

新 抗 真 菌 抗 菌 素——黑 刺 菌 素

II. 黑刺菌素的结构及其化学合成

方积年 华家桢 胡玉麟  
(中国科学院上海药物研究所, 上海)

通过红外光谱、紫外光谱、核磁共振波谱、质谱等项分析和全合成, 证明黑刺菌素的化学结构式是 2-苯甲酰-3-羟基咪唑。  
黑刺菌素的产生、分离和性质已经报道<sup>[1]</sup>。本文主要报道它的化学结构及其化学合成。

黑刺菌素的化学结构

由黑刺菌素的质谱(图1)测得分子量为 188, 分子式为  $C_{11}H_8O_3$ , 计算得化合物的不饱和数为 8。

紫外光谱(图2)中黑刺菌素呈现两个吸收峰, 为含有  $\pi-\pi$  的共轭化合物的吸收峰。

红外光谱(图3)中: 3400 和 1145 厘米<sup>-1</sup> 分别为 OH 基的 O—H 及 C—O 的伸缩振动。

<sup>1</sup>H 核磁共振光谱(图4)中:  $\delta$  10.21 的单连尖峰加重水后峰位消失, 证明为可交换质子 OH 的峰位。

在红外吸收光谱中: 1620 厘米<sup>-1</sup> 为链

烯双键 C=C 和羰基 C=O 的伸缩振动。

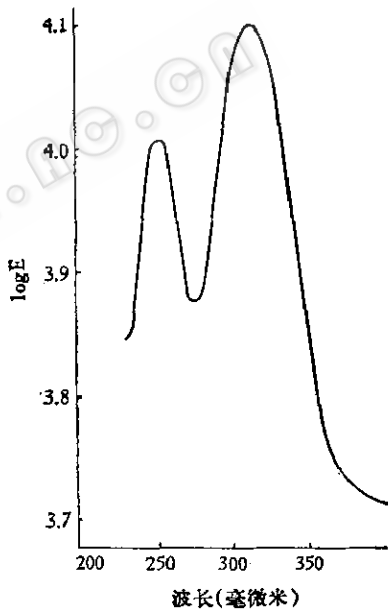


图 2 黑刺菌素的紫外光谱

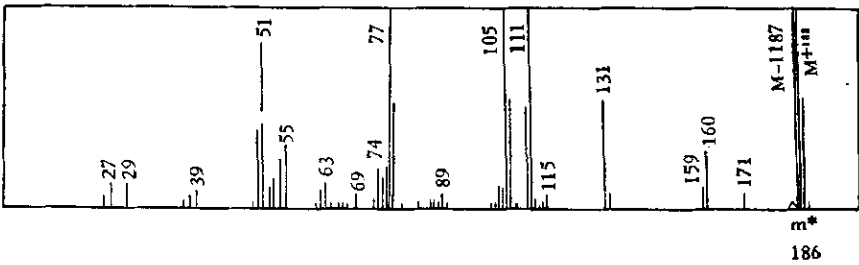


图 1 黑刺菌素的质谱

本文于 1977 年 10 月 4 日收到。

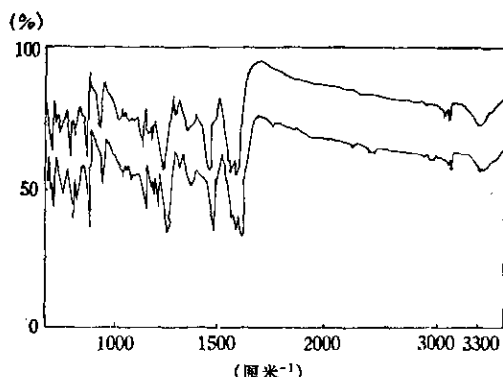
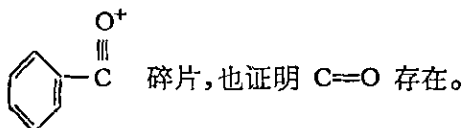


图3 黑刺菌素的红外光谱(上线为合成产物, 下线为天然产物红外光谱)

从质谱中  $m/e$  105 的峰位即可推测为



在红外光谱中: 1500, 1580, 3100, 690, 790  $\text{cm}^{-1}$  为苯环上有五个邻接H的特征吸收。质谱中  $m/e$  77 也证实了一位取代苯核的存在。核磁共振光谱中  $\delta$  7.43 的多连峰和 8.22 的多连峰也证明了苯环的存在。

