

全国第三次 抗菌素学术会议论文集

第一册

新抗菌素

童村 张为申 主编

83083

科学出版社

全国第三次 抗菌素学术会议论文集

第一册

新 抗 菌 素

童 村 张为申 主编

江苏工业学院图书馆
藏书章

科 学 出 版 社

1965

内 容 简 介

《新抗菌素》是《全国第三次抗菌素学术会议论文集》的第一册,收载最近三年来国内新抗菌素研究的主要论文 33 篇。

本书包括抗菌素化学、放线菌类群的分类鉴定、新抗菌素产生菌的生物学性质、各种新抗菌素的理化性质和抗菌作用、新抗菌素的早期鉴别方法等方面的研究论文和报告,若干论文还提出了鉴别放线菌和新抗菌素的参考方法,对早期鉴别新抗菌素产生菌及新抗菌素提供了条件。

本书可供高等院校抗菌素、微生物学、医学微生物学等专业的教师、研究生、高年级学生及有关研究机构、生产单位的研究人员、技术人员参考。

全国第三次 抗菌素学术会议论文集

第一册

新 抗 菌 素

童 村 张为申 主编

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 117 号

北京市书刊出版业营业许可证出字第 061 号

上海新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1965 年 6 月第 一 版

开本: 787×1092 1/16

1965 年 6 月第一次印刷

印张: 15 1/8 插页: 23

印数: 0001—3,750

字数: 401,000

统一书号: 13031·2121

本社书号: 3240·13-9

定价: [科七] 3.30 元

《全国第三次抗菌素学术会议论文集》编辑委员会

主 编

童 村 张为申

编 辑 委 员

(以姓名笔划为序)

马 誉 微	王 嶽	方 纲	张 为 申
张 昌 绍	陈 博 君	陈 潇 庆	吴 朝 仁
沈 其 益	罗 士 韦	阎 遜 初	童 村
鲍 竞 雄	蔡 润 生	戴 自 英	

前 言

中国药学会、国家科委抗菌素专业组联合于 1964 年 9 月 2—10 日在大连召开全国第三次抗菌素学术会议，大会收到论文和报告 232 篇。会议首先传达了彭加木同志的先进事迹，使大家认识到如何使科学研究工作更好地为人民服务；自始至终贯彻了“百花齐放，百家争鸣”的方针，通过论文宣读和热烈讨论，起了总结和检阅 1961 年 11 月全国第二次抗菌素学术会议以来我国抗菌素事业的成就，交流并推广经验，加强学科间协作和探讨今后研究与生产方向等作用。会议决定编辑出版《全国第三次抗菌素学术会议论文集》，全书分《新抗菌素》、《抗菌素生产工艺》、《抗菌素在医学上的应用》和《抗菌素在农牧业上的应用》四册，分别收载有关的论文和报告。各册书末有编后记，记述大会四个专业组的讨论内容，供未能参加这次大会的抗菌素及其有关专业的工作人员参考。

最近三年来，我国新抗菌素筛选研究，已扩展至土壤微生物以外。化学合成各种侧链，与 6-氨基青霉烷酸缩合得到多种新青霉素，为新抗菌素的筛选工作在国内开辟了新领域。若干论文报告了体外对耐药金黄色葡萄球菌、结核杆菌、肿瘤和霉菌等敏感的各种新抗菌素，这些从我国土壤中找到新抗菌素有的已经投入生产，有的已具备作深入研究的条件，有的生物学性质研究较为深入，或经化学鉴定确证其与文献中的抗菌素相同。进一步开展对国内某些地区放线菌类群分布调查、放线菌分类、新抗菌素早期鉴别方法、抗病毒抗菌素筛选方法和抗菌素产生菌与抗菌素关系等方面的研究工作，为今后新抗菌素筛选的道路添筑了砖石。这些论文收编在第一册《新抗菌素》中。

十几种临床上常用的抗菌素，国外有的国内也有了。几年以前对耐青霉素、红霉素的金黄色葡萄球菌感染，还缺乏十分有效的抗菌素，现在已有多种对耐药金黄色葡萄球菌有效的新青霉素。青霉素、链霉素、四环族抗菌素等几种主要抗菌素的发酵单位，三年来特别是最近一年以来，增长了一倍或一倍以上。这些成果足以说明我国抗菌素工业生产的技术水平；这些成果也足以说明党的方针政策的正确和三面红旗的伟大。继 1961 年金霉素基因重组获得新变种后，进行了放线菌种间基因重组、青霉素产生菌与灰黄霉素产生菌基因重组、 P^{32} 内照射等菌种选育方法研究。四环素产生菌发酵过程中续加葡萄糖获得显著增产效果的事实，还有助于研究金霉菌的生理生化。抗菌素化学提纯方面的研究工作，对影响链霉素质量的缘由的阐明又前进了一步。这些

理論与生产实践密切联系的論文，收載在第二册《抗菌素生产工艺》中。

第三册《抗菌素在医学上的应用》刊載的論文主要有金黄色葡萄球菌对抗菌素耐药性的分析，各种新青霉素对耐药金黄色葡萄球菌感染的实验及临床治疗研究，青霉素致敏机制的探討，青霉素皮肤試驗的評價，几种联合敏感試驗方法的比較，灰黄霉素治疗头癣方法的改进，抗菌素治疗恶性肿瘤，新生霉素临床应用和抗菌素药理学，等等。有的論文为合理应用抗菌素提供依据；有的探討应用抗菌素的方法与給药途径，获得提高药效、节约用药和减小副作用的效果；有的报告抗菌素引起的药物热及其他副作用，提出防止和治疗各种副作用的积极建議；有的报道致病菌的生物学特性，对一些抗菌素的应用作出新的估价。

