

中国科学院有机化学研究所最近几年来的工作

黃 耀 曾

(中国科学院有机化学研究所)

生物化学研究方面: 我們研究了橘霉素的制菌作用, 金霉素的抗生作用和鏈霉素对于鏈霉素依賴性的大腸杆菌作用的机制。

关于橘霉素的抗生作用方式, 曾研究了橘霉素对于动物組織細胞、金色葡萄球菌和大腸杆菌的呼吸作用及对于細胞酶的作用, 并証明了琥珀酸氧化酶系对于橘霉素最为敏感。抑制的主要对象可能是琥珀酸氧化酶系的“中間联系因素”。关于金霉素的抗生作用机制, 我們的研究結果指出, 金霉素抑制了氮的氧化同化。目前我們在研究:

1. 金霉素对于貧氮大腸杆菌从氮产生核酸与蛋白質的作用; 2. 金霉素是否專一地抑制蛋白質的同化作用, 还是其他方面的同化作用也受抑制。关于鏈霉素对鏈霉素依賴性大腸杆菌变种的作用, 在我們的實驗室中証实了前人的結果, 鏈霉素不是鏈霉素依賴性大腸杆菌生長所必需的, 而是正常生長不可缺的因素。鏈霉素依賴性大腸杆菌, 如接种較多时, 在沒有鏈霉素存在的液体培养基內亦能生長, 但形态不正常, 細長如絲。我們的实验并显示, 在培养时双氢鏈霉素加入的时间很显著地影响这种抗生素对細菌生長的刺激作用的效果。絲狀的鏈霉素依賴性大腸杆菌与形态正常的比較, 發現核酸含量增加 70%, 蛋白質含量降低 20%。由于絲狀細胞的核酸含量高到不正常的程度, 因此我們現在在研究缺少双氢鏈霉素对于鏈霉素依賴性大腸杆菌生長循环中 RNA 与 DNA 含量的影响。

金霉素化学研究方面: 我們进行了一系列金霉素化学的研究。

(一) 关于从發酵液中提取金霉素的問題, 改良了鈣鹽沉淀法, 产率較文献記載的方法高出 15—20%。这一方法已交有关部門扩大試驗, 結

果也很好。

(二) 完成金霉素在各种 pH 值下各种温度稳定性的測定, 对提取金霉素增高回收率起了一定的指导作用。

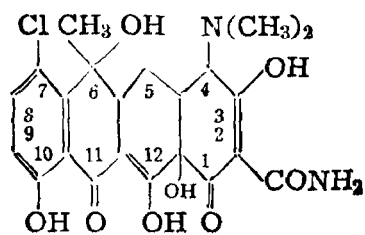
(三) 应用金霉素与鹽酸加热产生橙色的顏色反应, 試出了發酵液中化学檢定金霉素含量的方法。

(四) 研究了鉄离子对金霉素提取的影响, 發現鉄离子不仅与金霉素生成鉄絡鹽, 并使金霉素起了氧化作用, 因此減低了回收率。

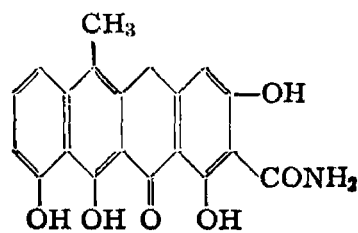
(五) 关于金霉素紙上層析方法, 研究了 43 种显層溶剂和各种辨認色層的方法(螢光法、HCl 气熏法及瓊脂平板培养基制菌法), 一般以 $M/10$ 檸檬酸鹽 pH3.9 緩冲液飽和的丁醇作显層溶液最佳。如欲鑒別金霉素中微量脫水金霉素的存在, 則以 1% 硼酸水溶液为佳。用本法可以直接鑒定發酵液中的金霉素。用混合層析法可以鑒定尿中的金霉素。

