取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物的 定量构效关系研究

杨 星¹, 闫 莹^{1,2}, 周 浩³, 吴来明³, 蔡兰坤¹

(1. 华东理工大学资源与环境工程学院国家环境保护化工过程环境风险评价与控制重点实验室,上海 200237;

2. 中国科学院海洋研究所山东省腐蚀科学重点实验室,山东 青岛 266000;

3. 上海博物馆 馆藏文物保存环境国家文物局重点科研基地, 上海 200050)

[摘 要] 定量构效关系是研究化合物的分子结构和抑菌活性的关系,可为预测新型化合物的分子结构,合成、设计新型异噻唑啉酮类化合物提供理论基础。以10种取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物为研究对象,根据定量构效关系(QSAR)研究方法,建立活性参数数据库,在通过量子化学密度泛函理论B3LYP计算方法中的6-311G(d,p)基组对10种取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物进行结构优化,得到相应的分子结构参数,采用多元线性回归分析(MLR)筛选出主要影响目标化合物抑菌活性的结构参数,并建立定量构效关系模型。通过相关回归分析发现,影响取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物抗菌活性的主要结构因素为S-N键的键级(B_{S-N})、最低空轨道与最高占据轨道的能量差(E_{L-H})以及辛醇-水分配系数(lgP),所得该类化合物的QSAR模型2具有良好的预测效果。结果表明,减小分子的B_{S-N}、E_{L-H},提高 lgP 均有利于增强取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物的设计合成有较高的参考价值。

[关键词] 定量构效关系;取代-2-苯基异噻唑啉酮;多元线性回归;抑菌活性
 [中图分类号] TG172.7 [文献标识码] A doi: 10.16577/j.issn.1001-1560.2022.0240
 [文章编号] 1001-1560(2022)09-0016-06

Study on Quantitative Structure - Activity Relationship of Substituted - 2 - Phenylisothiazolinones Compounds

YANG Xing1, YAN Ying1, 2, ZHOU Hao3, WU Lai-ming3, CAI Lan-kun1

(1. National Key Laboratory of Environmental Risk Assessment and Control for Environmental Protection Chemical Processes,

School of Resources and Environmental Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Shandong Key Laboratory of Corrosion Science, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266000, China;

3. Key Scientific Research Base of Museum Environment, State Administration for Cultural Heritage,

Shanghai Museum, Shanghai 200050, China)

Abstract: Quantitative structure - activity relationship studies the relationship between molecular structure and antibacterial activity, which can provide a theoretical basis for predicting the molecular structure of new compounds, synthesizing and designing new isothiazolinone compounds. Taking 10 substituted - 2 - phenylisothiazolinone compounds as research objects, and based on the quantitative structure - activity relationship (QSAR) research method, the activity parameter database was established. The 6-311G(d,p) base set in B3LYP calculation method of quantum chemistry density functional theory was used to optimize the structure of the as-mentioned 10 substituted - 2 - phenylisothiazolinone compounds to obtain the corresponding molecular structure parameters. The multiple linear regression (MLR) analysis was used to screen out the main structural parameters affecting the antibacterial activity of the target compounds, and a quantitative structure - activity relationship model was established. The results of correlation regression analysis showed that the main structural factors affecting the antibacterial activity

[基金项目] 国家自然科学基金(51671117);国家重点研发计划(2020YFC1522502)资助

[通信作者] 蔡兰坤(1966-),博士,教授,主要研究方向为金属及文物材料的腐蚀与防护,电话:13501782591,E-mail:cailankun@ 126.com

[[]收稿日期] 2022-03-18

of substituted-2-phenylisothiazolinone compounds were the bond order of the S-N bond (B_{S-N}) , the energy difference between the lowest unoccupied molecular orbital and the highest occupied molecular orbital (E_{L-H}) , and the octanol-water partition coefficient $(\lg P)$. The QSAR model 2 of the obtained compounds had a good prediction effect. Besides, reducing the B_{S-N} and E_{L-H} of the molecule or increasing the $\lg P$ was beneficial to enhance the antibacterial activity of the substituted-2-phenylisothiazolinone compounds. The QSAR model 2 had a good predictive ability and presented a high reference value for the design and synthesis of new isothiazolinone compounds.

