

新抗真菌抗菌素——黑刺菌素

I. 黑刺菌素的产生、分离和性质

朱关平 方积年 潘文君 叶清泉 吴淑云

(中国科学院上海药物研究所, 上海)

从黑刺齿耳 [*Steccherinum adustum* (Schw.) Banker]^[1] 中分离出一种抗真菌抗菌素——黑刺菌素。该抗菌素是用乙醇从菌丝中抽提出的无色针状结晶, 熔点为 62.5—63.5℃, 分子式为 $C_{11}H_8O_3$ 。它对某些真菌有活性。根据其物理-化学和生物学性质, 认为它是一种新的抗菌素。

黑刺菌素 (Adustin) 是担子菌纲黑刺齿耳 [*Steccherinum adustum* (Schw.) Banker]^[1] 产生的一种新的抗真菌抗菌素。文本主要报道它的产生、分离、理化性质和生物性质。

黑刺菌素的产生

从福建三明地区采到的黑刺齿耳*, 生长于阔叶树的腐木上, 形似扇或肾状; 菌盖革质, 白至蛋壳色, 干后色变深, 有不明显的环纹和微细绒毛, 边缘薄波状; 菌肉白色, 厚 1—2 毫米; 无柄或有侧生短柄, 色与菌盖同; 菌背刺状, 刺长 1—3 毫米, 初期白色, 干后变紫或近黑色; 孢子无色, 光滑, 圆柱形, $2.5—3.5 \times 1—1.5$ 微米 (图 1)。

在无菌操作下, 通过组织块分离方法, 获得了纯的黑刺齿耳菌株。该菌株在含葡萄糖和土豆浸渍液的种子培养基中, 27℃ 振荡培养 4 天后, 以 5% 的接种量移种到含下列成分的发酵培养基内 (%) : 葡萄糖 2, 乳糖 2, 黄豆饼粉 1.5, 玉米浆 0.5, 硝酸铵 0.2, 硫酸镁 0.05, 磷酸二氢钾 0.01, 自然 pH。

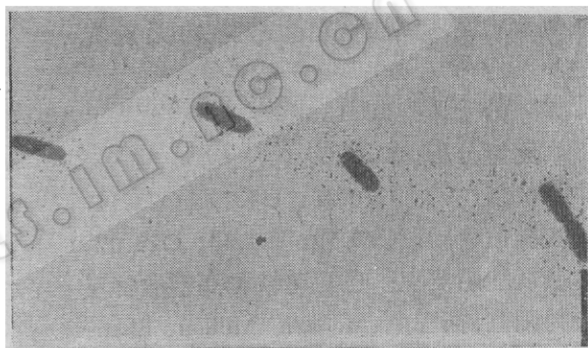


图 1 黑刺齿耳的孢子 (3000×)

再在 27℃ 振荡培养 4 天, 黑刺齿耳菌株产生的抗真菌活力达到高峰。

黑刺菌素的分离

发酵液过滤弃滤液, 菌丝水洗后用乙醇抽提二次, 经减压浓缩所得的水溶液用乙酸乙酯提取, 再将黑刺菌素由乙酸乙酯层中转入到 5—7% 三乙胺水溶液中, 用 2 N 盐酸调至 pH 5.5—6.0, 换石油醚提取后, 复将黑刺菌素转入 5—7% 三乙胺水溶液中, 再调至 pH 5.5—6.0, 最后用正己烷提取黑刺菌素, 减压浓缩至结晶析出, 过滤得粗结晶品, 再在甲醇-水中重结晶, 即可得

本文于 1977 年 10 月 4 日收到。

* 承中国科学院微生物研究所鉴定定名。

到无色的具一定结晶形状的黑刺菌素纯品。

黑刺菌素的理化性质

黑刺菌素为无色结晶,在不同溶剂中可以得到不同形状和不同熔点的两种同质异晶体。在甲醇浓度为80%以上的水溶液中或在异丙醇-水中结晶,得到的为长针状晶形,熔点* 62.5—63.5℃。在甲醇浓度为70%以下的水溶液中结晶,得到的为短针状晶形,熔点为 84—85℃,为黑刺菌素异晶体。