(六) 在化学結構方面, 完成了下列几項研究工作: 对金霉素的結構, 尤其是 C_4 位置上的二甲胺基及 C_{12a} 上的角羰基, 由紫外吸收光譜性質的推測有了进一步的說明。对异金霉素性質提出了更多認識。研究了金霉素的降解物的脫氮反应, 并測定了各种脫氮化合物的紫外吸收光譜, 它与相应的地霉素降解物光譜極其相似。这对于說明这两种抗生素結構的相似性提出了丰富的証据。

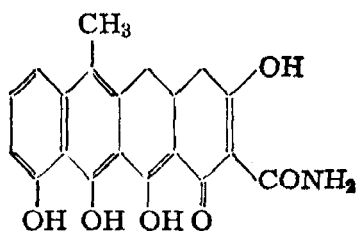
(七) 在化学合成方面, 我們研究的对象是合成脫二甲胺地霉紅(II)和金霉素本身或其降解物, 如脫二甲胺脫羰脫水四圓素(III)。我們完成了和进行了几項关键性的模型試驗, 合成了(IV)和(V)。



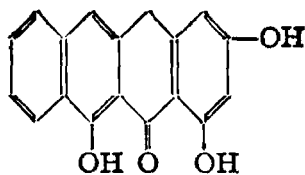
金霉素(I)



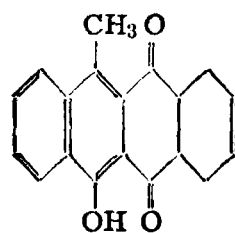
(II)



(III)



(IV)

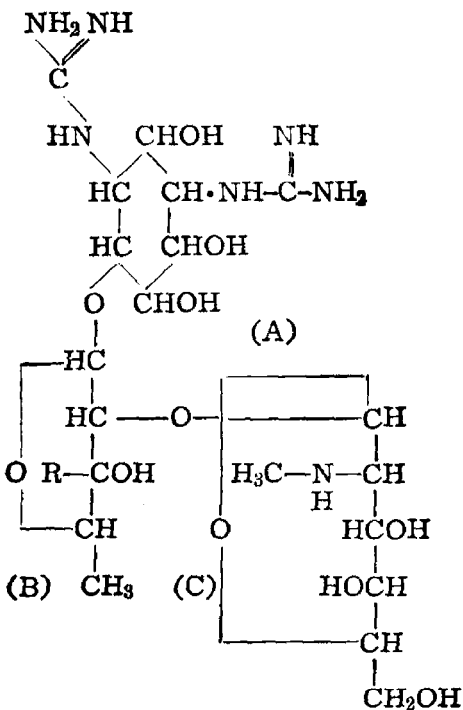


(V)

鏈霉素化学方面，迄今还没有解决的问题有下列几个：

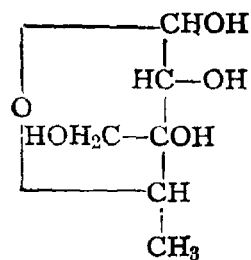
第一，鏈糖部分尚未分离获得。不論鏈糖、双氢鏈糖，或其氢化和还原的衍生物都未曾合成。第二，鏈霉素結構中鏈双糖胺苷鍵与鏈胍部分的C-4或C-6相連結尚未确定。第三，关于鏈霉素分子中二个苷鍵，Wolfson 根据同旋律的計算認為N-甲基-2-氨基-L-葡萄糖苷鍵是 α -

構型的，鏈双糖胺苷鍵是 β -構型的。而后者的决定是根据了十二苯甲醚鏈霉素、七苯甲醚鏈胍和鏈霉素降解物的苯甲醚衍生物的分子旋光率計算而得。但是它的計算既根据不完全的数据(仅获得五苯甲醚鏈双糖胺甲苷的 α -和 β -型一对异构体中的一个)，而且同旋律能否毫無保留地适用于苯甲醚糖类亦待研究，所以苷鍵的構型尚待确証。第四，鏈霉素或双氢鏈霉素尚未合成。

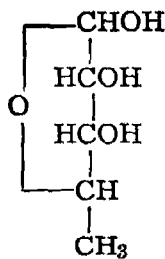


鏈霉素(VIa): R=CHO

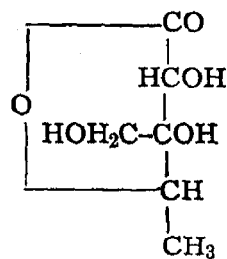
双氢鏈霉素(VIb): R=CH₂OH



(VII)