Key words: QSAR; substituted - 2 - phenylisothiazolinones; multiple linear regression; antibacterial activity

0 前 言

异噻唑啉酮类化合物是一类具有广谱杀菌性能的 非氧化性杀菌剂^[1],其具有抑菌能力强、应用剂量小、 配伍性好、低毒、在环境中不富集、能够快速降解等优 点,对细菌、真菌、虫类以及海藻类均具有较强的杀活 性[2]。早在 20 世纪 80 年代,异噻唑啉酮类化合物就 广泛用于海洋防污、工业水处理、医疗、胶黏剂、建筑材 料等领域[3-6]。为得到更绿色,杀菌活性更高的异噻 唑啉酮类化合物,国内外研究学者对其结构进行不断 地改造。Khalaj 等^[2]合成并测试了 21 种取代苯基异 噻唑啉酮化合物对6种微生物的抗菌活性,发现当苯 环上存在吸电子基时对革兰氏阳性菌的杀菌效果优 于革兰氏阴性菌。王向辉等^[7]采用"一锅法"合成了 8种2-(苯并异噻唑啉-3-酮-2-基)甲酸酯类化合物, 发现该类化合物药物浓度为100 mg/L 时对枯燥芽孢 杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌效果为100%。张佩玉 等[8]合成了10个2-取代异噻唑啉酮化合物,实验发 现在噻唑环上引入较多的卤素原子,其生物活性有明 显的提高。

近年来,越来越多的研究者利用定量构效关系研 究(QSAR)方法来研究新型化合物的分子结构与生物 活性之间的关系^[9-13]。定量构效关系可以利用理论计 算和统计分析工具来研究化合物结构(包括二维结构、 三维结构和电子结构)与其生物活性、遗传毒性等之间 的定量关系[14,15],已成为解释和预测化学化合物性质 和活性以及物质合成的重要工具[16]。作为环境友好型 抗菌剂,近年来对异噻唑啉酮类化合物的合成与杀菌 性能研究的报道居多。而针对研究异噻唑啉酮类化合 物的分子结构与杀菌活性之间的关系的研究较少。 Morley 等^[17,18]通过使用半经验和从头算分子轨道方法 评估一系列结构多样的 3-异噻唑酮抑制大肠杆菌生长 所需的最小抑菌浓度,研究发现3-异噻唑酮衍生物的 实验活性与分子的几何形状、电子性质或前沿轨道能 之间没有显著的相关性。冯文等[19]采用半经验算法对 11个 Mannich 碱类苯丙异噻唑啉酮化合物进行构效关 系研究,研究结果表明当取代基为供电子基团时,MIC50 和 E_{LUMO} 、 E_{L-H} 、 L_{S-N} 、 Q_N 以及二面角 D之间呈现良好的相关性。

为了进一步研究异噻唑啉酮类化合物结构与生物 活性之间的构效关系,本工作选取了10种不同基团取 代的苯基异噻唑啉酮化合物为研究对象,采用量子化 学密度泛函理论 B3LYP 计算方法中 6-311G(d,p)基 组对分子结构进行优化^[20],计算得到化合物的几何结 构、电子结构、分子性质等量子化学参数,通过多元回 归分析,筛选影响这类化合物抗菌活性的主要因素,并 建立相应的定量构效关系模型,所得模型对预测、设计 和研究新型高效、低毒环保的异噻唑啉酮杀菌剂有较 高的参考价值。

1 研究方法

1.1 活性参数的建立

本研究以取代-2-苯基异噻唑啉酮类化合物为研 究对象,从文献^[21]中获取了一系列 10 种取代-2-苯基 异噻唑啉酮衍生物(见图 1)的分子结构及其对大肠杆 菌的抑菌活性浓度。其中,活性数据以对大肠杆菌的 最低抑制浓度(*MIC*₅₀)表示,在 QSAR 研究中将 *MIC*₅₀ 的单位标准化为 mol/L,以 log(1/*MIC*)表示化合物的 抗菌活性。这 10 种化合物标准化后的活性参数 log(1/*MIC*)值列于表 1 中,供后续建立定量构效关系 的模型使用。