黑刺菌素能溶解于各种有机溶剂中,不溶于水,但能溶于含三乙胺的水溶液中。黑刺菌素在不同浓度之乙醇中均无旋光性。

分子量: $M^+ 188$

元素分析: $C_{11}H_8O_3$

计算值(%): C70.21; H4.29; O25.51

实验值(%): C70.59; H4.43; O25.07

功能团反应: 三氯化铁和高锰酸钾反应为阳性;茚三酮、Molisch、Millon、Elson-Morgen 和浓硫酸反应皆为阴性。

黑刺菌素的紫外光谱: λ_{max}^{OH} 253 毫微米 (E11800), 311 毫微米 (E15370)。

黑刺菌素的红外光谱: ν_{KBr}^{OH} 3400、3100、1620、1580、1570、1500、1250、1010、870、790 和 690。

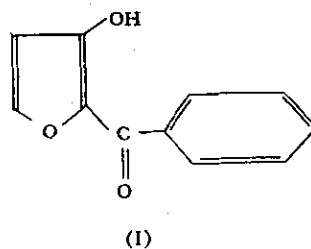
黑刺菌素的质谱: 其主要峰位 M^+188 , m/e 为 187、131、111、105、77 和 51。

黑刺菌素在四氯化碳溶剂中的核磁共振谱: δ 为 6.31、7.43、8.22 和 10.21 PPM。

黑刺菌素异晶体的紫外光谱、质谱和核磁共振谱都与黑刺菌素一致,唯其红外光谱(KBr)不同,异晶体的红外光谱: ν_{KBr}^{OH} 3120、3040、2980、2830、2750、2690、2660、2600、2480、1600、1570、1275、1150、1080、870、790 和 690。但用溶液法测定,其红外

光谱也与黑刺菌素一致。

根据以上理化性质的测定,推断黑刺菌素的化学结构为 2-苯甲酰-3-羟基呋喃(I)^[2]。



黑刺菌素的生物性质

用液体稀释法测定黑刺菌素对各种微生物的抗菌作用,结果由表 1 指出:对革兰氏阳性和阴性细菌皆无抑制作用,但对部分酵母状真菌如白假丝酵母菌 (*Candida albicans*)、短小克勒克氏酵母菌 (*Kloeckera brevis*) 和部分丝状真菌如深红发癣霉菌

表 1 黑刺菌素的抗菌作用

试 验 菌	最低抑菌浓度 (微克/毫升)
枯草杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)	100
金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i> 209P)	>100
藤黄八叠球菌 (<i>Sarcina lutea</i>)	100
大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i> 50)	100
分枝杆菌 (<i>Mycobacterium</i> 607)	25
白假丝酵母菌 (<i>Candida albicans</i>)	12.5
短小克勒克氏酵母菌 (<i>Kloeckera brevis</i>)	12.5*
啤酒酵母菌 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1259)	25
新型隐球菌 (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	25
克柔氏假丝酵母菌 (<i>Candida krusei</i>)	50
热带假丝酵母菌 (<i>Candida tropicalis</i>)	50
深红发癣霉菌 (<i>Trichophyton rubrum</i>)	6.3*
金色青霉菌 (<i>Penicillium chrysogenum</i>)	25*
烟曲霉菌 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	50*
黑曲霉菌 (<i>Aspergillus niger</i>)	100

* 为 44 小时的培养结果,其他为 20 小时的培养结果。

* 熔点均未经校正。

(*Trichophyton rubrum*) 等有一定抑制作用, 其最低抑菌浓度为 6.3—12.5 微克/毫升。

黑刺菌素钠盐对小白鼠的急性毒性试验, 静脉注射 $LD_{50} = 170$ 毫克/公斤, 腹腔注射 $LD_{50} = 365$ 毫克/公斤。

参 考 文 献

- [1] 邓叔群:《中国的真菌》, 科学出版社, 北京, 1964, 第 433 页。
- [2] 方积年、华家桢、胡三麟: 微生物学报, 19, 待发表。

ADUSTIN, A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC

I. PRODUCTION, ISOLATION AND PROPERTIES OF ADUSTIN

Zhu Guan-ping, Fang Ji-nian, Pan Wen-jun,
Ye Qing-quan and Wu Shu-yun

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

Adustin, a new antifungal antibiotic, has been isolated from a Basidiomycetes, *Steccherinum adustum* (Schw.) Banker. The antibiotic was extracted with alcohol from the cultured mycelium and crystallized as colorless needles, m. p.

62.5—63.5°C. Its molecular formula is $C_{11}H_8O_3$. It is active against some fungi. Adustin is considered to be a new antibiotic on the basis of its physico-chemical and biological properties.