

• 研究简报 •

## 新型异噻唑啉酮化合物的合成和抑菌活性研究

张佩玉<sup>a,b</sup> 喻 秀<sup>a</sup> 陈智勇<sup>a</sup> 王玉良<sup>\*,a</sup>  
陈淑华<sup>a</sup> 杨志荣<sup>c</sup> 侯若彤<sup>c</sup>  
(<sup>a</sup> 四川大学化学学院 成都 610064)  
(<sup>b</sup> 吐哈石油勘探开发指挥部钻采院 哈密 839009)  
(<sup>c</sup> 四川大学生命科学院 成都 610064)

**摘要** 合成了 10 个 2-取代异噻唑啉酮化合物, 其中 7 个未见文献报道. 所有目标物的结构都经元素分析, <sup>1</sup>H NMR, MS 及 IR 证实, 并将其中 8 个化合物对五种细菌进行了抑菌活性测试. 与市售农药 20% 三环唑、70% 威尔达甲托以及三氯新的抑菌活性进行对比, 发现它们对五种有害菌种均有极强的杀菌活性.

**关键词** 异噻唑啉酮; 合成; 抑菌活性

## Synthesis and the Antimicrobial Activity of New Isothiazolone Derivatives

ZHANG, Pei-Yu<sup>a,b</sup> YU, Xiu<sup>a</sup> CHEN, Zhi-Yong<sup>a</sup> WANG, Yu-Liang<sup>\*,a</sup>  
CHEN, Shu-Hua<sup>a</sup> YANG, Zhi-Rong<sup>c</sup> HOU, Ruo-Tong<sup>c</sup>  
(<sup>a</sup> The Faculty of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)  
(<sup>b</sup> Tuha Institute of Petroleum Drilling and Production Technology, Hami 839009)  
(<sup>c</sup> The Faculty of Life Science, Sichuan University, Chengdu 610064)

**Abstract** Ten 2-substituted isothiazolone derivatives have been synthesized. Seven of them were reported for the first time and their structures have been confirmed by <sup>1</sup>H NMR, MS, IR spectra and elemental analysis. The antimicrobial test showed that the compounds possessed a good antimicrobial activity on the testing bacterium.

**Keywords** isothiazolone; synthesis; antimicrobial activity

异噻唑啉酮化合物因其抗菌能力强, 应用剂量小, 相容性好, 毒性低, 并且对多种细菌都具有很强的抗菌作用, 在工业上被广泛应用, 已成为尼泊金酯、苯甲酸类杀菌防腐剂的更新换代产品. 异噻唑啉酮是一类衍生物的通称. 早期, 由美国的 Rohm & Hass 公司对其进行开发研究, 并取得商品代号为 Kathon<sup>[1]</sup>系列产品的专利权, 其中活性成分为 2-甲基-3-异噻唑啉酮和 5-氯-2-甲基-3-异噻唑啉酮, 它被广泛的应用于工业循环冷却水、粘合剂、纺织、涂料、造纸、建材、制革、轻工、金属加工油、

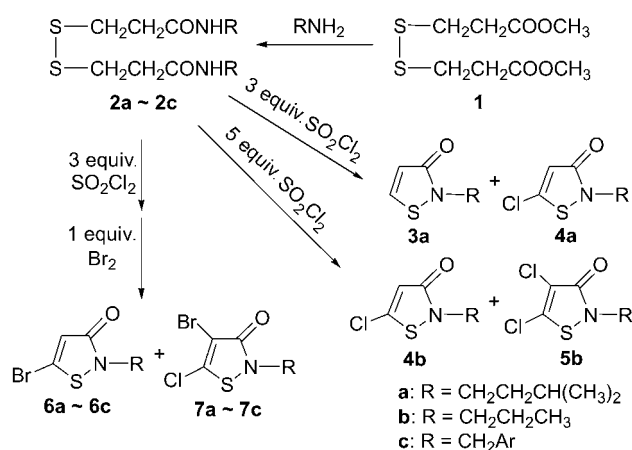
农林环保等领域. 1990 年 Collier 和 Ramsey<sup>[2]</sup>合成了一种新型的异噻唑啉酮化合物 1,2-苯并异噻唑啉酮, 它具有高效广谱的杀菌性能, 对细菌、真菌、放线菌均有明显抑制作用, 因此对植物的腐烂病、根腐病、早期落叶病等有良好的防治作用; 对动物标本保存、皮革保存等效果优于现行的防腐剂, 且没有任何气味, 中文商品名为叶绿宝和霉敌<sup>[3]</sup>. 1990 年 Levon 和 Zborovskii 等<sup>[4]</sup>合成了 4-溴-5-苯基-3-异噻唑啉酮. 1997 年, 华南师范大学的李育麟、李淑琰等<sup>[5]</sup>合成了 *N*-正辛基-1,2-苯并异噻唑啉-3-酮.