(VIII)



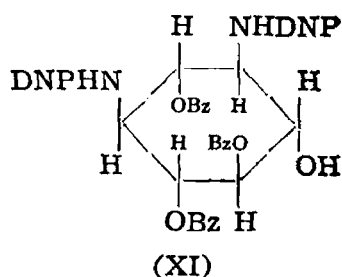
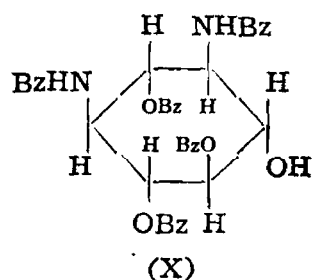
(IX)

关于第一个问题，我们进行了双氢链糖(VII)的分离。

为了要合成双氢链糖或链糖，我们先试探了合成 5-脱羟-L-来苏糖(VIII)的一些方法。这个糖除支链外其他分子部分和链糖相似。

此外我们还正在进行双氢链糖(VII)的半合成，从双氢链霉素降解物双氢链糖酸内酯(IX)为起点。

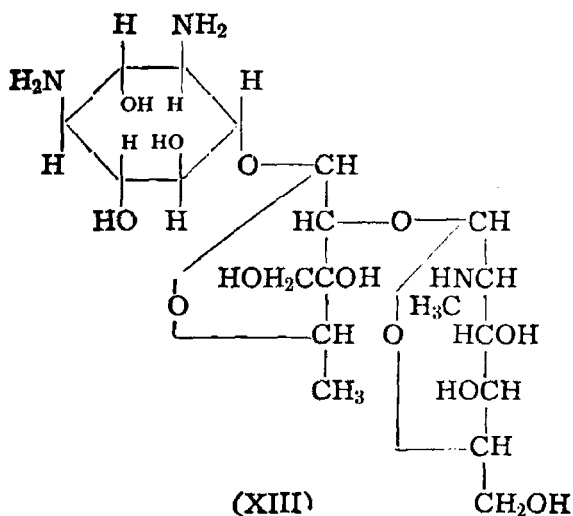
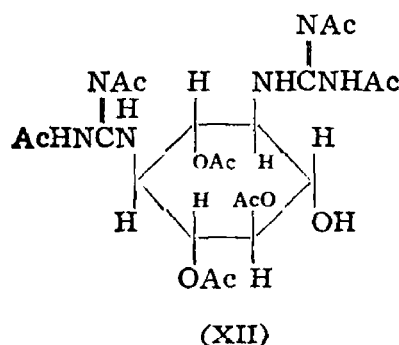
关于第二个问题，链双糖胺苷键与链胍的连接于由可能在链胍的C-4或C-6，因为地位的不同可能形成两种不同的非对映立体异构体。当然这可以一方面利用X射线衍射法测定来判断，但最确切的而完全可能的是用化学的降解方法来解决。因此我们经过一系列反应制备了五苯甲酰链胺(X)与三苯甲酰-N-双二硝基苯链胺(XI)。如将这二个化合物中带羟基的不对称碳原子保护起来，经降解可预料获得该不对称碳原子的D-或L-构型的简单产物，从而可推论链胍上苷键的位置。

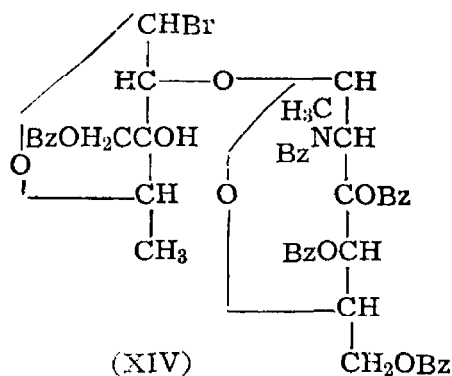


关于第三个问题，链双糖胺苷键的构型，Wolfrom 按他的方法计算结果认为是属于 β -型的，我们以为有问题。首先他所用以计算的五苯甲酰链双糖胺甲苷的构型没有肯定，即使如他所说是 α -构型亦缺少 β -型的异构体，以致他不得不用链双糖胺的乙酰化衍生物来凑数，这样的计算误差可以是相当大的。他又用七苯甲酰链胍的分子旋光度来代替七苯甲酰链胍基的分子旋光