18

表 1 取代-2-苯基-异噻唑啉酮化合物抗菌活性的 实验值和预测值

 Table 1
 Experimental and predicted activities of

 2 - phenyl - isothiazolinone compounds

		$\log(1/MIC)$						
Compos	ite Experimental	Predict (Model 1)	Residual (Model 1)	Predict (Model 2)	Residual (Model 2)			
a	3.962 4	3.835 3	-0.127 1	3.861 3	-0.101 1			
b	4.446 4	4.313 8	-0.132 6	4.336 9	-0.109 5			
с	4.089 7	4.316 1	0.226 4	4.367 7	0.278 0			
d	4.236 0	4.282 5	0.046 5	4.309 4	0.073 3			
е	4.031 2	4.310 8	0.279 6	-	-			
f	4.038 7	4.037 6	-0.001 1	4.082 8	0.044 1			
g	4.684 6	4.579 9	-0.104 7	4.649 4	-0.035 2			
h	4.704 3	4.463 6	-0.240 7	4.519 7	-0.184 6			
i	4.339 8	4.385 4	0.045 6	4.372 9	0.033 1			
j	4.361 5	4.380 5	0.019 0	4.361 4	-0.000 1			
**	化士人士的措利	1 由母老店	目上ぬ上 毛	立事構に相	声·//r/在 庙			

注:-代表舍去的模型1中残差值最大的点,重新建模后提高准确度。

1.2 化合物结构参数获取

本研究采用 Gaussview 软件构建化合物的分子模型,采用密度泛函理论(DFT)的 Becke 三参数混合泛函 方法(B3LYP)对 10 种取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物 分子结构进行优化,在构型优化基础上进行了振动频 率计算,确认所得构型为稳定构型,以获得本研究中所 有化合物的最低能量^[11],然后计算得到量子化学参数 和物理化学参数,所有计算通过 Gaussian09 量子化学 程序包进行。

1.3 参数的获取与筛选

为确保所建定量构效关系模型的科学性、可靠性, 本研究从量子化学计算结果当中选取了以下几个参 数: S-N 键级(B_{S-N})、最高占据轨道能量(E_{HOMO})、最低 空轨道能量(E_{LUMO})、LUMO和HOMO的能量差 (E_{L-H})、异噻唑啉酮主环上S和N的原子净电荷Q(S)和Q(N),分子的偶极矩(μ)、异噻唑啉酮环和苯环之间的二面角(D)以及化合物的辛醇-水分配系数 (lgP)。利用统计学原理,采用SPSS Statistics 26 对目标化合物活性参数与分子结构参数进行相关性分析,同时考察了各个结构参数与化合物抗菌活性之间的关系以及各个参数之间的共线性关系,筛选出影响目标 化合物抑菌活性的主要结构参数。

1.4 QSAR 模型建立和回归分析

以上述筛选的影响目标化合物抑菌活性的主要结构参数为自变量,抑菌活性参数 log(1/MIC)为因变量, 采用数学分析软件 SPSS Statistics26 进行多元回归分析,通过各影响因素的相关系数,确定该类化合物的定量构效关系模型,根据抑菌活性参数获得对应化合物的预测值(表1)。

2 结果与讨论

2.1 取代-2-苯基-异噻唑啉酮化合物的分子结构参数

对所选 10 种 2-苯基异噻唑啉酮类化合物经过结构优化后,所得到的相关分子结构量子化学参数如表 2 所示。根据计算所得的量子化学参数可知,异噻唑啉酮环中 S-N 键的键级最小,因此异噻唑啉酮环上 S-N 键的稳定性最差、最容易被进攻从而断裂。结合异噻唑啉酮类化合物的杀菌机理可知,S-N 键越弱,便越容易断裂,越容易与微生物中的含 S 物质发生反应,形成 S-S 键,进而灭菌效果更出色,异噻唑啉酮类化合物的杀菌性能更好。