\* E-mail: wangyul2000@sina.com; Tel.: 13880927595.

Received November 30, 2004; revised March 20, 2005; accepted April 12, 2005.

国家自然科学基金(No. 20272038)资助项目.

1999年, 华南师范大学的李淑琰、谭小清<sup>[6]</sup>合成了5-氯-2-正辛基-4-异噻唑-3-酮及其包合物, 并发现其抑菌能力比同类产品 Kathon 大 5~10 倍。近年来, Rohm & Hass 公司又申请了一些同类产品的专利<sup>[7~10]</sup>。2002 年 Morales 和 Abadia 等<sup>[11]</sup>报道了 4,5-二氯-2-壬基-3-异噻唑酮的有机锡化合物可作为性能良好的抗菌剂, 用于海洋防腐涂料的配方中。2004 年日本的 Sugiyama 和 Kameda 等<sup>[12]</sup>报道了 4,5-二氯-2-辛基-3-异噻唑酮, 用于船舶、鱼网的防腐及地下水系的抑菌。为了寻找抗菌活性更高、更稳定, 抗菌范围更广, 毒性更低的杀菌剂, 我们采用以下的合成路线, 以丙烯酸甲酯为起始原料, 通过硫化、胺解、氯环化、溴代得到 10 个异噻唑啉酮化合物, 其中 7 个是新化合物, 并将其中的 8 个化合物针对 5 种有害菌进行了抑菌活性实验, 发现它们均有极强的杀菌能力。目标物的合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

IR 用 Perkin-Elmer 16PC-FT 型红外分光光度仪测定 (固体: KBr 压片, 液体: 液膜); <sup>1</sup>H NMR 用 Bruker ARX-400 型核磁共振仪测定 (CDCl<sub>3</sub> 作溶剂, TMS 作内标); 产物 **3a**, **4a**, **4b** 的 MS 用 Agilent-5973 气-质联用仪 (美国) 测定 (离子源电压: 70 eV, 程序升温: 100~270 °C, CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 作溶剂), **5b**, **6a~6c**, **7a~7c** 的 MS 用 LCQ<sup>DECA</sup> 液-质联用仪 (美国 Thermo-Finnigan 公司) (ESI 源, 毛细管温度: 300 °C, CH<sub>3</sub>OH 作溶剂, 源电压: 3.5 kV, 正离子法测定); 元素分析用 Carlo-Erba-1106 型元素分析仪测定; 所用试剂均为分析纯和化学纯。

中间体 **1** 和 **2a~2c** 的制备参照同类化合物的文献<sup>[13]</sup>合成方法制备。

### 1.2 2-异戊基-3-异噻唑啉酮(**3a**)和 5-氯-2-异戊基-3-异噻唑啉酮(**4a**)的合成<sup>[14]</sup>

将一装有搅拌器、温度计和滴液漏斗的 100 mL 三颈瓶浸入冰盐浴中, 加入 5.22 g (15 mmol) 干燥的 *N,N'*-二异戊基二硫代二丙酰胺 (**2a**) 和 35 mL 1,2-二氯乙烷。冷却后, 在搅拌下慢慢滴加 6.07 g (45 mmol) 氯化硫酰。温度控制在 30 °C 下反应 2~4 h, TLC 检测终点; 反应结束后, 加入 15 mL 水, 用饱和碳酸钠溶液调 pH 值至 8~10, 分出有机层, 水层用 3×10 mL 三氯甲烷萃取三次; 合并萃取液及分出的有机层, 用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤, 减压蒸干溶剂, 得油状的产品混合物, 柱色谱分离 (展开剂为: 石油醚: 丙酮=4:1, V:V) 得目标化合物 **3a** 和 **4a**。

**3a**: 橙黄色晶体, 产率 35.2%, m.p. 40~41 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0.96 (d, *J*=6.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.58~1.67 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH), 3.81 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.27 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); IR (film) ν: 3296, 2958, 1628, 1458, 1058, 784, 668 cm<sup>-1</sup>; MS *m/z* (%): 171 (M<sup>+</sup>, 70), 115 (20). Anal. calcd for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NOS: C 56.11, H 7.65, N 8.18; found C 56.32, H 7.46, N 8.08.

