -	米黄色晶体 Rice yellow crystal	208.3~213.2 (208.3~209.3 ^[13])
5-7	5-F-2,4-2Cl-C ₆ H ₂	浅黄色晶体 Pale yellow crystal	203.5~205.1 (198~199 ^[14])
5-8	C ₆ H ₅	浅黄色晶体 Pale yellow crystal	213.1~214.3 (213~214 ^[15])
5-9	CH ₃ CH ₂	白色晶体 White crystal	189.8~190.1 (189~191 ^[16])

解，在冰浴下加入 1.2 mmol 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC)，0 ℃ 下反应 3~4 h 后继续在室温下搅拌过夜。TLC [(展开剂 *V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 3:1)] 监测至原料反应完全。依次用 10 mL 乙酸乙酯和 5 mL 水萃取 2~3 次，有机相用浓盐酸调节 pH 值至 5~6，用清水洗涤 2~3 次。有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠脱水，过滤，得到黄绿色澄清滤液，浓缩得到粗产物，用乙酸乙酯重结晶，得到固体 (B)。

1.3 除草活性测试方法

委托国家南方农药创制中心浙江基地参照文献[17]方法进行。以含 1% 吐温-80 的 DMF 为溶剂，将供试化合物配成质量浓度为 0.01~

0.05 g/mL 的母液，再用蒸馏水稀释至所需浓度，备用。以 5% 异丙酯草醚 (pyribambenz isopropyl) 乳油 (浙江省化工研究院有限公司提供) 为对照药剂，以喷施同等液量清水为空白对照。

供试靶标为马唐 *Digitaria sanguinalis* Scop.、稗草 *Echinochloa crusgalli* Beauv.、狗尾草 *Setaria viridis* Beauv.、苘麻 *Abutilon theophrasti* Medicus、凹头苋 *Amaranthus lividus* L. 和反枝苋 *Amaranthus retroflexus*，均由浙江省化工研究院有限公司提供。温室盆栽分别采用茎叶法和土壤法处理：取内径为 7.5 cm 的花盆，装复合土 [*V*(菜园土) : *V*(育苗基质) = 1:2] 至 3/4 处，播种杂草靶标 (发芽率 ≥ 85%)，覆土约 0.2 cm，待杂草长至 3 叶期左右时备用。苗前土壤封闭处理于处理前 24 h 种植。采用自动喷雾塔施药，有效施药剂量为 150 g/hm²。待叶面药液晾干后移入温室培养 (温度 28 ℃，照度 3 000 lx，光照时间为 16 h 光照/8 h 黑暗，相对湿度 75%)，15 d 后调查杂草株防效 (%)。

2 结果与讨论

2.1 化合物合成

合成目标化合物时，由于化合物 4 的结构不稳定，因而反应温度不能过高。按照文献[12]中报道的以甲苯为溶剂，尽管反应很快，但副产物较多，后处理麻烦，且收率过低；而以二氯甲烷为溶剂，0 ℃ 下反应温和，很好地控制了副产物的产生。

化合物 5 是由相应的酸和氨基硫脲在酸性条件下发生关环反应得到的，反应中常需用到浓硫酸、三氯氧磷和浓盐酸等环合试剂。需要指出的是，该反应的 pH 值需保持在 8~9，过高会使胺在碱性条件下开环，过低则会影响产物胺的析出，导致收率降低。

表 2 目标化合物 B1~B9 的理化性质及质谱数据
Table 2 The analytical data and MS of the title compounds B1-B9

化合物 Compound	R	产率 Yield/%	熔点 m. p./℃	质谱 ESI-MS
B1	2-I-C ₆ H ₄	78	189~192	551[M+H] ⁺
B2	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	73	163~166	493[M+H] ⁺ , 515[M+Na] ⁺
B3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	68	135~138	470[M+H] ⁺
B4	2,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂	73	181~184	479[M+H] ⁺
B5	C ₆ H ₄ OCH ₂ -	70	198~201	455[M+H] ⁺ , 477[M+Na] ⁺
B6	4-CH ₃ -C ₆ H ₃ OCH ₂ -	78	206~209	491[M+Na] ⁺
B7	5-F-2,4-2Cl-C ₆ H ₂	78	159~163	511[M-H] ⁻
B8	C ₆ H ₅	75	191~194	425[M+H] ⁺ , 447[M+Na] ⁺
B9	CH ₃ CH ₂	78	177~180	377[M+H] ⁺ , 399[M+Na] ⁺

2.2 目标化合物图谱解析

目标化合物的理化性质及质谱数据见表 2，核磁共振氢谱数据见表 3。

3 除草活性测试

结果 (表 4) 表明：在 150 g/hm² 的处理剂量

下，部分目标化合物对供试杂草表现出较好的除草活性。如在土壤处理条件下，化合物 **B2**、**B3**、**B4**、**B6** 和 **B8** 对反枝苋和凹头苋的抑制率均达到了 100%，与对照药剂异丙酯草醚相当；在茎叶处理条件下，化合物 **B2**、**B7** 和 **B9** 对苘麻、反枝苋和凹头苋的抑制率分别为 100%、95% 和 100%；