第四册《抗菌素在农牧业上的应用》中，应用抗菌素防治作物病害方面，我国自制的农抗 101，用于防治小麦秆锈病、赤霉病，甘薯黑疤病，茶树云纹叶枯病和其它作物病害，有的已肯定效果，有的为減輕药害正在研究施药方法。在強調植物内吸性能的基础上，开展筛选植物内吸性强的抗菌素的方法探索，同时获得了对小麦、洋麻种子和甘薯薯块具有内吸性能，对小麦赤霉病、洋麻炭疽病和甘薯黑疤病具有一定防治效果的菌株。抗菌素促进家畜生长的研究中，扩大并进一步肯定飼喂土霉素对猪的增重效果。此外，还有抗菌素在兽医临床上的应用和应用抗菌素保藏魚鲜等方面的論文。应当強調指出，抗菌素在农牧食品业中有着非常广泛的用途，值得深入研究和推广。

在全国第三次抗菌素学术会议上，大家希望本书尽早出版。值此国内外大好形势的鼓舞下，通过各方面的努力和协作，终于在較短時間內与讀者見面了。在編輯工作过程中，限于編輯工作者的水平，不免会有錯誤之处，望讀者指正。

童 村

一九六五年二月于上海

目 录

前言.....	(v)
抗菌素化学..... 張为申、張致平	(1)
拮抗性放綫菌的生态和分类中的几个問題..... 閻逊初	(20)
6-[(α , α -二苯乙酰氨基)-丙酰氨基]-青霉烷酸及其类似物的研究	
..... 張致平、許先栋、顾慧儿、陈桂英、方 綱、陈慧貞、林佛添	(30)
抗菌素 C-4826 的理化性质及对实验肿瘤的作用	
..... 吳淑云、郑之新、謝毓元、蔡潤生	(36)
放綫菌素“23-21”中各組份的分离与氨基酸組成鉴定.....	
..... 繆昌城、林文良、方接枝、方金瑞、丁龙生、王 嶽	(41)
抗菌素 D-10676 及 D-11449 的生物性质..... 吳淑云、沈丽君、蔡潤生	(45)
Holomycin 的新产生菌及发酵、抗菌素分离与鉴别	
..... 柳鍾勳、王华敦、宋爱兰、方 綱	(51)
輪生放綫菌 V ₅ 产生的多种抗結核抗菌素	
..... 宋爱兰、陈菊南	(59)
輪生放綫菌新种 <i>Actinomyces flavovercillatus</i> n. sp. 及其抗菌素 Streptozoto-	
cin, Blastmycin	
..... 胡继兰、王文翔、張 瑞	(71)
熏衣草放綫菌(<i>Actinomyces lavendulae</i>)类群环絲氨酸产生菌的鉴定及該菌的自	
然变种..... 梁漱芳、沈丽君、黃永昌、方爱棟	(82)
抗真菌抗菌素的研究 III. 放綫菌 GF-455 所产生的放綫酮的分离与鉴别	
..... 周亦昌、王清波、張鴻龙	(91)
抗真菌抗菌素的研究 IV. 放綫菌 D-4989 所产生的抗菌素——抗霉素 A 的分	
离与鉴定..... 周亦昌、黃永昌、楊永祥、張鴻龙、梁漱芳	(96)
放綫菌 V ₁₆ 和杀滴虫霉素(Trichomycin)	
..... 李 群、許鴻章、胡继兰、陈丽君、黃大猷	(101)
<i>Actinomyces anhygroscopicus</i> 3494 的发酵及其抗菌素的鉴别..... 刘 肃、陈丽琼	(107)
抗菌素 D-10676, D-11449 多肽部分的研究	
..... 龔炳永、刘树勳	(115)
放綫菌 <i>A. polycarophilus</i> n. sp. 所产生的肽类抗菌素 万-135 的研究.....	
..... 李 群、許鴻章、柳鍾勳、范成典、戚长菁、金文藻、宋爱兰、黃大猷	(121)
多肽类抗菌素 60409 和它的产生菌 <i>S. canus</i> var. <i>citraticus</i> 的研究	
..... 戚长菁、刘靜蓉、徐泉生、黃大猷	(128)
含硫广譜抗菌素 412 A 及其轉化产物 412 B 的研究	
..... 金文藻、宋爱兰、范成典、王华敦、方 綱	(136)
<i>Actinomyces aureus</i> var. <i>anti-isoleucicus</i> 及其所产生抗菌素 T ₈₆ A、B、C 的研	
究..... 王文翔、胡继兰、陈桂英、范成典	(142)
紡錘霉素在組織培养內抗牛痘病毒作用..... 陈鴻珊、蔣景仪	(154)

Mitomycin 和 Netropsin 对 DNA 和 RNA 病毒繁殖的抑制作用	徐积恩、陈鸿珊	(165)
抗病毒药物研究方法 I. 鸡胚细胞琼脂空斑法培养牛痘、新城鸡瘟病毒的条件	蒋景仪、陈鸿珊	(172)
沿太湖地区放线菌的分离及其拮抗性的研究	陈兆华、梁漱芳	(179)
福建森林土壤中拮抗性放线菌的研究 II. 建甌森林土壤中拮抗性放线菌所产生的抗菌素类型(摘要)	金章旭、程振泰、丁龙生、林玲、王嶽	(184)
福建森林土壤中拮抗性放线菌的研究 III. 黄崗山森林土壤中放线菌的分布	金章旭、林永珠、程元荣、朱美媛、王嶽	(188)
中国土壤中吸水放线菌类群的研究 I. 吸水放线菌类群分类鉴定及其抗菌性能的初步探讨	李群	(196)
中国土壤中紫色放线菌类群的初步研究	刘静蓉	(205)
放线菌分类的研究 XI. 弗氏放线菌类群的鉴定	閻逊初、邓宇秀	(217)
放线菌分类的研究 XII. 金色放线菌 (<i>Actinomyces aureus</i>) 类群的鉴定	閻逊初、卢运玉	(236)
几株放线菌细胞提出液电泳分布的初步研究	叶清泉	(253)
放线菌代谢产物溶菌特性的研究 I. 放线菌代谢产物溶解真菌细胞壁的作用	阮继生、乔宝义、林锦粧	(256)
抗菌素鉴别的研究 I. 纸层离法在抗菌素鉴别上的应用	張瑞、陈菊南、刘潤、宋爱兰、黄大積	(264)
碱性水溶性类抗菌素的早期鉴别	陈菊南、周杏华、范成典、宋爱兰	(271)
編后記		(277)

