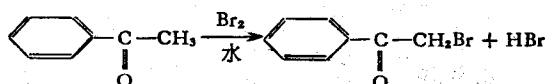


2,5-二苯基噁唑的制备

中国科学院上海生物化学研究所五室分布代谢组

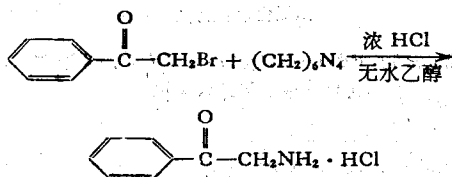
2,5-二苯基噁唑 (PPO) 是一种有机荧光闪烁剂,用于液体闪烁测量,是同位素测量中用得比较广泛的一种试剂。在上海试剂厂、上海药物研究所等单位的经验基础上,我们合成了数批 2,5-二苯基噁唑,经分析使用,质量合格,现把工作小结如下,以供参考。

1. ω -溴代苯乙酮的合成



取 5 升三颈瓶一只,装上球形冷凝管及油封搅拌器,放在水浴内,投入苯乙酮 1,000 毫升 (化学纯、1,030 克、8.56 克分子) 和蒸馏水 2,000 毫升。使水浴温度升到 55—60℃ 之间,在剧烈搅拌下用分液漏斗滴入溴 460 毫升 (分析纯、1,434 克、881 克分子),在加溴过程中,水浴温度始终控制在 55—60℃ 之间,加溴速度不宜过快,约需 5 小时滴加完毕,继续搅拌至油层呈淡黄色,停止搅拌,使反应液分层,用水泵吸出水层,再用 40℃ 温水洗二次,弃去水层,把油层倒入 2,000 毫升烧杯中置于冰箱中过夜,即有结晶析出,用布氏漏斗滤出结晶,用水和石油醚 (1:1) 混合液洗涤,在五氧化二磷上真空干燥得白色结晶 1,400 克,产率 81.8%,熔点 44—47℃。

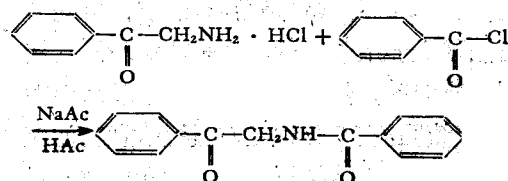
2. 苯甲酰甲胺盐酸盐的合成



取 20 升塑料桶一只,加入 14 升无水乙醇

(化学纯),在搅拌下,逐渐加入 ω -溴代苯乙酮 1,400 克 (7.0 克分子),待全部溶解后,再加六次甲基四胺 1,000 克 (分析纯、7.0 克分子),加完后即有白色固体物析出,继续搅拌,沉淀逐渐增多,一小时后成粉红色的糊状物。然后加入浓盐酸 2,200 毫升 (化学纯, 36—38%),继续搅拌,糊状逐渐消失。4 小时后成混有白色结晶的溶液,放置过夜,过滤,再用少量无水乙醇洗涤沉淀,洗液与滤液合并,弃去沉淀,在热水浴上减压浓缩到有较多的固体物析出,乘热将浓缩液倒入 3,000 毫升烧杯中,放于冰箱中过夜,滤出结晶,用无水乙醇洗几次,真空烘箱干燥 (80℃),得 1,250 克,产率 100%。熔点 194—195℃。

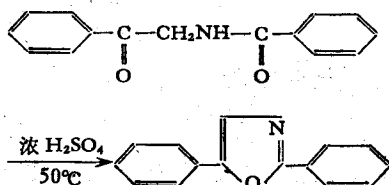
3. N-苯甲酰氨基苯乙酮的合成



苯甲酰甲胺盐酸盐 1,250 克 (7.27 克分子),分两批投料,第一批 500 克。在 5 升三颈瓶中加入冰醋酸 2,500 毫升,搅拌使成悬浮液,再投入无水醋酸钠 250 克,在剧烈搅拌下滴入苯甲酰氯 435 毫升 (522 克, 98%),使反应液保持在 43℃ 左右。约 1 小时滴加完毕。然后再加无水醋酸钠 250 克,继续搅拌,最后在沸水浴内反应 15 分钟,然后迅速倾入 15 升冰水中,边倒边搅匀,此时有大量白色絮状物生成,放置过夜,滤出沉淀,在布氏漏斗上用大量水洗,抽干,放于搪瓷盘内,将大块压碎,在真空烘箱内干