表 2 异噻唑啉酮化合物的量子化学参数

				-	-	-	-			
Comp.	$B_{\rm S-N}$	$E_{\rm HOMO}$	$E_{\rm LUMO}$	$E_{\rm L-H}$	Q(S)	Q(N)	μ	D	$\lg P$	
a	0.907 1	-0.465 7	-0.112 4	0.353 3	0.388 0	-0.698 3	3.259 6	99.636 2	2.092 3	
b	0.906 3	-0.458 8	-0.120 5	0.338 3	0.387 9	-0.699 2	3.904 5	29.622 3	2.250 4	
с	0.905 6	-0.463 9	-0.118 9	0.345 0	0.391 8	-0.701 8	4.382 6	31.343 1	2.650 5	
d	0.905 9	-0.463 2	-0.123 6	0.339 6	0.395 3	-0.703 6	2.852 5	34.077 8	2.250 4	
е	0.905 0	-0.459 9	-0.114 5	0.345 4	0.396 1	-0.701 6	2.901 4	34.802 2	2.650 6	
f	0.907 5	-0.460 2	-0.106 6	0.353 6	0.386 3	-0.698 6	3.117 3	61.343 3	2.579 4	
g	0.904 7	-0.462 6	-0.121 2	0.341 4	0.394 3	-0.706 4	5.063 3	42.370 2	3.013 4	
h	0.907 0	-0.457 8	-0.113 6	0.344 2	0.381 6	-0.697 2	4.146 6	90.223 3	2.965 9	
i	0.916 0	-0.472 9	-0.132 4	0.340 5	0.428 9	-0.682 0	5.996 2	102.404 5	2.743 8	
j	0.918 2	-0.464 1	-0.122 1	0.342 0	0.415 7	-0.672 9	5.290 7	86.474 3	2.868 5	

Table 2 The quantization parameters of compounds a-j

由异噻唑啉酮主环上S原子和N原子净电荷的数 值分布可以看出,不同的官能团会对不同化合物的原 子净电荷产生一定的影响。在本研究中,i组和i组异 噻唑啉酮化合物的S(1)电位所携带正电荷最多,N(2) 电位携带负电荷最少,但是它们的抗菌性能在所选的 10 组异噻唑啉酮类化合物中并不突出。可能存在的原 因是取代基团的影响:i 组取代基团中,异噻唑啉酮环 和苯环之间由一个亚甲基相连,因此后面苯环中C的 位置也和其他几组化合物的不同,推测其中的原因可 能为:亚甲基取代基团致使 i 组异噻唑啉酮化合物的杀 菌性能下降,因为亚甲基的存在,异噻唑啉酮环上非氢 原子的电荷数量减少,进而影响了化合物的活性。i组 化合物中苯环对位取代基团为乙酰基,乙酰基是吸电 子基团(g组主要是由于其取代基的电负性较大,使得 苯环周边电子密度降低,本工作中电负性不作为主要 考虑因素),当乙酰基取代苯环上的氢后,苯环上的电 子云密度会随之降低,j组的异噻唑啉酮化合物也因此 受到影响,从而导致其杀菌性能下降。

2.2 活性参数与结构参数的相关性分析

对活性参数与量子化学参数进行相关性分析,为确保所建模型的稳定性,考察了各个结构参数与化合物抗菌活性之间的关系以及各个参数之间的共线性问题,表3为由相关分析得到的活性参数与各结构参数之间的相关系数(一般来说,0~0.090为不相关,0.100~0.300为弱相关,0.300~0.500为中等相关,0.500~1.000为强相关。)

表 3 取代化合物的活性参数与结构参数相关性分析

 Table 3
 The correlation analysis of activities and

structure parameters of isothiazolinones

参数	$B_{\rm S^-N}$	$E_{\rm HOMO}$	$E_{\rm LUMO}$	$E_{\rm L-H}$	Q(S)
log(1/MIC)	-0.783	0.189	0.347	-0.621	0.043
参数	Q(N)	μ	D	lgP	
log(1/MIC)	0.067	0.535	0.071	0.596	

由表3可以看出,异噻唑啉酮主环上S-N键的键级(B_{S-N})、最低空轨道与最高占据轨道的能量差(E_{L-H})以及化合物的辛醇-水分配系数(lgP)是影响取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物抑制大肠杆菌活性的主要因素,从相关性可以看出,lgP值越大,E_{L-H}、B_{S-N}值越小,化合物的抑菌效果越好,这是因为S-N键是异噻唑啉酮环中最不稳定的键,当化合物穿过受体的细胞壁和细胞膜后,与细胞内含S的蛋白质、酶等物质相互作用,形成更为稳定的二硫键(S-S),从而破坏受体活