抗 菌 素 化 学*

張 为 申 張 致 平

(中国医学科学院抗菌素研究所, 北京)

近几年来抗菌素化学的发展非常迅速, 主要是由于建立了許多理化分析和生化的新技术^[1-2]。离子交换层析、氧化铝层析、活性炭层析、紙层析以及纖維素粉末的分配层析等早已是抗菌素提取、精制与鉴别的有效手段。对流提取在精制方面也发挥了威力。从1961年开始使用薄层层析, 现已成为精制和鉴别的有效武器。利用薄层层析选择适当的溶媒系統, 然后再进行柱层析就可很有效地达到精制目的。由于使用了薄层层析已使迄今經常使用的对流提取、分配层析等方面的使用頻率大为减少。原昭給薄层层析的評价“薄层层析打开了超微量化学研究之門, 用1—10微克的微量样品, 于1小时内就可获得分离的結果”。梅澤也提到抗菌素的研究, 过去由于精制困难, 要求供应大量原料, 进行篩选鉴别。最近由于应用了薄层层析使之更微量、精确与快速化。从1962年起又开始使用1000—10000伏的高压电泳, 3小时即可出結果, 为辨别离子化物质的有效装置。此外, 这个方法还可精制出几十毫克的样品。用化学方法測定抗菌素或发酵液中的糖、氨基氮等如系相同的試驗, 現已有每天能够測定100个样品以上的自动分析仪 (automatic analyzer), 大大地节约了人力。带有自动记录的紫外和紅外吸收光谱仪的质量大为提高, 使用方便, 許多实验室都已广泛使用。在研究化学結構上利用核磁共振仪和质谱仪縮短了許多实验時間。应用X-射线晶体分析仪, 可确定結晶內各原子的排列位置, 直接知道某物质的构造。将X-射线解析結果, 用电子计算机計算, 就可較快地确定結構。这方法今后将大力开展, 預料数年内即可成为常用的方法。旋光色散法 (optical rotary dispersion) 可确定分子內不对称碳的绝对构型, 在研究立体結構上起很大的作用。以上所举不过是几个較重大的新技术, 还有其他一般的或特殊的不及贅述。借用这些新技术抗菌素化学得以大踏步前进。去年八月在天然有机化学学术会议上报告了一篇《抗菌素化学的进展》¹⁾。为了避免重复, 現在仅讲近一年来抗菌素化学的成就, 是上次报告的繼續。

这一年来发现了27个新抗菌素^[3], 見表1。

下面是几族主要抗菌素的化学进展情况。

一、青霉素族抗菌素

近一年来青霉素族抗菌素的化学研究主要集中在以下三个方面: 即青霉素側鏈与主核的改造以及头孢菌素C全合成的探討。

* 本文曾請汪猷教授审閱, 謹此致謝。

1) 1963年天然有机化学綜述論文集, 科学出版社(印刷中)。

表1 近一年内发现的新抗菌素

抗 菌 素	产 生 菌 株	性 能 和 性 状
Actinogen	<i>Str. sp.</i>	抗癌, 糖蛋白
Acumycin	<i>Str. griseoflavus</i>	大环内酯, $C_{38}H_{61}O_{12}N$
Amycin	<i>Str. lavendulae</i>	盐基性物质
Capreomycin	<i>Str. capreolus</i>	抗酸性菌, 多肽
Cerulenin	<i>Cephal. caeruleus</i>	抗真菌, 细菌
Cervicarcin	<i>Str. ogaensis</i>	抗癌
Cerramycin	<i>Str. sp.</i>	抗革兰氏阳性菌, 大环内酯
Cortinellin	<i>Cortinellus shiitake</i>	广谱, 炔类
Cyanein	<i>Pen. cyaneum</i>	抗真菌
Dermostatin	<i>Str. viridogriseus</i>	抗真菌
Emimycin	<i>Str. sp.</i>	抗细菌
Enomycin	<i>Str. sp.</i>	抗癌, 肽类
Ferroverdin	<i>Str. sp.</i>	$C_{30}H_{20}O_8N_2Fe$
Gentamicin	<i>Micromonospora</i>	抗革兰氏阳性阴性菌, 含有脱羧键胺
Hamycin	<i>Str. pimprina</i>	抗真菌, 两性物
Labilomycin	<i>Str. sp.</i>	抗细菌, 中性物, $C_{21}H_{30}O_7$
Lincomycin	<i>Str. sp.</i>	抗革兰氏阳性菌, 含硫的碱性物
Monazomycin	<i>Str. sp.</i>	抗细菌酵母, $C_{62}H_{119}O_{20}N$
Musashimycin	<i>Str. sp.</i>	抗细菌, 碱性物
Niddamycin	<i>Str. djakartaensis</i>	3-deacetylcarbomycin
Perlimycin	<i>Str. chrysomallus</i>	抗细菌, 抗癌, 中性物
Phytostreptin	<i>Str. hygroscopicus</i>	抗真菌, 细菌, 多肽
Pulanomycin	<i>Str. rubrreticuli</i>	抗细菌, $C_7H_7N_5O_2$
Teleocidin	<i>Str. sp.</i>	毒素
Venutricidin	<i>Str. sp.</i>	抗真菌, $C_{43}H_{71}O_{12}N$
Verrucaric A	<i>Myrothecium</i>	抗癌, $C_{27}H_{34}O_6$, 多烯大环内酯
Trypacidin	<i>Aspergillus fumigatus</i>	抗锥虫, $C_{18}H_{16}O_7$