燥(50℃左右)。第二批投料750克,其他剂量相应增加,操作同第一批,两批共得1,800克,熔点90—98℃¹⁾。

4. N-苯甲酰氨基苯乙酮环化成2,5-二苯基噁唑



1,800克N-苯甲酰氨基苯乙酮分三批投料,每批600克。用5,000毫升烧杯装3,000毫升浓硫酸在石棉板上加热到50℃,然后在剧烈搅拌下将600克上述产品加到浓硫酸中,此时浓硫酸的温度可升到35℃左右,待加入的N-苯甲酰氨基苯乙酮全部溶解后,在溶液中可看到强烈的荧光,此时将浓硫酸缓缓倾入20升冰水中,放置三小时后,滤出沉淀,并反复用水洗到中性,最后将固体放在烧杯中用沸水洗涤,此时固体成熔融状态,待冷后重结成固体,倾去水层,将固体物干燥。三批共得2,5-二苯基噁唑粗制品820克。

5. 精制及产品鉴定

把上述820克粗制品分两批投料,每批410克,在500毫升圆底烧瓶中加入3,500毫升石油醚(分析纯,沸程30—60℃)回流,使固体物溶解,然后加入50克粉末状活性炭,继续回流15分钟左右,趁热过滤,滤液冷却即有白色结晶析出,在冰箱中放置过夜,滤出结晶,在布氏漏斗上用少量石油醚洗三次,真空烘箱干燥(40℃)。两批共得产品550克。以苯乙酮投料计算,产率30%。

(1) 熔点 71—72℃。

(2) 荧光光谱 见图1。

(3) 测量效率 上海原子核研究所等单位试制的YSJ-76型自动液体闪烁计数器测定,用³H-正十六烷作标准源,0.5%产品的二甲苯溶液做闪烁液,效率为61.7%。

(4) 0.5%产品的二甲苯溶液做闪烁液对四氯化碳的淬灭耐受性 见图2。

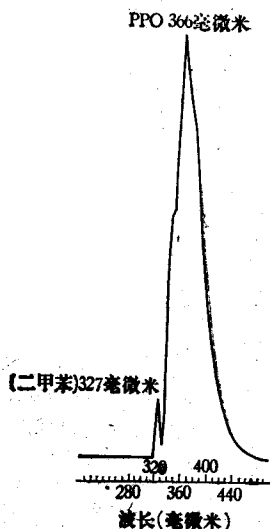


图1 产品PPO的荧光光谱
激发光325毫微米,激发狭缝5,发射狭缝5,灵敏度0.125,样品浓度10⁻⁶克/毫升

6. 讨论

2,5-二苯基噁唑合成从原料苯乙酮开始,经过溴化、加成、转化、缩合、环化等五步反应,苯乙酮的溴化以往均在无水系统中反应,副反应多,产率低。我们这里采用的天津南开大学介绍的水溶液非均相反应,既安全,得率又高,是一个多快好省的方法。溴代苯乙酮与六次甲

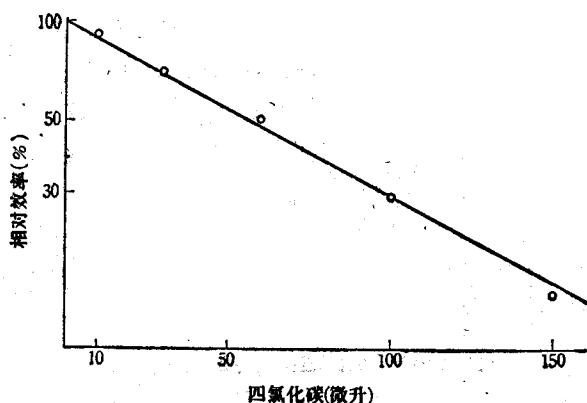


图2 0.5%PPO产品的二甲苯溶液做闪烁剂对四氯化碳的淬灭耐受性

1) N-苯甲酰氨基苯乙酮的熔点,文献值是121—122℃。我们的样品溶程长,熔点偏低,但继续合成,不影响产品质量。

基四胺加成后用浓盐酸转化为苯甲酰甲胺盐酸盐,过去这二步分开操作,要消耗大量氯或二氯甲烷溶剂。目前根据上海试剂厂的经验,加成反应在无水乙醇中进行,中间不需分离产物,直接用浓盐酸转化,产品可按化学计算量回收,减少了操作步骤,节约了溶剂。苯甲酰甲胺与苯甲酰氯的缩合反应在冰醋酸中进行,反应终了,在沸水浴上加热15分钟左右,可能已有部分N-苯甲酰氨基苯乙酮环化为2,5-二苯基咪唑,因

