

## 吲哚-2,3-二酮衍生物抑菌活性研究进展

吴亚<sup>1</sup>, 陈刚<sup>\*1,2</sup>

(1. 西安石油大学 化学化工学院 陕西 西安 710065;

2. 中国科学院 昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204)

**摘要:** 对近年来吲哚-2,3-二酮衍生物抑菌活性研究情况进行了综述。按照结构分类, 分别就取代吲哚酮化合物、吲哚酮 Schiff 碱及其金属配合物、吲哚-2,3-二酮 3 位加成化合物和吲哚酮螺环化合物对常见细菌、真菌、植物病菌以及致污微生物的抑制活性进行了介绍和总结。

**关键词:** 吲哚-2,3-二酮; 衍生物; 抑菌活性; 进展

**中图分类号:** O622.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2015)08-0702-05

**Progress of the Antimicrobial Activities of Indole-2,3-dione Derivatives** WU Ya<sup>1</sup>, CHEN Gang<sup>\*1,2</sup> (1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an Petroleum University, Xi'an 710065, China; 2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China), *Huaxue Shiji*, 2015, 37(8), 702~706; 761

**Abstract:** The antimicrobial activity of indole-2,3-dione derivatives in recent years was reviewed. Based on the structure, the indole-2,3-dione derivatives were divided into substituted indole, indole-one Schiff base and its metal complexes, indole-2,3-dione 3-additional compounds and spiro indole compounds. And the activities against common bacteria, fungi, plant pathogens and pollution caused bacteria were summarized.

**Key words:** indole-2,3-dione; derivatives; antimicrobial activity; progress

吲哚-2,3-二酮是一种广泛存在于天然产物中的化合物。在伞形科植物当归 (*Angelica sinensis*)、十字花科植物 (*Cruciferae*) 菘蓝 (*Isatis tinctoria* 俗称 *Chinese woad*)、草大青 (*Isatis indigotica*) 的根和爵床科植物马蓝 (*Baphicacanthus cusia* Nees) 的根、茎中大量存在, 系著名中药青黛中的一种重要成分<sup>[1-3]</sup>。在人体器官、体液, 尤其在脑内海马等部位有较高分布<sup>[4-6]</sup>。吲哚-2,3-二酮及其衍生物具有多种生物活性, 其在抗肿瘤、抗病毒、神经保护等方面的活性非常有意<sup>[7-9]</sup>。吲哚-2,3-二酮目前可以作为工业品大量合成, 是相对较便宜的原料。而且在吲哚-2,3-二酮的 1,2,3 位及苯环上可以发生不同类型的反应, 为其衍生物的合成提供了便利的条件, 因此目前其合成和活性的研究备受关注。本文对近年来吲哚二酮衍生物的抑菌活性研究做一介绍和概括。

### 1 取代吲哚酮化合物

结核病依然是对世界上几乎所有地区都有影响的一个主要公共卫生问题。根据皮肤试验反应性, 大约世界 1/3 人口 (即 17 亿人口) 感染了结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)。虽然结

核分支杆菌中药物敏感株的感染可以用短疗程化学疗法得到有效的治疗, 但是在大多数国家中达标率低 (治疗持续时间长的反映), 治愈率非常低。这种局面由于多药物抗性结核 (MDR-TB) 菌株的迅速出现而进一步复杂化。因此医学上急需研发对结核分支杆菌的单一药物或多药物抗性菌株有显著治疗活性, 并且还能够减少用药量具有更好的药物动力学性质新药。

WO 93/12085 和 WO 94/29272 为两类吲哚-2,3-二酮和羟吲哚衍生物, 其中 R 为苯基、环己基、吡咯烷基等基团, R' 为取代的长链烷基<sup>[10]</sup>。该类化合物对分支杆菌, 尤其是病原性分支杆菌: 例如结核分支杆菌 (*M. tuberculosis*)、鸟型结核分支杆菌 (*M. avium*)、牛型结核分支杆菌 (*M. bovis*) 和海鱼分支杆菌 (*M. marinum*) 具有杀菌活性。在所有情况下都发现 MIC ≤ 20 μg/mL, 因此, 该系