(一) 青霉素侧链的改造

近一年来化学工作者继续改造青霉素的侧链, 并进行筛选。虽然在期刊上特别是在资本主义国家的专利方面发表了大量资料, 但并没有出现比当前业已应用的半合成青霉素更具有特点的新青霉素。在比较成熟的新青霉素中对酸稳定的有苯氧乙基与苯氧丙基青霉素; 对青霉素酶稳定的有 2,6-二甲氧基青霉素; 对酸与青霉素酶都稳定的有异噁唑青霉素与 2-乙氧基萘青霉素(Wy-3277)以及广谱的 α -氨基苄青霉素。这些都是 1962 年以前找到的。最近合成的 quinacillin 对酸和青霉素酶都稳定, 但口服时吸收不好, 只能注射^[4]。目前尚未见临床报告, 其结构如下:

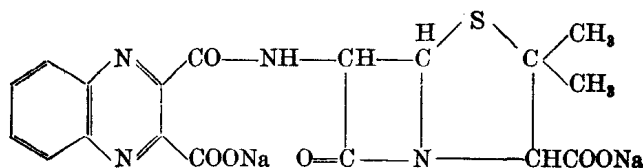


图1 Quinacillin

半合成青霉素的成本比较高,进一步改进中间体的制备与 6-APA 的酰化方法是当前研究的课题^[5-6]。6-APA 的酰化常用酰卤法、酸酐法与混酐法,此外也有使用碳二亚胺、酰迭氮、硝基苯酯、硫代酯、乙内酰脲、噁唑酮(氮内酯)、异氰酸酯、异硫氰酸酯以及酶促合成等方法。近来为了加快反应速度,在酰化时有的配合使用超声波^[7]。为了增加 6-APA 在有机溶液中的溶解性,有将 6-APA 先作成硅酯,在酰化后再水解出游离羧基^[8-9]。1963 年 Sheehan 等^[10]提出了转酰胺的化学方法,不必先制取 6-APA,可由苄青霉素经过下列步骤制得羧基青霉素。

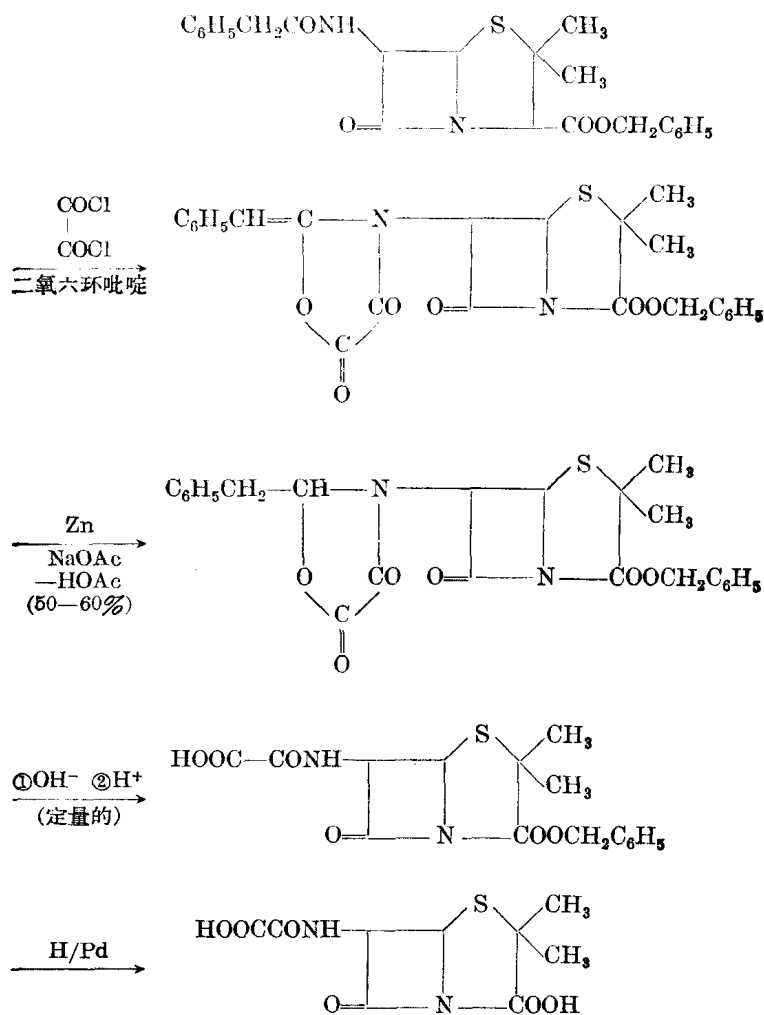
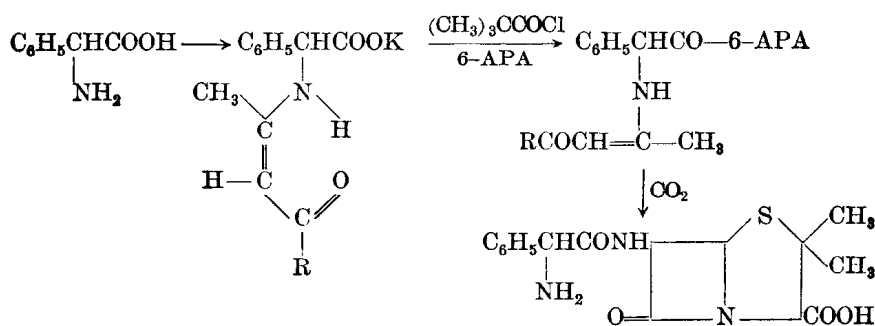