表 3 目标化合物 **B1**~**B9** 的核磁共振氢谱数据
Table 3 The ¹H NMR of the title compounds **B1**~**B9**

化合物 Compound	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ
B1	13.07 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.30~8.26 (m, 1H, Ph-H), 8.23(dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.79~7.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H, Ph-H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 2H, Py-H), 3.74 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.19 (s, 3H, -CH ₃), 2.13 (s, 3H, -CH ₃)
B2	10.58 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.87 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, Ph-H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H, Py-H), 7.53~7.51 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H, Ph-H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Ph-H), 7.10 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 2.2, 0.9 Hz, 1H, Ph-H), 3.54 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.19 (s, 3H, -CH ₃), 2.13 (s, 3H, -CH ₃)
B3	10.24 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.65~7.62(m, 2H, Ph-H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H, Py-H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, Ph-H), 3.49 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.19 (s, 3H, -CH ₃), 2.13 (s, 3H, -CH ₃)
B4	13.09 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, Ph-H), 8.06 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H, Ph-H), 7.61~7.66(m, 1H, Py-H), 3.75 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.19 (s, 3H, -CH ₃), 2.13 (s, 3H, -CH ₃)
B5	12.83 (s, 1H, NH), 8.55 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H, Py-H), 7.34~7.29 (m, 2H, Ph-H), 7.07~7.04 (m, 2H, Ph-H), 6.99 (tt, <i>J</i> = 7.3, 1.1 Hz, 1H, Ph-H), 5.49 (s, 2H O-CH ₂ -Ph), 3.68 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.15 (s, 3H, -CH ₃), 2.10 (s, 3H, -CH ₃)
B6	12.81 (s, 1H, NH), 8.55 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H, Py-H), 7.12~7.09 (m, 2H, Ph-H), 6.96~6.92 (m, 2H, Ph-H), 5.45 (s, 2H O-CH ₂ -Ph), 3.68 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.23 (s, 3H, Ph-CH ₃), 2.15 (s, 3H, -CH ₃), 2.09 (s, 3H, -CH ₃)
B7	13.08 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, Ph-H), 8.06 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H, Ph-H), 7.60 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, Py-H), 3.75 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.19 (s, 3H, -CH ₃), 2.13 (s, 3H, -CH ₃)
B8	12.92 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.96~7.92 (m, 2H, Ph-H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H, Py-H), 7.55~7.53 (m, 1H, Ph-H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H, Ph-H), 3.73 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.19 (s, 3H, -CH ₃), 2.14 (s, 3H, -CH ₃)
B9	12.64 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, Py-H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H, Py-H), 3.66 (s, 2H, O=C-CH ₂ -), 2.99 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H, -CH ₂ -), 2.16 (s, 3H, -CH ₃), 2.11 (s, 3H, -CH ₃), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H, -CH ₃)

表 4 目标化合物除草活性测试结果 (抑制率/%)(测试浓度：150 g/hm²)
Table 4 The herbicidal activity of the title compounds (Inhibition rate/%)(Test concentration: 150 g/hm²)

化合物 Compound	马唐 <i>D. sanguinalis</i>		狗尾草 <i>S. viridis</i>		稗草 <i>E. crusgalli</i>		苘麻 <i>A. theophrasti</i>		反枝苋 <i>A.sretroflexus</i>		凹头苋 <i>A. lividus</i>	
	土壤		土壤		土壤		土壤		土壤		土壤	
	Soil	Stem	Soil	Stem	Soil	Stem	Soil	Stem	Soil	Stem	Soil	Stem
B1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B2	50	90	50	80	0	70	100	100	100	100	100	100
B3	0	0	0	0	0	0	50	50	100	50	100	70
B4	90	0	80	0	70	0	100	0	100	0	100	0
B5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B6	0	0	0	0	0	0	50	50	100	50	100	70
B7	0	0	0	0	0	0	0	100	0	95	0	100
B8	0	0	0	0	0	0	0	50	100	100	100	70
B9	0	0	0	0	0	0	0	100	0	95	0	100
异丙酯草醚 pyribambenz isopropyl	92.5	92.5	97.5	97.5	100	100	100	100	100	100	100	100

化合物 **B6** 和 **B8** 对苘麻、反枝苋和凹头苋也表现出较高的抑制活性。

参考文献(Reference):