在红外光谱中: 3100, 1570, 1500, 870, 790, 1010  $\text{cm}^{-1}$  为呋喃环的特征吸收。质谱中  $m/e$  39, 29 的峰位就是呋喃环开裂而来的碎片。

根据功能团反应: 黑刺菌素与三氯化铁反应阳性; 与 Millon 反应阴性。说明分子中有烯醇结构。该化合物稳定, 所以肯定烯醇是与分子内其他部分共轭。

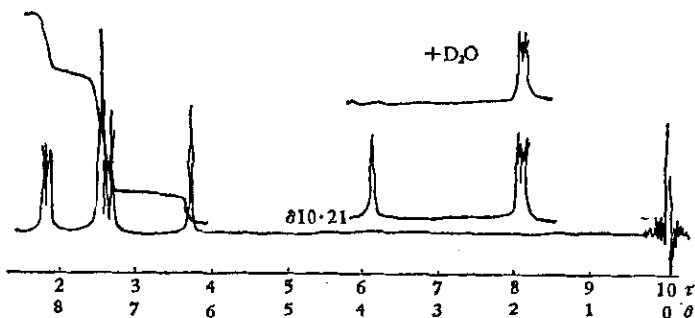
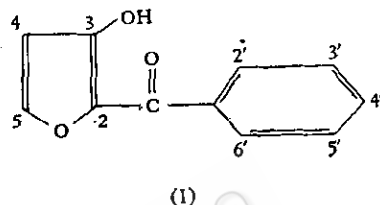


图4 黑刺菌素的核磁共振光谱

由以上分析, 结合化合物的不饱和数 8, 可推断出它的结构式为 2-苯甲酰-3-羟基呋喃(I), 或 3-苯甲酰-2-羟基呋喃(II)。经紫外吸收光谱的计算 I 之  $\lambda_{\text{max}}^{\text{E}+\text{OH}}$  251 毫微米; II 之  $\lambda_{\text{max}}^{\text{E}+\text{OH}}$  248 毫微米。I 的计算值与实验值  $\lambda_{\text{max}}^{\text{E}+\text{OH}}$  253 毫微米接近, 所以结构式应为 I。后经全合成证实结构式也为 I。



上述结构式的核磁共振光谱及质谱系统解析如下:

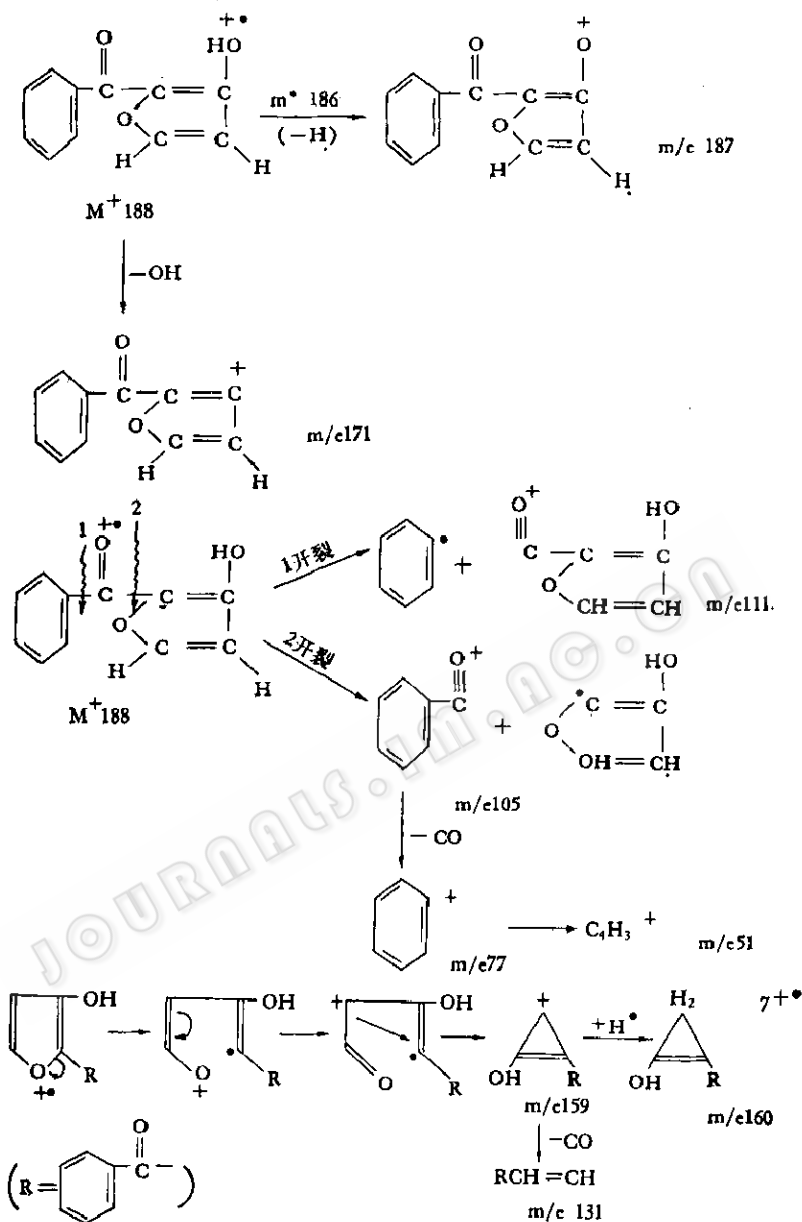
核磁共振光谱中:  $\delta$  6.31, 7.30 为链烯  $H_4$  与  $H_5$  的位置, 二质子偶合。 $\delta$  7.43 多连峰为苯环上质子  $H_1'$ ,  $H_4'$ ,  $H_5'$  和链烯质子  $H_2$ ,  $H_3$  的位置。 $\delta$  8.22 为苯环上质子  $H_6'$ ,  $H_3'$  的位置。 $\delta$  10.21 为可交换质子 OH 的位置, 其因与  $C=O$  产生氢键而位于较低磁场处。