度，这样的计算也是有问题的。再说同旋律能否适用于苯甲酰糖类，也需有系统的实验来证明。目前计算链双糖胺苷键的构型，最适当是从乙酰化衍生物出发，因此我们试制了七乙酰链胍(XII)，由于该化合物很不稳定，其提纯工作留待研究。另一方面，我们在链霉素或二脱脲双氢链霉素(XIII)的合成方面如能成功，也可用以阐明苷键的构型。

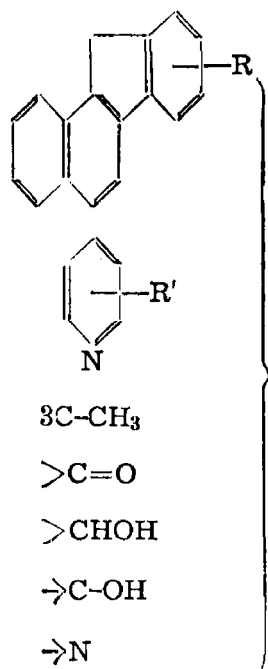
第四个问题，关于链霉素的合成，当然是比较最艰难和复杂的问题。但链霉素合成的研究不仅为了证实链霉素的构造，同时也可以研究以其他的氨基糖、糖类或与链胍类似的化合物来合成链霉素类似物和同型物以比较它们的生物作用，甚至可能合成较链霉素更有效的抗菌物质。我们将试以最近获得的1-溴-五苯甲酰双氢链双糖胺(XIV)与(X)或(XI)缩合而成十苯甲酰二脱脲双氢链霉素或七苯甲酰-N-三二硝基苯二脱脲双氢链霉素。由于我们已能以Ba(OH)₂成功地除去其氨基上的一个二硝基苯基团，因而为链霉素的半合成打下了基础。





植物鹼化学研究方面：我們研究了貝母植物鹼的化学結構。

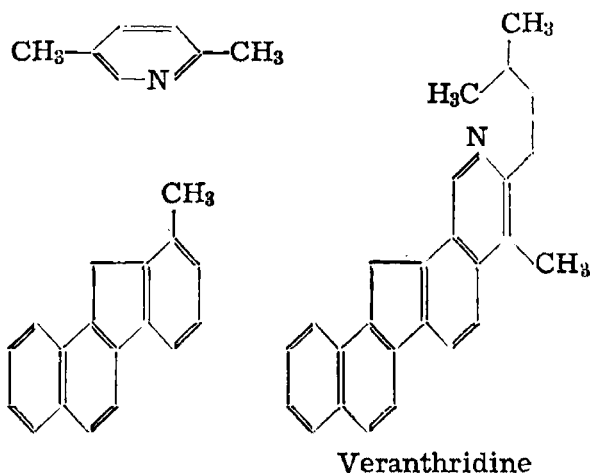
首先我們研究了各种市售貝母所含植物鹼，得知其間構造極相类似。而含量以西貝母中的西貝素及浙貝母中的貝母素甲較為丰富。証明了西貝素的实验式为 $C_{27}H_{43}O_3N$ ，为含有一个仲醇基、一个叔醇基、一个羰基的飽和叔胺。西貝素包含六个环，并三个碳甲基。由連續鋅粉蒸餾及硒脫氫等法降解西貝素，得碳氢化合物二种及鹼性物一种。二种碳氢化合物由紫外吸收光譜及分析，檢知系1,2-苯茆的同族体。鹼性物由本身及其衍生物的性质，檢知系吡啶的同族体。故貝母植物鹼应屬於改形萆类植物鹼。