- [1] 张进, 肖国民. 含氮杂环化合物的研究进展[J]. 石油化工, 2011, 40(6): 579-584.
- ZHANG J, XIAO G M. Study progress in nitrogenous heterocyclic compounds[J]. Petchem Technol, 2011, 40(6): 579-584.
- [2] ZHAI Z W, YANG M Y, SUN Z H, et al. Facile and efficient synthesis of novel 1, 2, 3-thiadiazole derivatives using microwave irradiation[J]. J Chem Res, 2015, 39(6): 2828-2833.
- [3] MU J X, SHI Y X, YANG M Y, et al. Design, synthesis, DFT study and antifungal activity of pyrazolecarboxamide derivatives[J]. Molecules, 2016, 21(1): 68.
- [4] 柴宝山, 林丹, 刘远雄, 等. 新型邻甲酰氨基苯甲酰胺类杀虫剂的研究进展[J]. 农药, 2007, 46(3): 148-153.
- CHAI B S, LIN D, LIU Y X, et al. Recent advance on novel insecticidal anthranilic diamides[J]. Agrochemicals, 2007, 46(3): 148-153.
- [5] 张广才, 雷树祥, 谭成侠. 1-吡唑酰基-2-烷氧基羰基胍类化合物的合成及其生物活性[J]. 合成化学, 2006, 14(5): 458-462.
- ZHANG G C, LEI S X, TAN C X. Synthesis of 1-pyrazol-5'-ylcarbonyl-2-(alkyloxy carbonyl) hydrazides and their biological activities[J]. Chin J Synth Chem, 2006, 14(5): 458-462.
- [6] LIU X H, SHI Y X, MA Y, et al. Synthesis of some *N*, *N'*-diacylhydrazine derivatives with radical-scavenging and antifungal activity[J]. Chem Biol Drug Des, 2009, 73(3): 320-327.
- [7] LASH T D, LAMM T R, SCHABER J A, et al. Normal and abnormal heme biosynthesis. Part 7. Synthesis and metabolism of coproporphyrinogen-III analogues with acetate or butyrate side chains on rings C and D. Development of a modified model for the active site of coproporphyrinogen oxidase[J]. Bioorg Med Chem, 2011, 19(4): 1492-1504.
- [8] 郑毅, 王俊芳, 张应鹏, 等. 新型3-氯-1-(3-氯-2-吡啶)-1*H*-吡唑甲酰胺类化合物的合成[J]. 合成化学, 2010, 18(3): 341-344.
- ZHENG Y, WANG J F, ZHANG Y P, et al. Synthesis of novel 3-bromine-1-(3-chloride-2-pyridine)-1*H*-pyrazolecarboxamide[J]. Chin

J Synth Chem, 2010, 18(3): 341-344.

- [9] USHIO H, HAMADA M, WATANABE M, et al. Preparation of heterocycle amide derivatives as inhibitors for production of cytokines: WO 2012050159[P]. 2012-04-19.
- [10] ZHENG K B, HE J, ZHANG J. Synthesis and antitumor activity of *N'*-acetylamino-(5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-5-fluorouracil derivatives[J]. Chin Chem Lett, 2008, 19(11): 1281-1284.
- [11] SUN Z H, HUANG W, GONG Y Y, et al. Synthesis and herbicidal activity of new 1, 3, 4-thiadizols sulfourea derivative[J]. Chin J Org Chem, 2013, 33(12): 2612-2617.
- [12] AMIT C, PAYAL C, BAGHEL U S, et al. Synthesis, cytotoxic evaluation, Docking and QSAR study of *N*-(4-oxo-2-(4-((5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)phenyl) thiazolidin-3-yl) benzamides as antitubulin agents. [J]. Curr Top Med Chem., 2016, 16(22): 2509-2520.
- [13] JOSHI S D, MORE U A, KOLI D, et al. Synthesis, evaluation and in silico, molecular modeling of pyrrolyl-1, 3, 4-thiadiazole inhibitors of InhA[J]. Bioorg Chem, 2015, 59: 151-167.
- [14] 谭成侠, 吴克崇, 吴贯中. 一种取代的吡唑乙酰胺类化合物及其制备方法及应用: CN105924435A[P]. 2016-09-07.
- TAN C X, WU K C, WU G Z. Preparation of substituted pyrazoleacetamide derivatives with insecticidal, bactericidal and herbicidal activities: CN105924435A[P]. 2016-09-07.
- [15] KULSHRESHTHA A, PIPLANI P. Ameliorative effects of amide derivatives of 1, 3, 4-thiadiazoles on scopolamine induced cognitive dysfunction[J]. Eur J Med Chem, 2016, 122: 557-573.
- [16] LIU Y T, LIANG G T, YIN D W. Synthesis and antimicrobial activity of novel mancozeb derivatives containing 1, 3, 4-thiadiazole[J]. Res Chem Int, 2015, 41(4): 2019-2024.
- [17] 农药室内生物测定试验准则 植物生长调节剂第1部分: 促进/抑制种子萌发试验浸种法: NY/T 2061.1—2011[S]. 北京: 中国农业出版社, 2011.
- Rules for evaluation of pepper for resistance to diseases-Part 1: Rule for evaluaton of pepper for resistance to phytophthora blight: NY/T2061.1—2011[S]. Beijing: China Agriculture Press, 2011.

(责任编辑: 金淑惠)