收稿日期: 2015-02-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21432010)。

作者简介: 吴亚 (1979-), 女, 河南淮阳人, 博士, 讲师, 研究方向为有机合成。

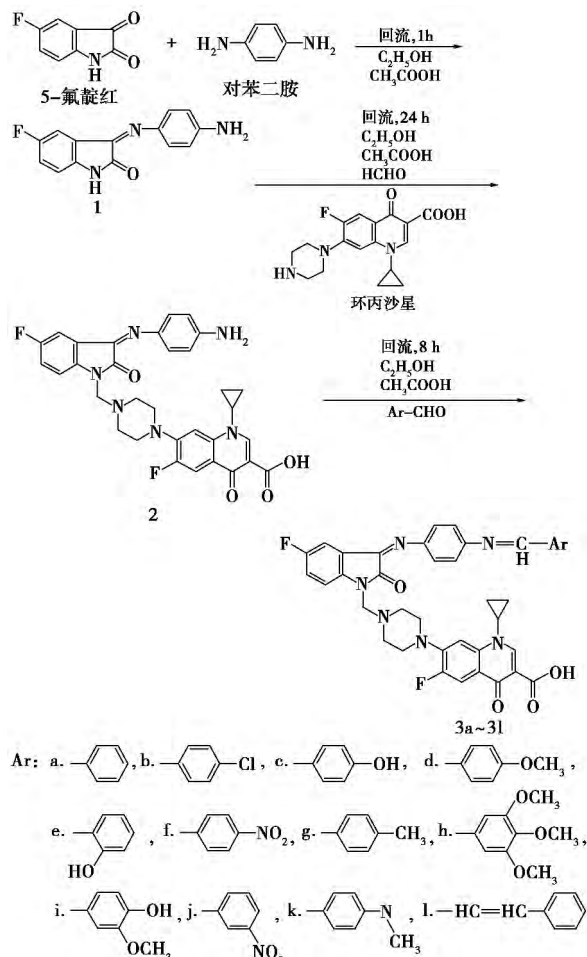
通讯作者: 陈刚, E-mail: gangchen@xsyu.edu.cn。

列化合物对上述菌株,包括单一药物抗性菌株和多药物抗性菌株均有高效的杀菌活性。

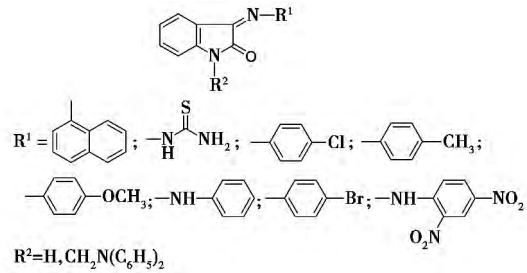


## 2 吲哚酮 Schiff 碱及其金属配合物

Schiff 碱及其金属配合物多具有抑菌等生物活性,对一般芳醛的研究已经较多。Chinnasamy 等<sup>[11]</sup>采用 3 步合成了吲哚酮 Schiff 碱-Mannich 碱化合物,并且研究了其抗真菌和细菌的活性,并探讨了构效关系。结果显示,该类化合物在 50 ~ 150 μg/mL 即对 *S. epidermidis* 等 4 株革兰氏阳性菌和 *K. pneumoniae* 等 3 株阴性菌有较好的抑制活性,对两株真菌有较强的抑制作用。Seshaiah 等<sup>[12]</sup>也用类似的方法合成了如下所示吲哚-2,3-二酮 Schiff 碱/脘-Mannich 碱化合物,抑制细菌活性试验发现这类化合物基本对革兰氏阳性菌和革



Chinnasamy 合成的吲哚酮 Schiff 碱-Mannich 碱化合物  
Oxindole Schiff base-Mannich base compounds  
synthesized by Chinnasamy



Seshaiah 合成的吲哚酮 Schiff 碱/脘和 Mannich 碱  
Oxindole Schiff base-Mannich base compounds  
synthesized by Seshaiiah