19

性,抑制受体的生长^[22,23]。而物质的 lgP 以及分子的 *E*_{L-H}是亲脂性或疏水性的重要指标,lgP 值越大,*E*_{L-H}越 小,表示物质的脂溶性越大,导致物质进入生物膜中不 易流通,降低生物的活性^[24]。此外,从表中可看出,不 同取代化合物 S 原子、N 原子的净电荷和二面角的改 变几乎不影响其抑菌活性。

2.3 QSAR 模型的建立

根据选取 10 种取代-2-苯基异噻唑啉酮的样本活性参数 log(1/MIC)为因变量,以及由相关分析筛选的受主要影响的 3 种结构参数 B_{S-N}、E_{L-H}、lgP 为自变量,进行多元回归分析(MLR),得到模型(1)如下:

$$\log\left(\frac{1}{MIC}\right) = 20.431 - 8.869B_{\rm S-N} - 26.802E_{\rm I-H} + 0.439 \lg P$$
(1)

式中,n 为样本数,n=10;R 为复相关系数,R=0.794; R^2 为判定系数, $R^2=0.630$;Se 为样品标准残差,Se=0.243; F 为方差检验值,F=3.408;sig.为显著性,sig.=0.094。 通常情况下,R, R^2 ,F 越大,Se 越小,代表模型拟合越 好,更能够准确地预测该类化合物的活性^[25]。将取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物的3种主要影响因素代入到 模型(1)中,可得到由模型(1)预测的活性参数 log(1/MIC)值及实验值与预测值的残差(表1),与模 型(1)的标准残差相比,化合物 e 的残差高于模型(1) 的标准残差,故将化合物 e 作为奇异点舍掉。将其余 9 种取代-2-苯基异噻唑啉酮重新进行 QSAR 建模,得到 模型(2)如下:

$$\log\left(\frac{1}{MIC}\right) = 25.587 - 15.008B_{\rm S-N} - 25.821E_{\rm L-H} + 0.483 \rm{lg}P$$
(2)

n = 9, R = 0.864, $R^2 = 0.747$, Se = 0.169, F = 4.917, sig. = 0.059 $_{\circ}$

模型(2)为舍弃奇异点后进行的线性回归分析,相 比模型(1),模型(2)的 R 值, R²值以及 F 值均高于模 型(1),且相比之下,模型(2)的标准残差值更小,这说 明模型(2)更具备描述抗菌活性与分子结构的关系和 预测新化合物的能力。同样将取代-2-苯基异噻唑啉 酮化合物的 3 种主要影响因素代入到模型(2)中,可得 到由模型(2)预测的活性参数 log(1/MIC)值及实验值 与预测值的残差(表1)。图 2 为取代-2-苯基异噻唑啉 酮化合物抑制大肠杆菌活性的实验值与预测值散点 图。由图 2 可得,模型(2) 拟合良好,其相关系数高于 模型1,具备较好的可预测性。 2



3 结 论

采用密度泛函理论和多元线性回归分析对 10 种 取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物的抑菌活性进行研究, 筛选了影响该化合物的主要分子结构因素,建立了定 量构效关系模型,结果表明:

(1)S-N 键的键级(B_{S-N})、最低空轨道与最高占据 轨道的能量差(E_{L-H})以及辛醇-水分配系数(lgP),是影 响取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物的抑菌活性的主要分 子结构影响因素,减小分子的 B_{S-N}、E_{L-H},提高 lgP 均有 利于增强取代-2-苯基异噻唑啉酮化合物的抑菌活性。

(2)建立的 QSAR 模型 2 具有良好的预测能力,可 为新型异噻唑啉酮化合物的设计合成提供参考。

[参考文献]

[1] WANG X B, HU H R, ZHAO X, et al. Novel Quinazolin-4 (3h) - One Derivatives Containing a 1, 3, 4 - Oxadiazole Thioether Moiety as Potential Bactericides and Fungicides: Design, Synthesis, Characterization and 3d - Qsar Analysis
[J]. Journal of Saudi Chemical Society, 2019, 23(8): 1 144-1 156.