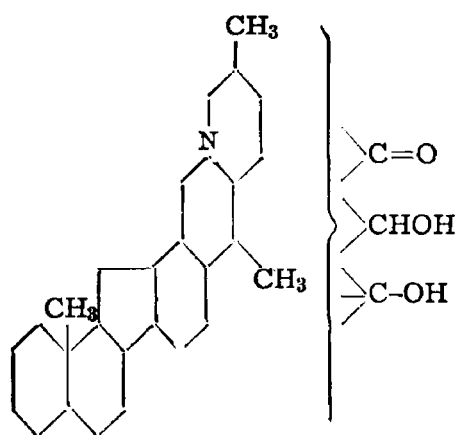
貝母素甲我們用鋅粉蒸餾、硒脫氫降解得到与西貝素相同的产物。根据此結果、一些衍生物的分析，以及其他的証据，我們修正了貝母素甲及乙的实验式分別为 $C_{27}H_{45}O_3N$ 及 $C_{27}H_{43}O_3N$ 。

我們并用合成法証明了降解所得的鹼性物为

2,5-二甲基吡啶，碳氢化合物之一为 8-甲基-1,2-苯茆。又將西貝素直接用硒脫氫法降解，得到一种鹼性产物，实验式为 $C_{26}H_{25}N$ 。由其本身的理化性质及紫外吸收光譜，以及其氧化所得的酮体，氧化所得的八氢产物等衍生物的性质，証明即系 Jacobs 等由藜蘆植物鹼用类似的方法降解得到的、最近提出結構式的 Veranthridine。故以上的結果，使貝母植物鹼与藜蘆植物鹼溝通了关系。



由以上結果，我們对西貝素提出了下列的構造：



其中三个氧原子的位置尚未完全肯定。由于西貝素不能与苯甲醛或亚硝酸戊酯縮合，亦不能为二氧化硒所氧化，其中的羰基可能是在 C_{11} 位。根据西貝素及一系列的有关衍生物的旋光度与藜蘆植物鹼 Jervine 的相当物的比較，推測 A/B 环为反式(trans)，仲醇基在 3β 位。关于叔醇基的位置，現正从事研究。关于降解所得經質 $C_{20}H_{18}$ 的結構，推測为 7-乙基-8-甲基-1,2-苯茆，其試行合成亦在进行中。

此外尚有下列諸項問題亦尚待进行:

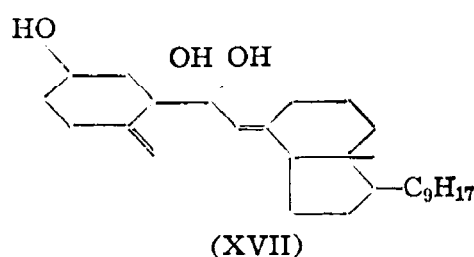
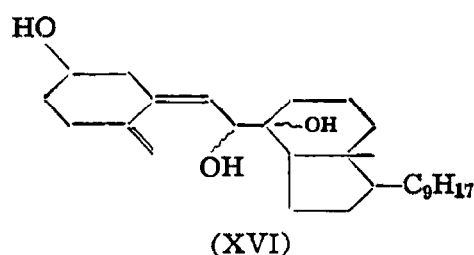
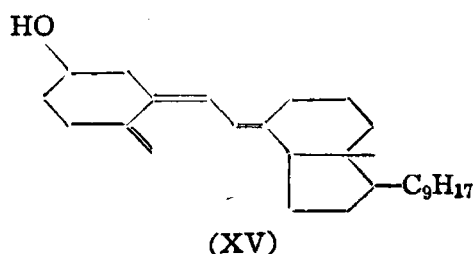
(1) 西貝素与貝母素甲結構的區別。

(2) 立体化学的問題。

我們还进行了国产山馬蹄 (又称蘿芙木或矮青木) (*Rruwolfia verticillata* Baill.) 的研究。分离及純化其中的植物鹼的工作, 正在进行中。

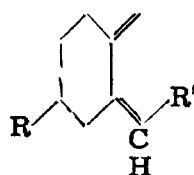
全鹼的藥理, 經藥物研究所初步試驗, 具有降低血压作用, 其程度約与印度产的蛇根草相仿。