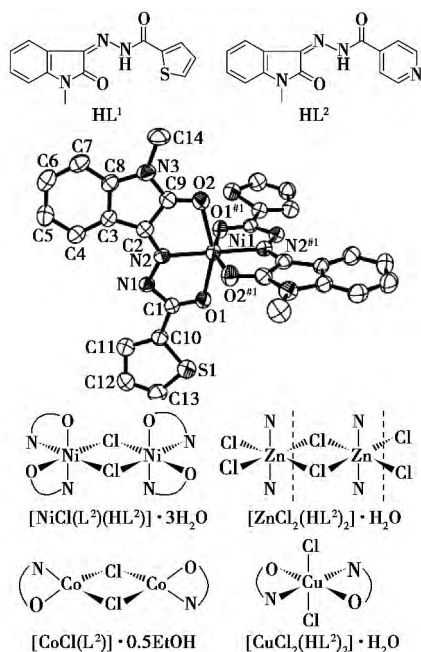
兰氏阴性菌都有抑制作用,对铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*) 和鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 的抑制作用好于阿莫西林、低于诺氟沙星,对其他细菌的抑制作用远低于这两种药物。

我们对吲哚-2,3-二酮 Schiff 碱化合物的生物活性也进行了多方面的研究。对系列 Schiff 碱类化合物及其 Cu(II)、Zn(II) 配合物的抗稻瘟菌研究发现靛红并没有抑制活性,其 Schiff 碱类化合物有一定的抑制稻瘟菌孢子萌发的活性<sup>[13,14]</sup>,而其 Cu(II)、Zn(II) 配合物具有了较好的活性,其中双靛红 Schiff 碱的 Cu(II) 的活性接近了 Carbendazim 的水平<sup>[14]</sup>。

对油田产出污水中的硫酸盐还原菌 (SRB)、铁细菌 (IB)、腐生菌 (TGB) 的抑制性研究表明:吲哚-2,3-二酮对 SRB 有一定的抑制作用,但是另外两者抑制作用很差;吲哚-2,3-二酮 Schiff 碱,尤其是苯基亚胺类化合物对 SRB 的抑制作用非常强,但是普遍对 TGB 的抑制作用很弱<sup>[15]</sup>。由于生产成本以及油田生产污水中各种细菌种类和含量的不稳定等因素,该领域研究相对薄弱。3-亚胺基-吲哚-2-酮类化合物对有害油田细菌的抑制研究仅作为探索研究还需要进一步进行系统性研究,以期研发出具有高效抑制性、低成本的能够应用于油田生产的药剂。除了上述抑制油田有害微生物的活性之外,该类化合物还具有一定的缓蚀作用,因此,该类化合物可以作为强酸缓蚀剂和微生物腐蚀抑制剂的双功能油田化学品<sup>[16,17,23,24]</sup>。

Marí 等<sup>[18]</sup>合成了吲哚-2,3-二酮 Schiff 碱配合体 HL<sup>1</sup> 和 HL<sup>2</sup>,进而与钴(II)、镍(II)、铜(II)、锌(II) 配位得到了一系列配合物,并得到了 [Ni(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]·2CHCl<sub>3</sub> 的晶体结构,其金属原子的配位结构如下所示。HL<sup>1</sup> 和以之为配体的配合物对嗜血流感杆菌 (*Haemophilus Influenzae*) 的抑制活

性较强 ( $MIC$  0.15 ~ 1.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ,对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 的抑制活性较好 ( $MIC$  3 ~ 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 。对革兰氏阳性细菌也显示了一定的抑制作用 ,对酵母菌和霉菌基本没有抑制活性 ,仅对絮状表皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*) 有较好的抑制作用 ( $MIC$  6 ~ 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ,总的来看  $HL^1$  和以之为配体的配合物的活性高于  $HL^2$  的 ,这也可能是由于配体中噻唑基团的作用。

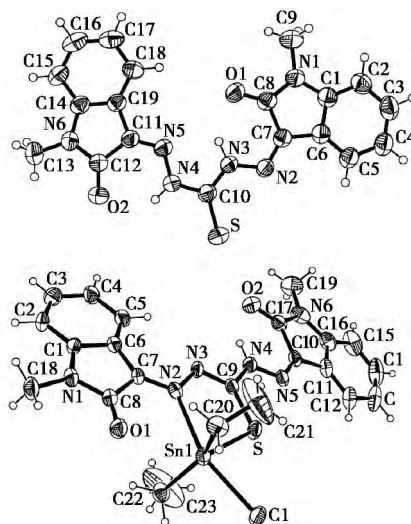


吲哚酮 Schiff 碱配体  $HL^1$ 、 $HL^2$  和  $[\text{Ni}(L^1)]_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$  的晶体结构以及其他金属原子的配位结构