**4a**: 黄色液体, 产率 45.3%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0.95 (d, *J*=7.6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.55~1.68 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH), 3.76 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.27 (s, 1H); IR (film) ν: 3306, 2958, 1656, 1462, 986, 812, 700 cm<sup>-1</sup>; MS *m/z* (%): 207 (M<sup>+</sup>+2, 30) (分子中含 Cl 的同位素峰), 205 (M<sup>+</sup>, 100), 98 (10). Anal. calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClNOS: C 46.82, H 5.90, N 6.83; found C 46.71, H 5.82, N 6.78.

### 1.3 5-氯-2-丙基-3-异噻唑啉酮(**4b**)和 4,5-二氯-2-丙基-3-异噻唑啉酮(**5b**)的合成

将一装有搅拌器、温度计和滴液漏斗的 100 mL 三颈瓶浸入冰盐浴中, 加入 2.9 g (10 mmol) 干燥的 *N,N'*-二丙基二硫代二丙酰胺 (**2b**) 和 35 mL 1,2-二氯乙烷, 冷却后在搅拌下慢慢滴加氯化硫酰 6.75 g (50 mmol)。温度控制在 30 °C 下反应 2~4 h, TLC 检测终点; 反应结束后, 加入 15 mL 水, 用饱和碳酸钠溶液调 pH 值至 8~10, 分出有机层, 水层用 3×10 mL 三氯甲烷萃取三次; 合并萃取液及分出的有机层, 用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤, 减压蒸干溶剂, 得油状的产品混合物, 柱色谱分离 (展开剂为: 石油醚: 丙酮=4:1, V:V) 得目标化合物 **4b** 和 **5b**。

**4b**: 浅黄色油状液体, 产率 36.6%; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 0.95 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.67~1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.26 (s, 1H); IR (film) ν: 3438, 2952, 1632, 1468, 1239, 786, 665 cm<sup>-1</sup>; MS *m/z* (%): 179 (M<sup>+</sup>+2, 25) (分子中含 Cl 的同位

素峰), 177 ( $M^+$ , 75), 102 (30). Anal. calcd for  $C_6H_8ClNOS$ : C 40.68, H 4.56, N 7.91; found C 40.53, H 4.61, N 8.02.

**5b**: 浅黄色油状液体, 产率 44.7%;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.97 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.69~1.76 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.77 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); IR (film)  $\nu$ : 3476, 2949, 1624, 1468, 1248, 784, 670  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 214 ( $M^++3$ , 35) (分子中含 Cl 的同位素峰), 212 ( $M^++1$ , 70), 134 (10). Anal. calcd for  $C_6H_7Cl_2NOS$ : C 34.13, H 3.34, N 6.64; found C 34.27, H 3.36, N 6.67.

#### 1.4 5-溴-2-异戊基-3-异噻唑酮(6a)和4-溴-5-氯-2-异戊基-3-异噻唑酮(7a)的合成

在一装有搅拌器、温度计和滴液漏斗的 250 mL 三颈瓶浸入冰盐浴中, 加入 6.96 g (20 mmol)干燥的  $N,N'$ -二异戊基二硫代二丙酰胺(**2a**)和 50 mL 1,2-二氯乙烷, 冷却后在搅拌下慢慢滴加 8.1 g (60 mmol)氯化硫酰. 温度控制在 30  $^{\circ}C$  下反应 2~4 h, TLC 检测终点; 环化反应结束后, 升温至 50  $^{\circ}C$  慢慢滴加 1.6 g (20 mmol)  $Br_2$  与 20 mL 二氯甲烷的混合液, 继续搅拌反应 2~3 h, 以 TLC 监测反应进程(石油醚: 乙酸乙酯=3:1, V:V), 反应毕, 冷至室温, 用 3%的  $Na_2S_2O_3$  水溶液洗涤三次, 再水洗一次, 分出有机层, 干燥, 过滤, 蒸除有机溶剂, 得黄色粘稠状粗产物, 粗产物经柱色谱分离(石油醚: 乙酸乙酯=4:1, V:V)得目标化合物 **6a**, **7a**.