甾类化学研究方面: 我們正在进行維生素 D_2 (XV) 的全合成及半合成。我們用維生素 D_2 的氧化降解物来做半合成的原料。当以中性高錳酸鉀氧化时, 得到一个新的双羥双氫維生素 D_2 。它的物理性質与已知的5,6-双羥化合物不同。从它的紫外吸收光譜及氧化降解物的結構, 証



明它是7,8-双羥双氫維生素 D_2 (XVI)。我們也改进了 Windaus 的四乙酸鉛氧化維生素 D_2 的操作方法, 提高了5,6-双羥化合物(XVII)的得量。

維生素 D_2 的合成化学里的一个重要關鍵是在 $C_{5,6}$ 的立体化学, 所以我們第二方面要进行的是



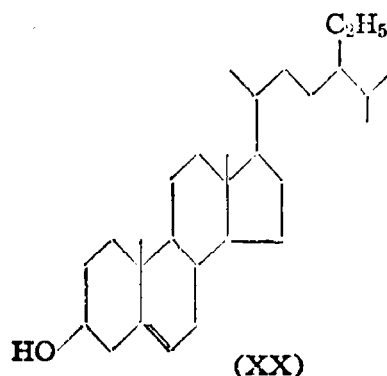
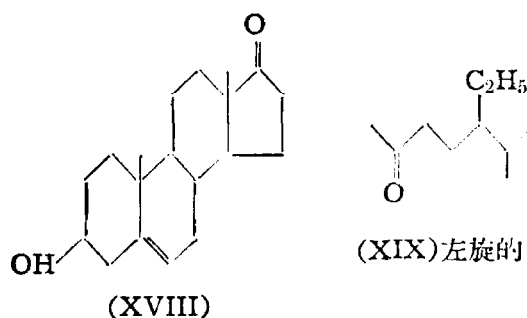
类型的化合物的合成及其化学的研究。

我們还进行了大豆甾的研究。由于大豆油脚是榨油工業的副产品, 每年产量極为可观。油脚含有植物甾类混合物, 总称大豆的甾类 (Soy-sterols)。它的成分据前人研究, 含有豆甾 (Stigmasterol)、棉子甾 (Campesterol)、 γ -麦胚甾 (γ -Sitosterol)、 β -麦胚甾、飽和麦胚甾 (Sitostanol) 和麦角甾 (Ergosterol) 等。

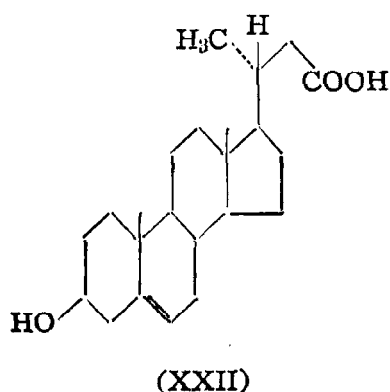
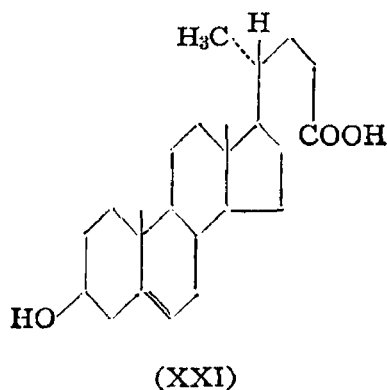
我們研究了大豆甾的提取和 γ -麦胚甾 的分离。我們所采用的提取的方法比文献里的 (日人 D. Nomura) 簡單, 即利用丙酮为溶剂提取大豆甾甙, 然后皂化除去油脂杂质, 再經水解制得粗甾, 甾之含量約为2—3%。

至于 γ -麦胚甾 的純度問題, 則因为該化合物的物理常数在文献里的記載頗不一致, 而且也有人根据 M_D 差异的比較, 推测文献里的一些样品可能含有一左旋性較大的杂质。它的純制是經過一系列的多次复結晶制得, 手續麻煩, 得量亦低。我們采用氧化铝層析法, 將粗甾分为四个部分, 其中一个部分肯定为 γ -麦胚甾, 得量約为10%, 其余几个部分尚須进一步的研究。