Structures of oxindole Schiff base ligand  $HL^1$  and  $HL^2$  and the complex  $[\text{Ni}(L^1)]_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$

Bacchi 等<sup>[19]</sup> 用合成的双吲哚-2,3-二酮 Schiff 碱配体合成了一系列 1:1 的 Sn(IV) 配合物 ,其配位情况如下所示。Sn 为六配位 ,配体的一个 Schiff 碱单元参与了配位 ,硫代甲酰胺基发生了烯醇异构化 ,硫原子以巯基的形式参与配位 ,其配位情况经单晶衍射进行了确认。

这些配合物有一定的抑菌作用 ,对革兰氏阳性菌的抑制作用高于对革兰氏阴性菌的抑制作用 ,R 为 H 和甲基的配体 Sn(IV) 配合物抑制细菌的活性高于 *N*-丁基的配体 Sn(IV) 配合物。对抑制枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 等菌的活性实验结果显示 ,该类化合物在 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以内就可以完全抑制其繁殖 ,其中  $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{Hmtc})(\text{CH}_3\text{COO})$  对枯草芽孢杆菌的  $MIC$  为 0.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。配合物的活性与配体相比都有所提高 ,这可能是因为金属离子与之配位之后对其结构的固定化作

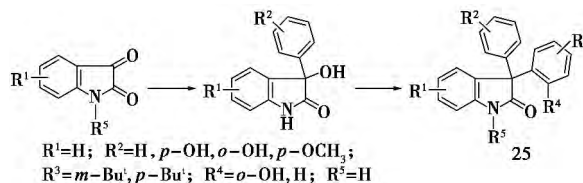


双吲哚酮 Schiff 碱及其配合物晶体结构  
Crystal structures of bi-oxindole Schiff base and its complexes

用 ,使之不易发生结构上的互变的原因。Jai 等<sup>[20]</sup> 研究了吲哚-2,3-二酮-3-胺及其混合配体过渡金属配合物的抑菌活性 ,结果显示 :在浓度为 25、50、100、200  $\text{mg}/\text{L}$  时 ,各个化合物及其配合物对多种革兰氏阳性、阴性菌以及多种真菌有一定的抑制活性 ,并且配合物活性高于配体(胺)的活性 ,配合物活性顺序为  $\text{Cu} > \text{Ni} \sim \text{Co} > \text{Zn} > \text{HL}_{1-IV} > \text{HQ}$  ,其中  $\text{Cu}(L_{IV})(Q) \cdot \text{H}_2\text{O}$  活性最高 ,3.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时抑菌活性  $> 60\%$ 。

### 3 吲哚-2,3-二酮 3 位加成化合物

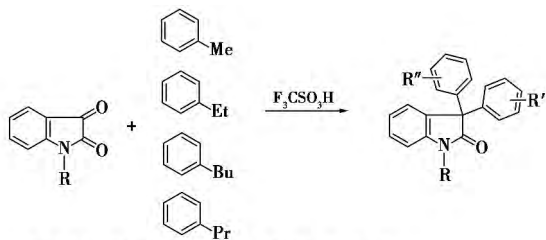
Amarnath 等<sup>[21]</sup> 通过生物活性导向修正的方法合成了一系列不同取代的 3,3-二苯基-吲哚-2-酮化合物 ,发现 3,3-二苯基-吲哚-2-酮类化合物能够抑制通过消耗分子内  $\text{Ca}^{2+}$  存储调节细胞的生长 ,这种消耗能够引起 eIF2 $\alpha$  酶的磷酸化 ,这种特殊的抑制增殖作用与翻译起始抑制剂克霉唑 (Clotrimazole) 和屈吉他宗 (Troglitazone) 机制不同。得到了活性较高的间叔丁基 ( $R^3$ ) 和邻羟基 ( $R^4$ ) 的苯基取代基化合物 25 ( $GI_{50} = 3$ )。