为此时溶液中已有荧光出现,且产品熔点低,溶程长,但对下一步环化没有影响。因为我们的目的是取得2,5-二苯基咪唑,因此对这步缩合反应没有进一步研究。我们合成的产品质量,其熔点、荧光光谱、测量放射性效率以及对四氯化碳淬灭剂的耐受性与进口产品无异。合成方法简单,得率较高,可供一般实验室或有关生产部门参考。

[本文于1977年8月5日收到]

会议简讯

1978年3月15日至21日,中国科学院一局在南宁召集了胰岛素研究和应用的学术交流、协作会议。参加单位有中国科学院有关研究所、北京大学生物系、广西医学院及首都医院等30多个单位。会议总结和交流了1975年以来的研究工作和部分临床实践;制定了今后三年的协作规划;讨论了加强交流和协作的有关问题。与会者热烈表示,要乘五届人大和科学大会之东风,努力做出新的贡献。

会议比较细致地总结和交流了前几年的工作。研究工作和临床分析的报告表明:几年来一些基础研究有突破性进展。动物研究所内分泌研究室分离和鉴定了具有胰岛素受体活性的一个分子量较小的蛋白质,认为真正的胰岛素受体蛋白比 Pedre Cuatrecasas 原来所得到的胰岛素受体蛋白分子量小得多。大分子受体蛋白是受体蛋白的多聚体或它与其它膜蛋白以非共价键缔合而成的。他们还用低浓度 EDTA 去除肝细胞质膜的二价金属阳离子,继之以正丁醇抽提膜脂类,经离心分相后,胰岛素受体蛋白与其它一些膜蛋白分布于水相中。首次从肝脏中得到了不含任何去污剂的受体蛋白制剂。此外,该室还以放射自显影的方法对胰岛素受体做了定位研究。实验初步显示了胰岛素分子可能进入细胞,细胞内存在着与胰岛素结合的受体。生物化学研究所用半合成的方法证明胰岛素B链第22位的精氨酸对胰岛素的功能是不重要的,这和以往国内外的看法不同。该所还做了胰岛素羧端工字肽的制备及结晶纯化去B链羧端五肽胰岛素的制备和性质研究等工作,通过不同途径研究胰岛素结构和功能的关系。生物物理研究所应用X射线衍射方法研究胰岛素的结构和功能关系。他们用多对同晶置换法和分子置换法测定去B链羧端五肽胰岛素单斜晶系的空间结构;制备了去B链羧端八肽胰岛素,并摸索了它的晶体生长条件;与西德羊毛研究所的去B链羧端五肽胰岛素

制剂进行了比较(发现不同方法制备的此种制剂,活性差异较大,初步推测是构象均一性差别所致)生物物理和生物化学研究所,还开展了胰岛素类似物溶液构象的研究工作。生物物理研究所报告了用核磁共振和紫外差光谱的方法分别研究胰岛素去B链羧端八肽和五肽溶液构象的初步结果。这些方面的研究将促进我们进一步了解胰岛素的活性部位和结合部位,为研究胰岛素的作用原理提供更多的信息。北京大学做了从猪胰岛素制剂中分离纯化胰岛素原的工作。动物研究所、解放军某部197医院与北京大学制药厂等开展了苦瓜中降血糖物质的研究和应用。同时,对实验方法的不断改进,也推动了研究工作的进展。动物研究所获得了水溶性受体及盐酸胍解离非共价键结合的受体亚单位,生物物理和生物化学研究所在酶解条件、晶体培养等方面都取得了新经验。

会议还介绍了胰岛素研究和应用的国内外动态。动物所关于多肽蛋白质激素作用原理的研究概况介绍,生物物理研究所关于晶体结构和溶液构象研究动态的介绍,生物化学研究所关于多肽蛋白质激素结构和功能研究概况的介绍,都受到与会者的热烈欢迎。

近年来,临床上对糖尿病的诊断和治疗也取得了新进展。首都医院、广西医学院、解放军某部197医院分别做了玉锁丹、番石榴和苦瓜中降血糖物质治疗各种类型的糖尿病的报告,疗效都是肯定的。

会议对今后的胰岛素研究和应用进行了讨论。中国科学院所属的有关研究所还在会上制定了1980年前的基本理论研究规划,进一步明确了主攻方向是胰岛素的结构与功能关系和作用原理。现阶段的主要任务是胰岛素与其受体的相互作用。会议还就具体项目进行了分工。讨论了加强协作和交流的具体方法。

会议圆满完成了预期任务。

[本刊讯]