**6a**: 橙黄色晶体, 产率 41.2%, m.p. 57~58.5  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.4$  Hz, 6H,  $CH_3$ ), 1.58~1.65 (m, 3H,  $CH_2CH$ ), 3.86 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 8.07 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3496, 2975, 1633, 1463, 1083, 694, 597  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 252 ( $M^++3$ , 100) (分子中含 Br 的同位素峰), 250 ( $M^++1$ , 80), 208 (7). Anal. calcd for  $C_8H_{12}BrNOS$ : C 38.56, H 4.86, N 5.62; found. C 38.62, H 4.76, N 5.58.

**7a**: 乳白色晶体, 产率 37.2%, m.p. 50~52.5  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=8.0$  Hz, 6H,  $CH_3$ ), 1.56~1.64 (m, 3H,  $CH_2CH$ ), 3.84 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); IR (KBr)  $\nu$ : 3483, 2958, 1644, 1462, 1000, 826, 730, 574  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 288 ( $M^++5$ , 34) (分子中含 Cl, Br 的同位素峰), 286 ( $M^++3$ , 100) (分子中含 Cl 或 Br 的同位素峰), 284 ( $M^++1$ , 68), 128 (18). Anal. calcd for  $C_8H_{11}BrClNOS$ : C 33.93, H 3.92, N 4.95; found C 33.87, H 3.95, N 5.01.

#### 1.5 5-溴-2-丙基-3-异噻唑酮(6b)和4-溴-5-氯-2-丙基-3-异噻唑酮(7b)的合成

合成方法同 **6a** 和 **7a**.

**6b**: 浅黄色油状液体, 产率 42.4%;  $^1H$  NMR

( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.97 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.76~1.79 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.80 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 8.07 (s, 1H); IR (film)  $\nu$ : 3296, 2966, 1652, 1460, 1264, 700, 602  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 224 ( $M^++3$ , 100) (分子中含 Br 的同位素峰), 222 ( $M^++1$ , 78), 178 (10). Anal. calcd for  $C_6H_8BrNOS$ : C 32.59, H 3.65, N 6.34; found C 32.63, H 3.61, N 6.26.

**7b**: 黄色晶体, 产率 38.4%, m.p. 37~38, 5  $^{\circ}C$ ,  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.98 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.70~1.79 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.79 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); IR (NaCl)  $\nu$ : 3328, 2966, 1670, 1458, 1256, 820, 723, 581  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 260 ( $M^++5$ , 28) (分子中含 Cl, Br 的同位素峰), 258 ( $M^++3$ , 100) (分子中含 Cl 或 Br 的同位素峰), 256 ( $M^++1$ , 83), 186 (58). Anal. calcd for  $C_6H_7BrClNOS$ : C 28.25, H 2.77, N 5.49; found C 28.09, H 2.75, N 5.46.

#### 1.6 5-溴-2-苄基-3-异噻唑酮(6c)和4-溴-5-氯-2-苄基-3-异噻唑酮(7c)的合成

合成方法同 **6a** 和 **7a**.

**6c**: 黄色晶体, 产率 40.5%, m.p. 47~49  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.90 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.26~7.41 (m, 5H, ArH), 8.07 (s, 1H); IR (KBr)  $\nu$ : 3490, 3060, 1642, 1438, 990, 700, 521  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 272 ( $M^++3$ , 58) (分子中含 Br 的同位素峰), 270 ( $M^++1$ , 40), 91 (15). Anal. calcd for  $C_{10}H_8BrNOS$ : C 44.62, H 3.00, N 5.21; found C 44.57, H 3.09, N 5.27.