3,3-二苯基-吲哚-2-酮化合物的合成  
Synthesis of 3,3-diphenyl-2-indoline

Douglas 等<sup>[22]</sup> 对 3,3-二苯基-吲哚-2-酮化合物的合成方法进行了研究 ,发现酸的强度对反应

影响大  $H_0 \geq -11.5$  时反应才能较完全。通过组合化学的方法将不同取代的吡啶-2,3-二酮和苯一起反应得到了 3,3-二苯基-吡啶-2-酮的化合物库,为高通量活性筛选提供了有力支持。



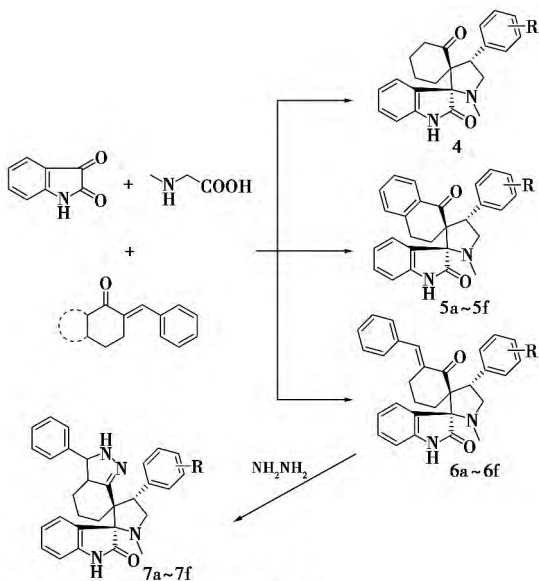
R=H, Ph; R'=Me, Et, Bu, Pr; R''=Me, Et, Bu, Pr

3,3-二苯基-吡啶-2-酮化合物的高通量合成

High throughput synthesis of 3,3-diphenyl-2-indolines

#### 4 吡啶酮螺环化合物

噁唑、异噁唑、吡唑、噻唑等结构单元是抗菌药物中常存在的药效团,研究者也将其结合到吡啶-2,3-二酮母体上,对其进行抑菌活性研究。Raj 等<sup>[23]</sup>通过 1,3-偶极等反应合成了图示的螺环化合物,并对其进行了抑制痢疾志贺菌 (*Shigella dysenteriae*) 等细菌和石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*) 等真菌的活性筛选。这些化合物对所测试的细菌和真菌都有一定的抑制活性,尤其是化合物 4、5e、5f 在 50  $\mu\text{mol/L}$  时对除小孢子菌 (*Microsporum*) 外的皮肤丝状菌的抑制率达到了或者接近 100%, 化合物 7e 则对须毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 厚膜孢子的皮肤丝状菌的



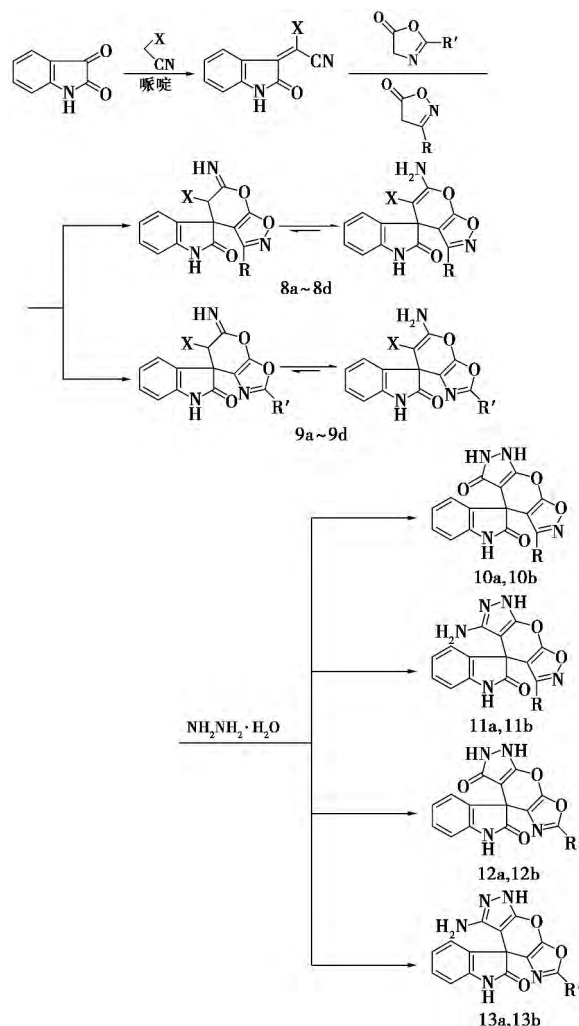
a. R=H; b. R=p-CH<sub>3</sub>; c. R=p-OCH<sub>3</sub>;  
d. R=p-Cl; e. R=3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