我們还准备更进一步地肯定 γ -麦胚甾 的 C_{20} 上的立体化学, 因为文献上只根据它的两个氧化降解物 (XVIII) 及 (XIX) 来定它的結構为 (XX), 而認為它是 β -麦胚甾 (或双氫豆甾) 的 C_{24} 上的异构物。



我們將採用鉻酸氧化的方法，分離氧化所得的膽酸類化合物，來決定 C_{20} 上的構型。如果 γ -麥胚磚在 C_{20} 上的構型與一般的植物性磚類是相同的，那麼這些膽酸的結構將如 (XXI)、(XXII) 各式所示：



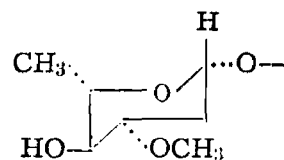
為了鑑定這些氧化產物，我們從豬胆汁分離豬膽酸，經若干步驟制得了 (XXI)，並準備製備 (XXII)。

關於大豆磚的應用問題，計劃制取足量的粗磚進行鉻酸氧化，目的在：(1) 分離其中的豆磚，再經臭氧化制取 C_{21} 的磚類化合物，應用於孕激素、腎上腺皮質素等的製造。(2) 分離 C_{19} 的磚類化合物，可以用於製造雌雄性激素的原料。

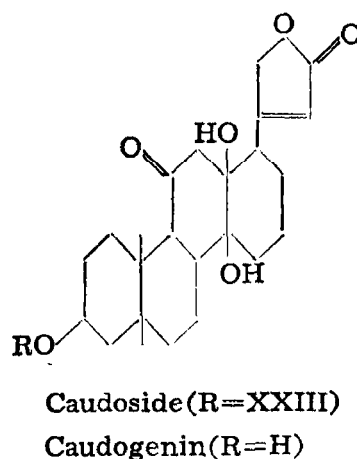
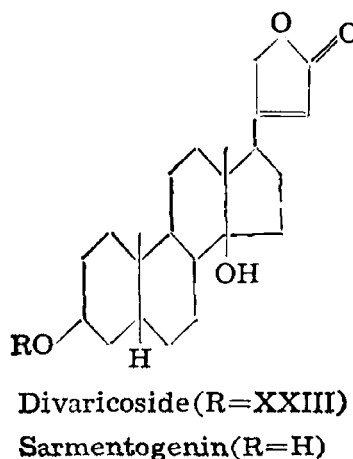
關於這方面的工作，國外雖有專利文獻發表，但沒有詳細的操作記載。我們將進行這方面的實驗，希望能掌握具體的實驗情況，以供將來擴大為工廠製造的參考。

強心苷是 C_{23} 和 C_{24} 的磚類化合物的甙，多數存在於夾竹桃科的植物里。在這方面國內還缺少有系統的研究工作。目前我們用羊角藕 (*Strophanthus divaricatus*) 等做實驗材料。對羊角

藕的化學成分的研究，朱任宏和 Reichstein 均有文章發表。朱任宏從國產羊角藕的粗甙水解後分得甲乙丙三種配基；Reichstein 從香港取得的樣品中分離兩種結晶性的甙及無定形部分，兩種結晶甙的結構，經 Reichstein 測定如下：



(XXIII) α -L-Oleandrosyl



我們也已取得 Divaricoside 的結晶，又從粗甙混合物經水解後分得兩甙的配基，即毒毛旋花配基 (Sarmentogenin) 和羊角藕配基 (Caudogenin)，並經下列反應證明朱任宏的配基甲為 β -脫水毒毛旋花配基 (β -Anhydrosarmentogenin) (XXIV)：