- [2] KHALAJ A, ADIBPOUR N, SHAHVERDI A R, et al. Synthesis and Antibacterial Activity of 2-(4-Substituted Phenyl)-3(2h)-Isothiazolones[J]. Eur J Med Chem, 2004, 39 (8): 699-705.
- [3] JACOBSON A H, WILLINGHAM G L. Sea Nine Antifoulant: an Environmentally Acceptable Alternative to Organotin Antifoulants.[J]. The Science of the Total Environment , 2000,258(1/2):103-110
- [4] AERTS O, LAMBERT J, GOOSSENS A. Structures Chimiques Et Allergies Croisées Entre Isothiazolinones [J]. Revue Française d'Allergologie, 2017, 57(3): 178-180.
- [5] GARCIA-HIDALGO E, SCHNEIDER D, VON GOETZ N, et al. Aggregate Consumer Exposure to Isothiazolinones Via Household Care and Personal Care Products: Probabilistic Modelling and Benzisothiazolinone Risk Assessment[J]. Environ Int, 2018, 118: 245-256.
- [6] BILIKOVA K, HUANG S C, LIN I P, et al. Structure and Antimicrobial Activity Relationship of Royalisin, an Antimicrobial Peptide from Royal Jelly of Apis Mellifera[J]. Peptides, 2015, 68: 190-196.
- [7] 王向辉,杨建新,游诚航,等.苯并异噻唑啉酮类化合物的 合成与活性研究[J].化学研究与应用,2011,23(10): 1 290-1 294.

WANG X H, YANG J X, YOU C H, et al. Synthesis and biological activity of benzisothiazoleones [J]. Chemical Research and Application, 2011, 23(10):1 290–1 294.

- [8] 张佩玉,喻 秀,陈智勇,等. 新型异噻唑啉酮化合物的合成和抑菌活性研究[J].有机化学,2005,25(9):1142-1146.
 ZHANG P Y, YU X, CHEN Z Y, et al. Synthesis and the Antimicrobial Activity of New Isothiazolone Derivatives [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry,2005,25(9):1142-1146.
- [9] ABDULFATAI U, UZAIRU A, UBA S. Molecular Docking and Quantitative Structure - Activity Relationship Study of Anticonvulsant Activity of Aminobenzothiazole Derivatives
 [J]. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 2018, 7(2): 204-214.
- [10] HAMADACHE M, BENKORTBI O, HANINI S, et al. A Quantitative Structure Activity Relationship for Acute Oral Toxicity of Pesticides on Rats: Validation, Domain of Application and Prediction [J]. J Hazard Mater, 2016, 303: 28-40.
- [11] MUHD M B, UZAIRU A, SHALLANGWA G A, et al. Molecular Docking and Quantitative Structure - Activity Relationship Study of Anti - Ulcer Activity of Quinazolinone Derivatives [J]. Journal of King Saud University - Science,

第55卷·第9期·2022年9月

21

社科保护

2020, 32(1): 657-666.

- YARINICH L A, BURAKOVA E A, ZAKHAROV B A, et al. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane Derivatives as Potent Antimicrobial Agents [J]. Eur J Med Chem, 2015, 95: 563-573.
- [13] ZHOU Y, ZHANG S S, HE H W, et al. Design and Synthesis of Highly Selective Pyruvate Dehydrogenase Complex E1 Inhibitors as Bactericides[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(1): 84-95.
- [14] HADNI H, ELHALLAOUI M. 2d and 3d-Qsar, Molecular Docking and Admet Properties in Silico Studies of Azaaurones as Antimalarial Agents [J]. New Journal of Chemistry, 2020, 44(16): 6 553-6 565.
- [15] ALSENAN S A, AL-TURAIKI I M, HAFEZ A M. Feature Extraction Methods in Quantitative Structure - Activity Relationship Modeling: A Comparative Study [J]. IEEE Access, 2020, 8: 78 737-78 752.
- [16] 程海涛.定量构效关系在化合物性质研究中的应用[J]. 日用化学品科学,2011,34(11):30-33.
 CHENG H T. Application of QSPR/QSAR in the Research of Compound Property[J]. Detergent & Cosmetics,2011,34 (11):30-33.
- [17] MORLEY J O, OLIVER KAPUR A J, CHARLTON M H.
 Structure Activity Relationships in 3-Isothiazolones [J]. Org Biomol Chem, 2005, 3(20): 3 713-3 719.
- [18] MORLEY J O, OLIVER A J, CHARLTON M H. Theoretical Studies on the Biocidal Activity of 5 - Chloro - 3 - Isothiazolone[J]. Journal of Molecular Structure (Theochem), 1998,429:103-110.
- [19] 冯 文,王向辉,宋煌旺,等.Mannich 碱类苯并异噻唑啉 酮化合物抑菌活性及构效关系研究[J]. 化学研究与应