**7c**: 黄色晶体, 产率 36.5%, m.p. 61~63  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.96 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.32~7.41 (m, 5H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3490, 2362, 1654, 1456, 1282, 1008, 814, 698, 566  $cm^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  (%): 308 ( $M^++5$ , 20) (分子中含 Cl, Br 的同位素峰), 306 ( $M^++3$ , 58) (分子中含 Cl 或 Br 的同位素峰), 304 ( $M^++1$ , 23). Anal. calcd for  $C_{10}H_7BrClNOS$ : C 39.62, H 2.33, N 4.62; found C 39.43, H 2.32, N 4.60.

## 2 抑菌活性试验

### 2.1 实验器材

实验药品: **4a**~**7c** (均为本文合成的目标化合物); 对照样: 广谱抗菌剂三氯新(Triclosan)、农药 20% 三环唑(Tricyclazole)、农药 70% 威尔达甲托(Wiltajet); 实验菌种: 金色葡萄球菌(*S. aureus*)、大肠杆菌(*E. coli*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、变形杆菌(*P. vulgaris*)、卡拉双球菌(*D. cata*); 培养基: 肉汤培养基(蛋白胨 1%; 牛肉膏 0.3%; NaCl 0.5%; 琼脂 1.5%; pH 7.2).

## 2.2 实验方法

牛津杯法<sup>[15]</sup>: 接种 0.2 mL 菌液于肉汤培养基上, 将已灭菌的直径为 8 mm 的牛津杯放入培养皿, 采用三氯甲烷溶解目标化合物及对照样品, 并稀释至有效浓度为 0.01 g/mL 后, 取稀释液 0.1 mL 放置于涂有以上五种细菌的平板之上的牛津杯中, 在 37 °C 温度下培养 24 h, 40 h 后测量抑菌圈直径(mm), 结果见表 1.

表 1 目标物的抑菌活性测试结果<sup>a</sup>

Table 1 Results of antibacterial activity of the target compound

化合物	金色葡萄球菌	大肠杆菌	白色念珠菌	变形杆菌	卡拉双球菌
CHCl <sub>3</sub>	8	8	8	8	8
4a	50	50	60	60	60
5b	40	40	60	50	48
6a	50	48	50	40	38
6b	36	37	36	39	33
6c	55	40	50	49	55
7a	45	60	60	44	60
7b	50	60	50	60	50
7c	60	50	55	60	42
三氯新	30	—	30	28	20
三环唑	30	8	8	8	8
威尔达甲托	21	8	8	8	8

<sup>a</sup> 表中数据为抑菌圈直径(mm).

## 3 结果与讨论

### 3.1 化合物的合成

在中间体 **2a~2c** 制备过程中, 抽滤所得的白色固体不宜久置, 要及时低温干燥(温度不高于 46 °C), 密封保存. 实验中发现, 干燥温度太高时固体会熔融, 且随时间增加, 副产物明显增加. 在无氯代、一氯代和二氯代异噻唑啉酮化合物的合成反应中 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的加料比对产率有较大的影响, 当中间体(**2a~2c**): SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的摩尔比为 1:3 时, 得到的主要是无氯代和一氯代产物, 摩尔比 1:5 时, 得到的主要是一氯代和二氯代产物. 另外反应温度和反应时间也对产率有一定的影响, 温度升高, 反应时间延长则更有利于一氯代和二氯代产物的生成. 在合成化合物 **6** 和 **7** 时, 对中间体未进行分离, 采取了连续的一锅法反应方式.

### 3.2 质谱测试方法

在质谱测试中, 产物 **3a**, **4a**, **4b** 的 MS 采用 Agilent-5973 气-质联用仪(美国)测定, 这种仪器测得的分子离子峰一般为 M<sup>+</sup>, 出现 M<sup>+</sup>+2 峰, 表明化合物分子中含 Cl 或 Br, 是 Cl 或 Br 的同位素峰. **5b**, **6a~6c**, **7a~7c** 的 MS 用 LCQ<sup>DECA</sup> 液-质联用仪(美国 Thermo-Finngan 公

司), 采用正离子法测定, 测得的质谱峰一般是 M<sup>+</sup>+1; 出现 M<sup>+</sup>+3 峰, 表明化合物分子中含 Cl 或 Br, 是 Cl 或 Br 的同位素峰; M<sup>+</sup>+5 峰的出现, 是化合物分子中同时含一个 Cl 原子和一个 Br 原子的同位素峰. 质谱所测这些结果与目标化合物的结构相一致.