质谱主要峰位开裂过程见下页:

## 黑刺菌素的化学合成

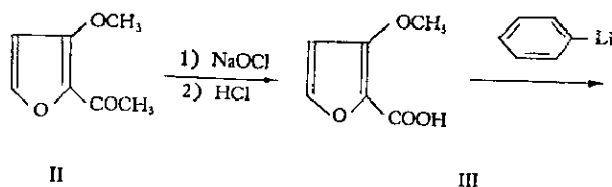
为了最后确证黑刺菌素的化学结构, 进行了黑刺菌素的合成。以乳糖为原料, 按 Hodge 和 Nelson<sup>[2]</sup> 的方法制得异麦芽

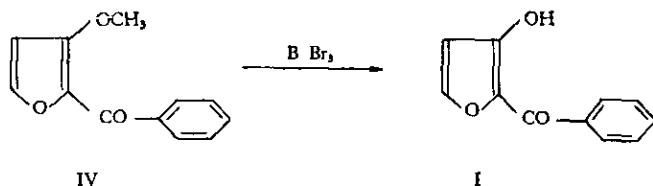
酚甲醚(II)。Fisher 和 Hodge<sup>[3]</sup> 曾将 II 与吡啶及碘反应生成碘化 3-甲氧基-2-呋喃甲酰甲基吡啶, 再经氢氧化钾水解得到了 3-甲氧基-2-呋喃甲酸(III), 但从 II 到 III 产率仅约 8.5%, 我们采用卤仿反应从 II 制备 III, 产率为 33.8%。III 与苯锂在无水乙醚中搅拌回流生成 2-苯甲酰



-3-甲氧基呋喃(IV), IV 的粗制品在二氯甲烷中以三溴化硼脱甲基即得 2-苯甲酰-3-羟基呋喃。经元素分析和红外光谱(图

3) 分析, 混合熔点测定和抗菌活性试验证明与天然黑刺菌素完全一致。





### (一) 3-甲氧基-2-呋喃甲酸 (III)

#### 的合成

4.4 克氢氧化钠溶于 6 毫升水中, 加 25 克冰, 通入 2.9 克氯气, 得 34 毫升次氯酸钠溶液。

将 8.5 毫升上述次氯酸钠溶液置于三颈瓶中, 在搅拌下于 50℃ 左右, 约 5 分钟内加入 0.35 克异麦芽酚甲醚细粉, 然后升温至 60—63℃ 维持 40 分钟, 待冷加入 0.35 克亚硫酸氢钠在 1 毫升水中之溶液, 乙醚提取除去未反应之酮, 再以 10% 盐酸酸化至 pH3, 用乙酸乙酯提取 3 次, 提取液合并, 水洗, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩析出结晶, 过滤, 得 120 毫克淡黄色结晶, 熔点 167—168℃ (分解), 在乙醚中重结晶 2 次后得无色针状结晶, 熔点 173℃ (分解) [文献值 169—170° (分解)]<sup>[1]</sup>。