合成吡啶酮基螺环化合物

Synthesis of spiro oxindole compounds

抑制率达到了或者接近 100%。

Abdel-Rahman 等<sup>[24]</sup>合成了一系列新颖的吡啶酮基螺环化合物,其分子中还含有噁唑、异噁唑、吡唑等结构单元。这些化合物对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和黑曲霉 (*A. niger*)、稻绵霉 (*A. oryzae*) 有一定的抑制作用,高于氨苄青霉素、氟康唑和氟康唑的活性,化合物 8a~8d 和 9a~9d 对革兰氏菌的抑制活性一般,但是对 *A. niger* 和 *A. oryzae* 的抑制活性较好,化合物 10a、10b、11a、11b、12a、12b、13a、13b 对所有测试菌的抑制活性都较好,可能其结构中的吡唑结构单元起到了重要作用。



化合物	R	X	化合物	R	X
10a	CH <sub>3</sub>	COOEt	12a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOEt
10b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	12b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -p	CN
11a	CH <sub>3</sub>	COOEt	13a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOEt
11b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	13b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -p	CN

Abdel-Rahman 合成的吡啶酮基螺环化合物

Synthesis of spiro oxindole compounds by Abdel-Rahman

## 5 结论与展望

综上所述, 吡啶-2, 3-二酮衍生物在抑菌活性方面的研究已经成为药物化学领域的热点之一。目前存在问题是: 吡啶-2, 3-二酮衍生物结构多样, 但是用来研究其生物活性的仅占很少一部分; 筛选的病菌类型相对集中, 缺乏较为全面的研究; 抑菌活性研究还不够深入, 还未有进入临床的药物报道。因此, 在该领域需要从广度和深度两方面开展, 其中广度既包括吡啶-2, 3-二酮衍生物的结构, 也包括筛选病菌的种类, 这样才更有可能发现新的药物先导化合物。