系列原本所高分子化学組合成的甲基丙烯酸型陽离子交换树脂交换性能的研究。其中以甲乙丙型10号树脂对鏈霉素的交换性能比較好。它对鈉离子的交换量为 5毫克当量/1克树脂。它的滲脹系数为 2。破碎率小，在交换柱中用酸鹼交换 80 余次，尚未發現显著破損。树脂的再生效能經与鏈霉素發酵液 150 次的交换与洗脫試驗，树脂的交换量保持正常，沒有降低。含水量（空气干燥 H 式）86.5%。

我們用甲乙丙型 10 号树脂与按日人梅澤純夫方法制备的水楊酸-苯酚-甲醛树脂及 Amberlite IRC-50 在交换柱中进行对鏈霉素發酵液的比較試驗，結果对鏈霉素的交换性能 Amberlite 树脂与甲乙丙型树脂基本相仿，而由后者所得的抗生素产品純度較高，水楊酸型树脂的性能最差。

最普遍应用于測定鏈霉素的化学方法是麦芽

酚法。它的原理是鏈霉素能在鹼溶液中轉化而成麦芽酚。但是一分子鏈霉素可以产生多少麦芽酚，前人的报告尚不能肯定。鏈霉素的麦芽酚轉化率不仅本身有理論意义，即在分析方面也是一个重要問題，因之有加以重新測定的必要。我們的实验結果，証明在适当的条件下，每分子鏈霉素可以产生一分子麦芽酚。

發酵液中因有干扰物質不能直接应用麦芽酚測定法。我們用本所合成的甲乙丙型 10 号陽离子交换树脂先用已知量鏈霉素的水溶液，又用已知量鏈霉素加于以鹽酸煮过因而失去了活力的發酵液与之交换，經水、甲醇、乙醚依次洗滌后用鹽酸甲醇溶液洗脫，然后根据我們的麦芽酚定量法測定，試驗結果証明一分子鏈霉素产生一分子麦芽酚。依照上述方法我們也測定了發酵液中的鏈霉素，其結果与用生物測定法相符。

中国科学院有机化学研究所学术委员会成立

10月5日到9日，有机化学研究所同藥物研究所同时举行了学术委员会成立大会。出席會議的除 6 位学术委員（另外兩位委員因故未能出席）以外，还有院內外的許多位有机化学家。

汪猷副所長代表有机化学研究所和庄長恭所長向委员会作了关于有机化学研究所基本情况 and 今后工作任务的报告。研究所的各个工作组分別向委员会提出了研究报告。

有机化学研究所成立于 1950 年 8 月。几年来，特别是从 1953 年以来，研究力量和工作有了很大的發展。今年并以高分子化学組、物理化学組和分析化学組的全部力量支援了即將正式成立的綜合性的化学研究所。

1953 年以前，該所的研究工作主要是协助生产建設解决一些迫切的实际問題。自 1954 年起逐渐开展了理論性的研究。

几年来，該所在抗生素方面、碳水化合物化学、植物鹼、萜类化合物等方面进行了許多工作（参考本刊本期第 46 頁，有机化学研究所最近几年来的工作）。在有机化学方面，对有机玻璃

的單体合成与聚合的研究已在实验室获得成功，提供了进行扩大試驗的条件。研究了甲基丙烯酸十六酯的聚合和烯类的共聚合。己內醯胺單体制备的研究解决了合成中的关键問題，建立了可行的操作方法，掌握了聚合反应的条件，得到了需要的合成纖維。同时对己內醯胺聚合反应機構进行了一些研究。在硅有机化合物方面，对聚硅氧烷型的高分子化合物进行了研究，制得了甲基与苯基的乙氧硅烷与氯硅烷等化合物，在聚合作用方面也进行了工作。原硅酸乙酯制备的研究，为工業生产提供了条件。此外还研究了提取抗生素用的离子交换树脂，得到了初步成功。在物理化学方面，进行了粘度法、光散射法和端基滴定等方法測定分子量的研究，以及聚合物分子量分布等的研究，并进行了有机玻璃的塑性方面的測定。在分析化学方面进行了包头鉄矿的分析研究工作，也获得了一定的成績。

出席會議的学术委員和有机化学家們对各工作组的研究工作报告和今后的工作提出了許多意見。