元素分析:

计算值%: C 50.7; H 4.26

实验值%: C 51.1; H 4.38

### (二) 2-苯甲酰-3-甲氧基呋喃

#### (IV) 的合成

0.56 克金属锂展薄, 剪成小片, 悬浮在 25 毫升无水乙醚中, 通入氮气, 在搅拌下滴加 6.28 克溴苯在 10 毫升无水乙醚中之溶液, 反应毕, 以无水乙醚稀释至总体积为 40 毫升, 让其中黑色悬浮物自然沉降。

将 280 毫克 3-甲氧基-2-呋喃甲酸悬浮在 60 毫升无水乙醚中, 在搅拌并回流下, 于 1 小时内滴加 4 毫升上述澄明的苯锂乙醚溶液, 在随后的 3 小时内又滴加 4 毫升苯锂乙醚溶液, 继续搅拌回流 4 小时,

待冷, 加入冰水水解, 从水层中回收得到 40 毫克 3-甲氧基-2-呋喃甲酸。醚层用水洗至中性, 无水硫酸钠干燥后, 蒸去乙醚得 320 毫克油状物, 在 95℃ 左右真空蒸馏 (5 毫米汞柱) 得 240 毫克棕红色残留物。

真空蒸馏馏出物为无色油状物, 遇冷析出结晶, 在乙醇中重结晶, 所得结晶 (熔点 67—69℃) 与联苯 (熔点 68—70℃) 混熔不降。

真空蒸馏残留物经硅胶 G 薄层层析纯化后, 与由黑刺菌素制备的甲醚红外光谱完全一致。

### (三) 2-苯甲酰-3-羟基呋喃 (I)

#### 的合成

将上述所得之 240 毫克 2-苯甲酰-3-甲氧基呋喃粗制品溶于 8 毫升无水二氯甲烷中, 加到已冷却到 -60℃ 的 0.4 毫升三溴化硼的 6 毫升二氯甲烷溶液中, 让其自然升温, 放置 8 小时后, 加入碎冰水解, 分出二氯甲烷层, 以 5% 碳酸氢钠溶液提取 4 次, 碳酸氢钠提取液合并, 稀盐酸酸化, 乙醚提取, 提取液以饱和氯化钠溶液洗至中性, 无水硫酸钠干燥后, 蒸去乙醚, 得 100 毫克橙黄色结晶, 加入少量乙醚研磨, 过滤除去不溶物 (为黄色结晶, 熔点 185—189℃, 未进一步鉴定), 滤液浓缩后, 用硅胶 G 进行薄层层析分离, 以乙酸乙酯-石油醚 (1:1) 展层, 以三氯化铁溶液显色, 截取紫色最深部分 (Rf 0.8—0.95), 用乙醚浸提 3 次, 乙醚浸提液合并, 蒸去乙醚得 65 毫克红棕色油状物, 冷却后析出结晶, 在甲醇中重结晶 2 次, 得无色针状结晶, 熔点 62.5—63.5℃,

与黑刺菌素混熔不降,红外光谱一致。

元素分析:  $C_{11}H_8O_3$

计算值%: C 70.20; H 4.28

实验值%: C 70.30; H 4.40

结晶母液在甲醇挥发后析出结晶,经  
甲醇-水中重结晶得无色针状结晶,熔点  
84—85°C,与黑刺菌素异晶体混熔不降。

## 参 考 文 献

- [1] 朱关平,方积华、潘文君、叶清泉、吴淑云: 微生物学报, 18(4): 1978。
- [2] Hodge, J. E., & E. C. Nelson: *Cereal Chem.* 38: 207 1961.
- [3] Fisher, B. E. & J. E. Hodge: *J. Org. Chem.* 29: 776 1961.

# ADUSTIN, A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC

## II. THE CHEMICAL STRUCTURE AND CHEMICAL SYNTHESIS

Fang Ji-nian      Hua Jia-cheng      Hu Yu-lin

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

Adustin, a new antifungal antibiotic has been isolated from mycelium of *steccherinum adustur* (Schw.) Banker. Its structure, depicted as 2-benzoyl-3-hydroxy

furan, has been elucidated on the basis of spectroscopic evidences and total synthesis.