## 参考文献:

- [1] 彭少平, 顾振纶. 板蓝根化学成分、药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2005, 24(5): 4-7.
- [2] GIL-TURNES M S, HAY M E, FENICAL W. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus [J]. *Science*, 1989, 246(4 926): 116-118.
- [3] GLOVER V, HALKET J M, WATKINS P J, et al. Isatin: identity with the purified endogenous monoamine oxidase inhibitor tribulin [J]. *J. Neurochem.*, 1988, 519(2): 656-659.
- [4] GLOVER V, SANDLER M. Tribulin and isatin: an update in monoamine oxidase: basic and clinical frontiers [M]. VSP, Utrecht (Eds), 1993: 61-71.
- [5] BREWERTON T D, ZEALBERG J J, LYDIARD R B, et al. CSF isatin is elevated in bulimia nervosa [J]. *Biological Psychiatry*, 1995, 37(7): 481-483.
- [6] MEDVEDEV A E, CLOW A, SANDLER M, et al. Isatin: a link between natriuretic peptide and monoamines [J]. *Biological Psychiatry*, 1996, 52(3): 385-391.
- [7] LAIRD A D, VAUKOCZY P, SHAWVER L K, et al. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors [J]. *Cancer Res.*, 2000, 60(15): 4152-4160.
- [8] SRIRAM D, BAL T R, YOGESWARI P. Design, synthesis and biological evaluation of novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with broad-spectrum chemotherapeutic properties [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12(22): 5 865-5 873.
- [9] 陈刚, 郝小江. 靛红生物活性研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(2): 356-360.
- [10] J·拉马钱德兰. 靛红和羟吡啶衍生物的制药用途: CN, 100 391 455C [P]. 2008-06-04.
- [11] PRAKASH C R, RAJA S. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some novel 5-substituted Schiff and Mannich base of isatin derivatives [J]. *J. Saudi Chem. Soc.*, 2013, 17(3): 337-344.
- [12] SRIDHARA S K, SARAVANANA M, RAMESH A. Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, 36(7/8): 615-625.
- [13] 陈刚, 汤颖, 周立刚, 等. Schiff 碱及其 Cu(II)/Zn(II) 配合物的合成与抗稻瘟菌活性研究 [J]. 化学通报, 2009, 72(1): 3.
- [14] 陈刚, 汪冶, 何红平, 等. 靛红衍生物的合成及其对稻瘟菌的生物活性 [J]. 云南植物研究, 2007, 29(6): 717-721.
- [15] CHEN Gang, SU Hui-jun, ZHANG Min, et al. New bactericide derived from isatin for treating oilfield reinjection water [J]. *Chem. Central J.*, 2012, 6(1): 1-5.
- [16] CHEN Gang, SU Hui-jun, SONG Ying-pan, et al. Synthesis and evaluation of isatin derivatives as high concentrated hydrochloric acid corrosion inhibitors for Q235A steel in oil field [J]. *Res. Chem. Inter.*, 2013, 39(8): 3 669-3 678.
- [17] SUN Guo-xin, MIAO Yan-qing. Structure, anticorrosion and antibacterial evaluation of 1-(morpholinomethyl) indoline-2, 3-dione [J]. *Asian J. Chem.*, 2014, 26(22): 7 795-7 798.
- [18] RODRÍGUEZ-ARGÜELLES M C, MOSQUERA-VÁZQUEZ S, TOURÓN-TOUCEDA P, et al. Complexes of 2-thiophenecarbonyl and isonicotinoyl hydrazones of 3-(N-methyl) isatin. A study of their antimicrobial activity [J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2007, 101(1): 138-147.
- [19] BACCHI A, CARCELLI M, PELAGATTI P, et al. Antimicrobial and mutagenic properties of organotin(IV) complexes with isatin and N-alkylisatin bithiocarbonyl hydrazones [J]. *J. Inorg. Biochem.*, 2005, 99(2): 397-408.
- [20] DEVI J, BATRA N. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of mixed ligand transition metal complexes with isatin monohydrazone Schiff base ligands and heterocyclic nitrogen base [J]. *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biochem. Spectroscopy*, 2015, 135(25): 710-719.
- [21] NATARAJAN A, FAN Yun-hua, CHEN Han, et al. 3-Diaryl-1, 3-dihydroindol-2-ones as antiproliferatives mediated by translation initiation inhibition [J]. *J. Med. Chem.*, 2004, 47(8): 1 882-1 885.
- [22] KLUMPP D A, YEUNG K Y, SURYA PRAKASH G K, et al. Preparation of 3, 3-diaryloxindoles by superacid-induced condensations of isatins and aromatics with a combinatorial approach [J]. *J. Org. Chem.*, 1998, 63(13): 4 481-4 484.

(下转第 761 页)

奇怪的是吡啶环上带吸电子取代基—CN时,催化效果也明显更好,如以3-氰基吡啶为催化剂时,TPC收率也可达到92%。这些现象都表明,只有合适的含氮有机碱才能催化该反应取得较好结果。

#### 参考文献:

- [1]吴光玉. 纺织纤维及其产品开发[J]. 上海纺织科技, 2010, **38**(3): 4-7.
- [2]钱伯章. 芳纶的发展现状与市场[J]. 新材料产业, 2009, (1): 40-44.
- [3]汪家铭. 芳纶纤维发展概况及市场前景[J]. 精细化工原料及中间体, 2009, (6): 18-21.
- [4]程永浩, 邹小毛, 任雪玲, 等. 对苯二甲酰氯合成[J].

化学试剂, 2003, **25**(2): 118.