图2 羧基青霉素的制备

α -氨基苄青霉素是广谱的青霉素,制备技术较困难,影响推广使用。一般制备采用 Doyle^[11]的方法,总收得率仅为 10% 左右,最后用氢化方法除去氨基的保护基一步得率只有 36%。最近 Dane 等^[12]用 β -二巯基化合物将氨基保护,再与 6-APA 缩合,缩合后于浮盖有水的氯仿溶液中通入 CO_2 ,即可顺利地除去保护基,其得率按 6-APA 计算,可提高到 50—60%。

图3 α -氨基苄青霉素合成的改进方法

(二) 青霉素主核的改造

关于青霉素主核的改造早就試探过,曾将 β -内酰胺环扩大为 γ -与 δ -内酰胺环,但产物都没有抗菌活性。再则,改造主核往往都要采用比较困难的全合成方法,因而限制了它的发展。近年来由于下述几个原因人们愈来愈多地注意青霉素主核的改造:

1. 青霉素侧链的改造获得了显著成绩,刺激化学工作者去考虑主核的改造。
2. 头孢菌素C结构的阐明进一步加强了改造青霉素主核的信心。
3. 青霉素主核部分的四氢噻唑环或青霉素的降解产物青霉烯酸可能是引起过敏反应的根源,单纯改造青霉素的侧链,恐难以解决过敏反应。鉴于头孢菌素C的衍生物不易引起过敏反应,因此改造主核是解决此项问题的重要途径之一。

近一年来青霉素主核的改造,大致有以下五个方面:

1. 将四氢噻唑环改造成噻嗪环,即制取7-氨基头孢烷酸(7-ACA)的衍生物。

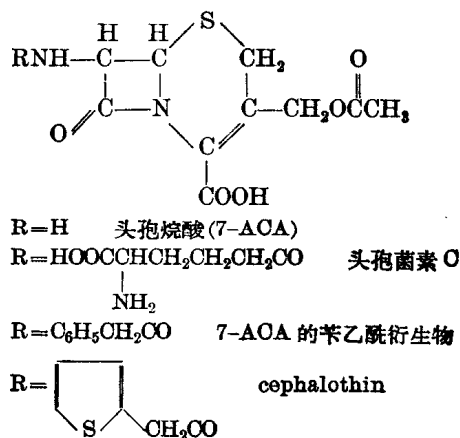


图4 7-氨基头孢烷酸衍生物

头孢菌素C的侧链与尾链都可以改造。改造侧链的主要原料是7-ACA。它与6-APA不同,不能用生物合成法直接制取,需由头孢菌素C裂解制备。用稀酸裂解,得率很低, Morin 等^[13]提出用亚硝酰氯在甲酸中裂解,产率可提高到40%。最近 Huang 等^[14]提出采用细菌酰胺酶的裂解法,但对头孢菌素C的裂解率很低。

最近 Morin 等^[15]发表了由青霉素直接转变为头孢菌素C型化合物的方法,即将苯

氧甲基青霉素氧化为亚砷,其甲酯与微量的对-甲基苯磺酸在二甲苯中加热回流即得到相应的去乙酰羟基头孢菌素 C 的甲酯,它与由苯氧甲基头孢菌素 C 甲酯经过还原而得到的产物完全一致。转变过程如下:

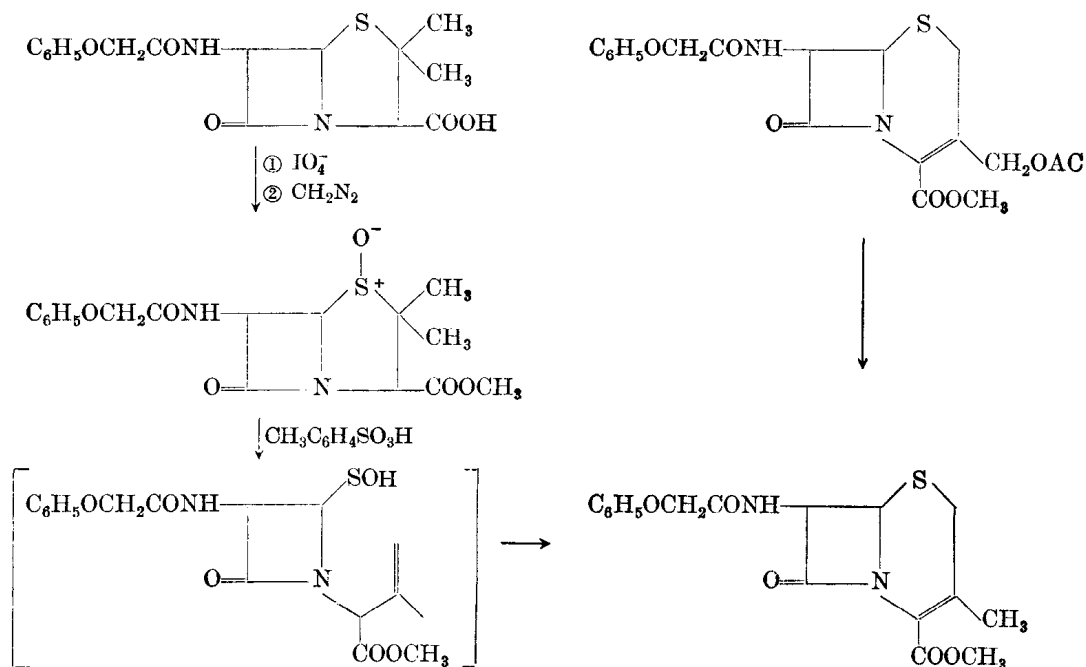
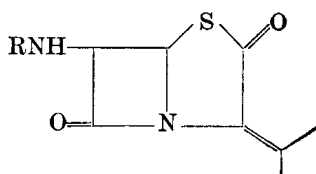