(上接第15页)

- [14] 钱培培.聚酰亚胺/二硫化钼润滑涂层的制备与性能研究[D].济南:山东大学,2016.
 QIAN P P. Preparation and properties of polyimide/MoS₂
 Lubricant Coatings[D]. Jinan: Shandong University,2016.
- [15] 杨瑞杰,冶银平,万宏启,等.聚酰亚胺粘结 MoS₂基固体 润滑涂层在油介质中的摩擦学性能[J].摩擦学学报, 2011,31(3):278-282.

YANG R J, YIAN Y P, WAN H Q, et al. Tribological Properties of Polyimide Bonded MoS₂ Solid Lubricant Coatings in Different Oils[J]. Tribology, 2011,31(3):278-282.

[16] SUTHERLAND J. The agglomeration of aqueous suspensions of graphite[J]. The Canadian Journal of Chemical Engineer用,2018,39(5):758-764.

FENG W, WANG X H, SONG H W, et al. Synthesis and QSAR Studies on Anti-algae Activities of Benzo[d] Isothia-zole Mannich Bases[J]. Chemical Research and Application, 2018, 39(5):758-764.

- [20] 龙 威.理论研究中的量子化学计算方法[J].宁夏师范 学院学报(自然科学),2010,31(6):43-47.
 LONG W. Calculating Method of the Quantum Chemistry for Theory Research[J]. Journal of Ningxia Teachers University (Natural Science),2010,31(6):43-47.
- [21] ADIBPOUR N, KHALAJ A, RAJABALIAN S. Synthesis and Antibacterial Activity of Isothiazolyl Oxazolidinones and Analogous 3(2h) - Isothiazolones [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(1): 19-24.
- [22] WANG X X, ZHANG T Y, DAO G H, et al. Interaction between 1, 2 - Benzisothiazol - 3(2h) - One and Microalgae: Growth Inhibition and Detoxification Mechanism[J]. Aquat Toxicol, 2018, 205: 66-75.
- [23] OSAWA R A, BARROCAS B T, MONTEIRO O C, et al. Photocatalytic Degradation of Cyclophosphamide and Ifosfamide: Effects of Wastewater Matrix, Transformation Products and in Silico Toxicity Prediction[J]. Sci Total Environ, 2019, 692: 503-510.
- [24] HERMAN A, AERTS O, DE MONTJOYE L, et al. Isothiazolinone Derivatives and Allergic Contact Dermatitis: A Review and Update[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(2): 267-276.
- [25] MAHFOUDI R, DJERIDANE A, BENAROUS K, et al. Structure - Activity Relationships and Molecular Docking of Thirteen Synthesized Flavonoids as Horseradish Peroxidase Inhibitors[J]. Bioorg Chem, 2017, 74: 201-211.

[编校:董 雪]

ing, 1962, 40(6): 268-272.

[17] 李 莉,齐育红,张 岩,等.固化温度对聚酰胺酰亚胺 涂层的结构及热稳定性的影响[J].高分子材料科学与 工程,2015,31(8):79-83.
LI L, QI Y H, ZHANG Y, et al. Effects of curing temperature on the structure and thermal stability of polyamide - imide coatings [J]. Polymer Materials Science and Engineering, 2015, 31(8):79-83.

 ZHANG S, LI G L, WANG H D, et al. Impact of Nanometer Graphite Addition on the Anti-deliquescence and Tribological Properties of Ni/MoS2 Lubricating Coating [J]. Physics Procedia, 2013, 50:199-205.