- [5]盛庆全, 肖鉴谋, 栾伟丽, 等. 对苯二甲酰氯合成研究进展[J]. 江西化工, 2007, (4): 15-18.
- [6]王荣海, 李云龙, 李文娟, 等. 国内对苯二甲酰氯生产、应用现状及发展思考[J]. 中国氯碱, 2011, (5): 22-25.
- [7]金栋. 对苯二甲酰氯的生产和应用前景[J]. 精细化工原料及中间体, 2012, (8): 17-20.
- [8]杨臣林. 我国对苯二甲酰氯的生产和发展前景[J]. 精细与专用化学品, 2012, **20**(2): 4-7.
- [9]盛庆全, 肖鉴谋, 刘太泽. 三相转移催化合成对苯二甲酰氯的研究[J]. 化学试剂, 2009, **31**(5): 367-369.
- [10]邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 等. 基础有机化学[M]. 3版. 北京: 高等教育出版社, 2005: 63-65.

#### (上接第701页)

- [22]刘华, 李健, 杜东平, 等. ICP-OES法测煤中镓、钒、钍、磷[J]. 煤质技术, 2010, (1): 19-21.
- [23]全国煤炭标准化技术委员会. GB/T 3058—1996 煤中砷的测定方法[S]. 1997-07-01.
- [24]李东. 氧氮分解 ICP-AES法测定煤中砷的应用研究[J]. 光谱与光谱分析, 2003, **23**(5): 979-981.
- [25]国际标准组织. ISO 导则 35—2006 标准物质——定值的通用和统计原则[S]. 2006.
- [26]HOWARD M E, VOCKE R D J. A closed system digestion and purification procedure for the accurate assay of chlorine in fossil fuels[J]. *Anal. At. Spectrom.*, 2004, **19**(11): 1423-1427.
- [27]刘妹, 顾铁新, 程志中, 等. 煤炭标准物质研制[J]. 岩

矿测试, 2010, **29**(4): 414-418.

- [28]杨岩, 吴江全. 硫在煤中的存在形式及其随煤粒径的分布[J]. 节能技术, 2002, **20**(1): 46-47.
- [29]尹世安, 叶春松. 动力煤标准物质的制备、均匀性、稳定性和定值方法的探讨[J]. 电力标准化与计量, 1997, (4): 6-7.
- [30]尹世安, 曲方梧. 研制动力煤标准物质的质量保证[J]. 化学分析计量, 2004, **13**(6): 66-70.
- [31]胡文堂, 傅以忠. 煤样氧化对其发热量测值的影响[J]. 煤质技术, 2002, (4): 45-46.
- [32]ONDOV J M, ZOLLER W H, OLMEZ I et al. Elemental concentrations in the national bureau of standards' environmental coal and fly ash standard reference materials[J]. *Anal. Chem.*, 1975, **47**(7): 1102-1109.

#### (上接第706页)

- [23]AMAL RAJ A, RAGHUNATHAN R, SRIDEVIKUMARIB M R et al. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of a new class of spiro pyrrolidines[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**(3): 407-419.

- [24]ABDEL-RAHMAN A H, KESHK E M, HANNAB M A, et al. Synthesis and evaluation of some new spiro indoline-based heterocycles as potentially active antimicrobial agents[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**(9): 2483-2488.

#### (上接第738页)

- [12]XU Wei-ming, HAN Fei-fei, HE Ming, et al. Inhibition of tobacco bacterial wilt with sulfone derivatives containing an 1,3,4-oxadiazole moiety[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2012, **60**(4): 1036-1040.
- [13]陈玉, 王忠波, 张贤, 等. 含脲醚的姜黄素衍生物的合成及生物活性研究[J]. 有机化学, 2014, **34**(8): 1

662-1668.

- [14]王力钟, 李永红, 于淑晶, 等. 2种抗TMV活性筛选方法在农药创制领域的应用[J]. 农药, 2013, **52**(11): 829-831.
- [15]孔凡彬, 高扬帆, 陈锡岭, 等. 9种药剂对玉米小斑病菌的室内抑菌试验[J]. 广西农业科学, 2006, **37**(2): 148-149.