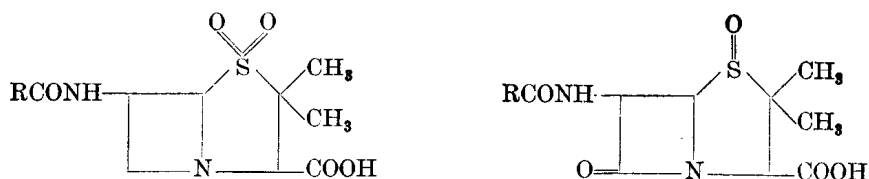
图5 由青霉素 V 转变为头孢菌素 C 型化合物的步骤

2. Wolfe 等^[16]发现青霉素的四氢噻唑环可发生重排而生成所谓“去水青霉素”,这类化合物对酸与青霉素酶都比青霉素稳定,抗菌作用低,对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度为 70 微克/毫升,是一种新的有价值的中间体制。



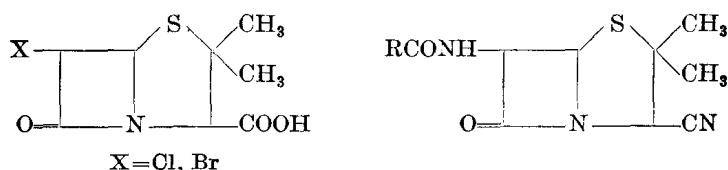
R=H 或酰基
去水青霉素

3. 将青霉素氧化成相应的砷或亚砷^[17-19]。



青霉素砷与亚砷都比青霉素的酸性强,被腊样芽孢杆菌产生的青霉素酶分解的速度更快。

4. 改变 6-APA 的氨基为卤原子^[20-21]或改变羧基为氰基^[22],这些新化合物的抗菌活性都比较低。



5. Kikolja 等^[23] 试图将青霉素的五元环改造成六元环, 而制取高青霉素(homopenicillin)。现已完成了高青霉胺的合成。

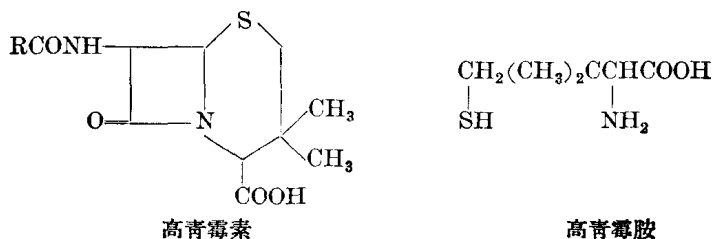


图6 高青霉素合成的试探

(三) 头孢菌素 C 全合成的探讨

Barrett 等^[24-26] 为了合成头孢菌素 C 及其类似物, 曾进行了一些探讨工作。目前已成功地合成了 3,6-二氢-1,3-噻嗪(I), 塑造了合成头孢菌素六元环的模型, 并合成了 3-氨基呋喃-2(5H)-酮(II)为形成头孢菌素 C 的尾链创造了条件。

Eggers 等^[27] 合成了头孢烷酸的重要产物(III), 它与由天然产品获得的降解物完全一致。

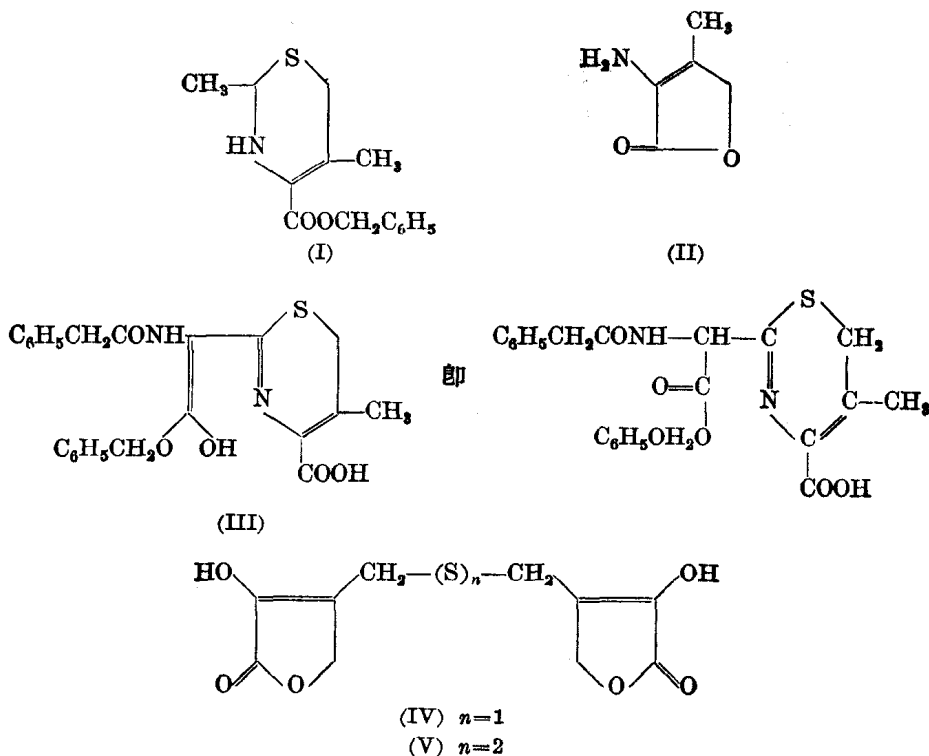


图7 头孢菌素 C 中间产物的合成

在合成头孢菌素 C 的重要降解产物 (IV) 时曾得到了另一化合物 (V), 有抗菌作用, 对金黄色葡萄球菌 209 P 的最低抑菌浓度只有 0.4 微克/毫升。