### 3.3 目标物的抑菌活性测试

抑菌活性测试结果表明这些化合物对五种细菌都有良好的抑制作用, 其中 **6a**, **6b**, **6c** 相比较, **6b** 的抑菌活性较弱, 而 **6c** 的抑菌活性相对较强, 从而说明 2 位上取代基较大, 特别是带有苯环的此类化合物的生物活性相对更强; 而当在噻唑环上多一个卤素原子(Cl)时 **7a**, **7b**, **7c** 的活性比对应的 **6a**, **6b**, **6c** 都有了明显的提高, 由此可见, 在取代母体相同的时候, 如果在噻唑上引入较多的卤素原子, 则其生物活性有明显的提高. 这样为进一步寻找更加理想的杀菌剂提供了帮助.

实验中将目标化合物在同样的有效浓度下与市售农药 20% 三环唑、70% 威尔达甲托的抑菌活性进行对比, 发现它们比市售这两种农药有更为广泛的杀菌谱, 而这两种农药只对金黄色葡萄球菌有良好的抑菌作用. 同目前广泛应用于日化、纺织类产品的高效、低毒、广谱抗菌剂三氯新相比较, 本文合成的这些化合物具有更强的抗菌能力. 虽然异噻唑啉酮化合物稳定性不如三氯新等产品, 在高温下容易降解, 不易长期存放, 但它们有可能在一些不需要杀菌剂长期稳定的领域, 如工业循环冷却水处理、工业产品防腐、农用杀菌等方面得到良好的应用. 而正因为它们容易降解, 使其具有了低毒、低残留的特点. 为使此类化合物得到实际的推广应用, 还需要在现场实验、毒理实验和残留实验方面作进一步研究探索.

## References

- Derbyshire, R. L.; Willingham, G. L. *US 5118699*, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, 79, 137168].
- Collier, P. J.; Ramsey, A. J.; Austin, P. J. *Appl. Bacteriol.* **1990**, 69(4), 569.
- Liu, L. *Gansu Agric. Sci. Technol.* **1997**, (4), 42 (in Chinese). (刘雷, 甘肃农业科技, **2000**, (4), 42.)
- Levon, V. F.; Zborovskii, Y. L.; Staninets, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **1998**, 68, 262.
- Li, Y.-L.; Li, S.-L.; Li, Z.-Y. *J. South China Normal Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **1997**, (4), 57 (in Chinese). (李育麟, 李淑琰, 李志勇, 华南师范大学学报(自然科学版), **1997**, (4), 57.)
- Li, S.-L.; Tan, X.-Q. *Fine Chem.* **1999**, 16(2), 4 (in Chinese). (李淑琰, 谭小青, 精细化工, **1999**, 16(2), 4.)
- Shiraish, T.; Nagano, Y.; Niino, N.; Sugai, Y. *EP 864406*,

- 1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 232201b].
- 8 Mcintee, T. C. *US 6280657*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 197229s].
- 9 Dai, D. J.; Willingham, G. L. *EP 1142477*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 135, 284529h].
- 10 Schisber, C.; Amick, D. R.; Flynn, K. E. *EP 0410726*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, 115, 28716e].
- 11 Morales, F.; Abadia, A.; Abadia, J.; Montserrat, G.; Gilpelgrin, E. *Trees (Berlin, Germany)*. **2002**, 16(7), 504 [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 108358].
- 12 Okimoto, H.; Mukunoki, Y.; Ashida, T.; Ono, M. *WO 200437932*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 140, 359036].
- 13 Xu, W.-G.; Chen, Y. *Zhejiang Chem. Ind.* **1999**, 16(2), 4 (in Chinese).  
(徐卫国, 陈 勇, 浙江化工, **1999**, 16(2), 4.)
- 14 Wu, H.-L. *Chin. J. Pharm.* **1994**, 25(8), 97 (in Chinese).  
(吴红菱, 中国医药工业杂志, **1994**, 25(8), 97.)
- 15 Liu, G.-Z. *Micro-biology and the Detect of Micro-biology*, People's Medical Publish House, Beijing, **1987**, p. 100 (in Chinese).  
(刘恭植, 微生物学和微生物学检验, 人民卫生出版社, 北京, **1987**, p. 100.)

(Y0411304 ZHAO, X. J.; DONG, H. Z.)