二、碱性低聚糖类抗菌素

这类抗菌素是以氨基环醇 (amino cyclitol) 为中心的衍生物, 联结有氨基糖或戊糖而组成的三糖或四糖。这类抗菌素都含有氨基糖, 因此呈碱性, 可与无机酸或有机酸形成相应的盐。可溶于水与低级醇, 但不溶于其他有机溶剂中。经过不同程度的水解或甲醇解, 可以得到其组成的二糖、单糖或它们的甲基苷。

近一年多来, 这族抗菌素的化学研究有了显著进展, 主要有以下四个方面:

(一) 发现了新的成员 gentamycin, 确定了 actinospectacin 的结构

1963 年 Weinstein 等^[28] 自一种 *micromonospora* 的培养液中分离出 gentamycin。它是混合物, 其中 C₁ 与 C₂ 性质相似。它们的乙酰化物可借助纤维素层析法分开, 再用 10% 的 1.2N NaOH 的甲醇溶液处理, 则得到 gentamycin C₂。曾从水解产物中分离出 2-去羟链胺。它的结构尚未完全阐明。Gentamycin 对革兰氏阴性与阳性细菌都有很强的抗菌活性, 并对青霉素耐药菌有抑制作用。毒性很低, LD₅₀ 为 9050 毫克/公斤 (白鼠口服)。

Actinospectacin 是 1961 年 Mason 等由 *Streptomyces spectabilis* 分离出的新抗菌素。1962 年 Hoeksema 等^[29] 确定了它的结构。1963 年 Wiley 等^[30] 阐明了组成该抗菌素的 actinospectacin 的结构。

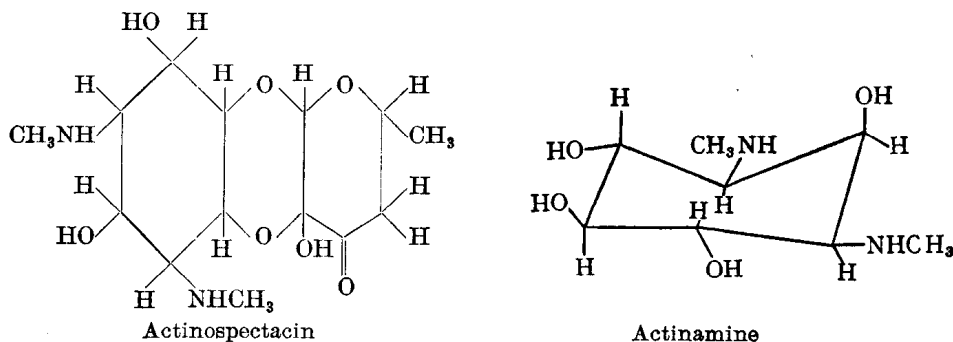


图 8 Actinospectacin 与 actinamine

此抗菌素在结构上与其他碱性低聚糖抗菌素不同, 糖是以 1,4-二氧六环的形式相连的。Weinstein 与伊藤等^[31] 建议将它与 gentamycin 归类为准低聚糖类抗菌素。这个抗菌素虽含有氨基糖, 但对结核菌没有作用, 可是能抑制革兰氏阳性与阴性细菌, 毒性低, 临床试验有效。梅泽^[32] 认为不久可能成为实际应用的抗菌素。

(二) 立体化学方面的进展

新霉素、卡那霉素与 paramomycin 分子中共同含有的去羟链胺 (deoxystreptamine) 的立体结构是长久以来悬而未决的问题。1951 年 Kuehl 等^[33] 曾提出它具有全反式 (all trans) 结构, 但未曾直接证明。1961 年 Carter 等^[34] 用化学方法进行了研究。最近

Lemieux^[35] 采用核磁共振方法确証了去羟链胺的全横键型构象。Rinehart 几乎同时另用铜铵法^[36] 証明了它在上述抗菌素分子中的绝对构型(I)。从而提出下述諸抗菌素的立体结构:

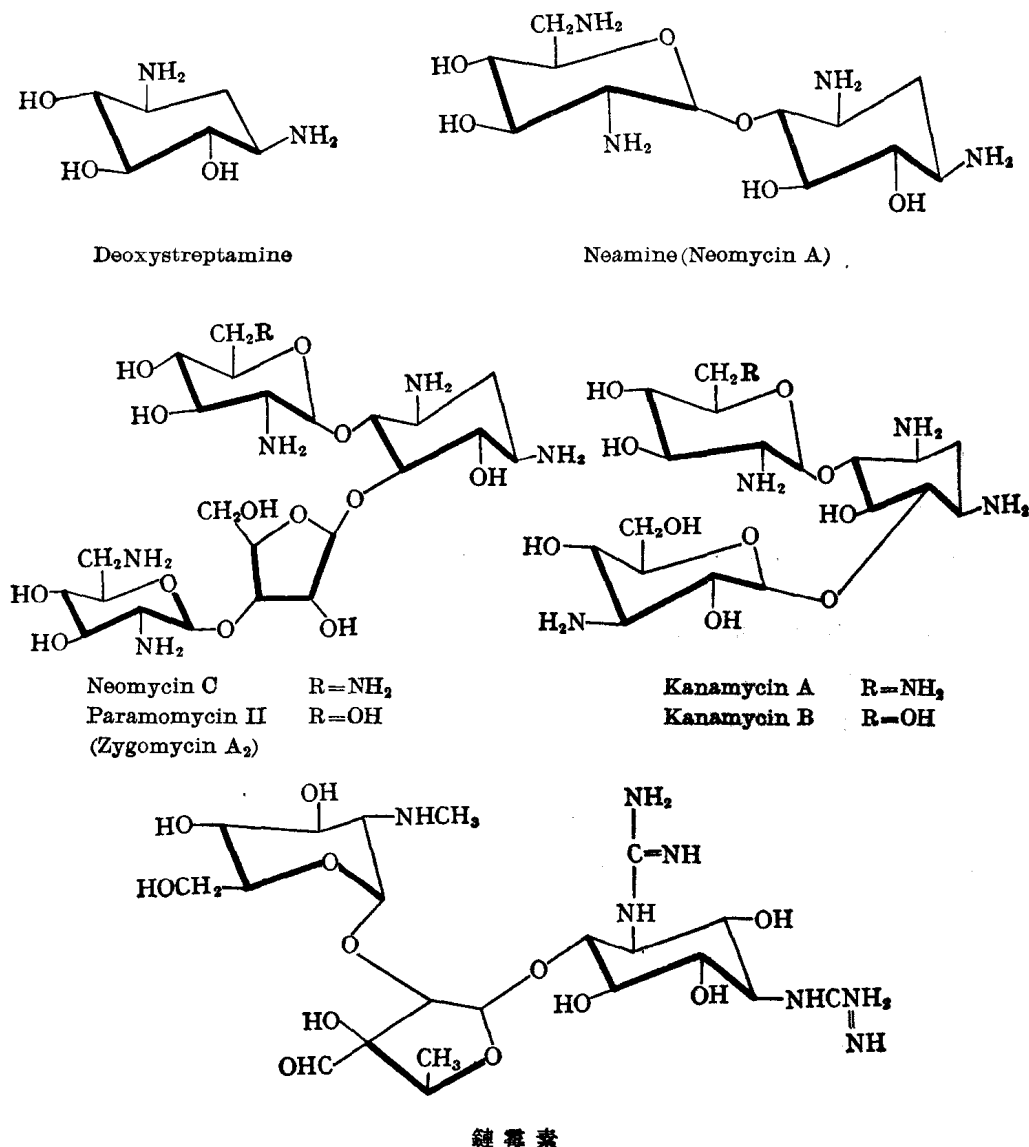


图9 新霉素, 卡那霉素, 链霉素等的立体结构式

1963年 Dyer 与 Todd^[37] 应用 Reeves 的铜铵法研究了链霉素降解产物 4-脱羟链胺的绝对构型, 并提出链霉素构型。但对链霉素类分子中链糖苷键的构型尚有异議^[37a]。

(三) 含有去羟链胺糖苷的合成以及这类化合物的 立体结构与生物活性间的关系

日本学者继过去的工作, 合成了一系列卡那霉素的类似物^[38-38b]。最近又报告了将卡那霉素中的 3-氨基-3-去羟-D-葡萄糖第 6 位上的羟基去掉的“去羟卡那霉素”的合

成^[39]，其抗菌谱与卡那霉素相似，但毒性低。以立体的分子模型讨论了化学结构与生物活性间的关系，指出下列三个条件是这类抗菌素出现抗菌作用的主要因素^[40]。

1. 在分子中必须有第三个氨基，从立体配置来看，此氨基又必须与去羟链胺的两个氨基中的一个相接近。
2. 糖苷键必须是 α 型的。
3. 其他结构部分是抗菌活性的增强因子。

(四) 其 它

碱性低聚糖类抗菌素有更为简单的二糖，除新霉素 A (即 neamine) 外还有 hygromycin B^[41] 与 trehalosamine^[42] 也都是二糖。

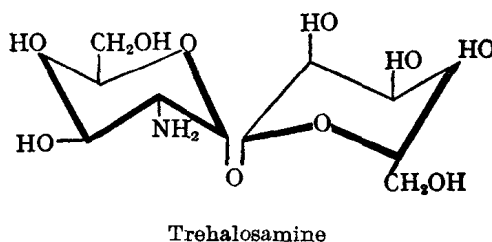
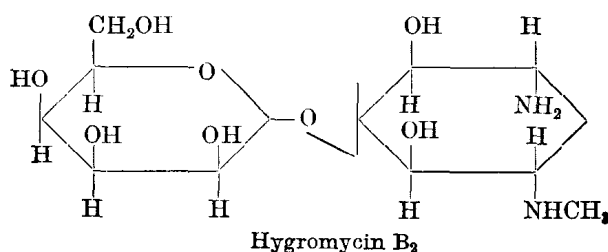


图 10 Hygromycin B₂ 与 trehalosamine

Hygromycin B₂ 是由 *Streptomyces hygroscopicus* 产生的 hygromycin B 经弱酸水解而得，对猪的寄生虫病有效。一般含有去羟链胺的抗菌素都可抑制细菌。Hygromycin B₂ 的氨基糖与去羟链胺的差别，仅是在氨基上多了一个甲基，但它就只对寄生虫感染有效，这是值得注意的。

Trehalosamine 是意大利学者由 *Streptomyces lavendulae* 培养液中分离出来的，是由葡萄糖与葡萄糖胺组成的抗菌素，在试管内可抑制结核菌，但在体内无效^[43]。

有的作者^[44]比较了 catenulin, paramomycin, amidosidin, hygromycin, zygomycin 等多方面的性质，确认这类抗菌素都是由两种共同成分组成的，其间的差别仅在于含量不同。

三、四环族抗菌素

关于四环素及其类似物的全合成^[45-48]、半合成^[49-51]与生物合成方面^[52]，近一年来也作了不少工作。出现了象(I)与(II)式所示类型的新型四环素，但关于这些新型四环素的性能尚未见详细报道。