

制药工业崭新的原料白坚木皮醇 的特性及其开发利用

华南热带农产品加工设计研究所(湛江 524001) 邓瑶筠*

摘 要 制药工业利用具有旋光性的白坚木皮醇为原料,简单而方便地合成手性氨基环醇抗生素等药物,用于治疗肺炎、耐菌保存剂、杀菌剂和杀寄生虫剂,并准备开发治疗癌症、早老期痴呆症和艾滋病等药物。现已从巴西橡胶乳中提取出白坚木皮醇,可供我国制药工业合成无毒、无害而有特效的手性肌醇衍生物药物。

关键词 白坚木皮醇 2-甲氧基-L-(—)-手性-肌醇 肌醇衍生物 手性药物 开发利用

1 前言

随着科学技术的进展,已经使用结构生物学和计算化学等现代化手段去识别药品在三维分子目标上的作用,并使之以它们的吸收、分布、新陈代谢和排泄方面区分多种药物的立体异构形态。在测试外消旋药物时,发现了一个令人吃惊的结果:药物学上活性较少或不具活性的同分异构体有时能够使药物产生毒性或有害作用。因而使用立体化学上纯的药物而不是外消旋混合物已经被证实是有利的。它除了降低所需求的有效剂量外,也简化了剂量-反应关系,去除了在不同人群中的变异性和最大限度降低不具活性的同分异构体可能带来的毒性作用。随着人们对手性药物对映体间生物活性差异的认识,手性药物学和手性药物的研究已经在近年发展起来。1994年手性药物在全世界市场达到452亿美元,估计今后几年每年将以两位数的速率增长^[1~4]。与此同时,要求以简单和经济的方法获得具有单一对映体和活性的手性药物的原料——白坚木皮醇的研究和开发也取得了

相当的发展^[5,6]。笔者简要介绍国内外有关白坚木皮醇的提取工作的进展,并估测其开展和应用的前景。

2 白坚木皮醇的主要特性和利用

白坚木皮醇(quebrachitol),结构式如图1。化学名:2-甲氧基-L-(—)-手性-肌醇(2-O-methyl-L-(—)-chiro-inositol),分子量194.18,熔点191℃,比旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 80.3^\circ$ (水溶液);是左旋肌醇的甲氧基形式存在于植物中的天然化合物。早期从南美洲居民用来治病的白坚木(quebracho)的树皮浸提液中分离出来,到1906年在巴西橡胶 *Hevea brasiliensis* 树的胶乳中发现有这种物质,含量占胶乳重0.2%~1.2%^[7],其后经70多年的

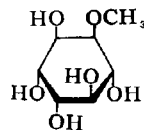


图1 白坚木皮醇的结构

研究探索,希望能从胶乳中提出该物质并加以利用,作为橡胶园的副产增加收益,但在提取工艺上难得到纯品,更主要的是未能找到产品的利用途径,没有取得经济效益,所以几

* Address: Deng Yaojun, Institute of South China Tropical Agricultural Products Processing and Devicing, Zhanjiang

邓瑶筠 毕业于湛江海洋大学农学院,现任中国热带农业科学院热带农产品加工设计研究所工程师。主要工作成绩:《芒果新品种粤西1号的研究》获得湛江市科技进步二等奖;制修订了《棕仁油》、《棕果油》和《橡胶灰分含量的测定》等三项国家标准;参加农业部组织的《热作行业工人技术培训教材》的编写工作,编著了《腰果加工》和《芒果加工》两册。参加了农业部八五重点课题《椰子加工及综合利用的研究》的研究工作。现负责农业部九五重点课题《从天然橡胶中提取白坚木皮醇》的研究工作。

十年来该项研究工作时断时续停滞不前^[8,9]。直到 80 年代后期,这种具有独特手性的白坚木皮醇受到世界许多生物、药物和医学界的关注,因为确认白坚木皮醇在代谢过程中起着“在细胞内部信息识别和传输”和“控制细胞生长过程”的重要作用^[5]。Kiddle 教授认为:白坚木皮醇是一种天然存在而且具有生命活性的多用途的结构单元,也已经被用来在其他不同的化学合成中作为手性试剂和手性辅助物^[1,10]。一系列以肌-肌醇为起始合成的肌醇衍生物,实际上已被开发为药品使用,如肌-肌醇酯用作治疗肝病,肌-肌醇六硫酸铝和铵盐用于化学疗法,许多以氨基环醇为基本组分的抗生素和另一个立体异构牛弥菜醇(conduritrol)可降低血糖。以前合成这些药物是使用肌-肌醇为母体,获得的产物是不同旋光活性单一的对映体物质,通常需要经过长时间、艰巨和极其复杂的外消旋拆分法(resolution)反复处理才能得到纯的手性药物^[11]。近来研究表明,用白坚木皮醇取代肌-肌醇为合成的起始材料,获得了许多有用的肌醇衍生物,产品纯度高,不需拆分法处理,工艺路线简单而经济效益显著。现在用白坚木皮醇合成的氨基环醇抗生素在日本、美国、欧洲和澳洲等地区已广泛用于治疗肺炎、耐菌保存剂、杀菌剂和杀寄生虫剂等^[5]。科学家正加紧研究具有单一对映体的白坚木皮醇衍生物的确切药理作用,准备开发治疗癌症、早老期痴呆症和艾滋病等一系列药物^[1]。

近来直接利用白坚木皮醇作为治疗、保健等药物也有所发展,如在美容护肤膏、洗发香波、洗澡香皂中加入一定量的白坚木皮醇,使用后可令人体肌肤滋润、光泽、去皱纹和增加弹性^[12,13]。更值得注意的是,白坚木皮醇具有清除氧自由基的特殊功效^[14],用作放射病的预防药物,能清除辐射后生物大分子丢失的氢而生成大分子的自由基,其机理是供给氢而修复大分子的自由基和中断自由基引起的连锁反应而起到防护作用。我国在运用中草药预防放射病方面筛选了大量药物,认

为有些中草药的效果比有效的胱胺还要好一些^[15]。白坚木皮醇具有清除氧自由基的潜力,很值得我国医学界人士进行这方面的探讨。

3 白坚木皮醇的提取和分离

从巴西橡胶的乳清中提取和开发白坚木皮醇的工作经历了 70 多年停滞不前之后,到 80 年代后期,盛产巴西橡胶的马来西亚与日本横滨橡胶公司合作,开展了从乳清中提取白坚木皮醇的研究和利用的工作^[5,6,16],但有关提取工艺、产品特性以及产销情况均未见报道。近年来白坚木皮醇的国际市场行情:在欧洲方面的报价:每克 2~5 美元^[16],但未列出产品的纯度和其他特性数据。而美国的现货牌价 1991 年时每克 180 美元,到 1997 年上升至每克 282 美元,其价格呈逐年上升的趋势,在报价单上均附加说明产品的纯度、分子量、熔点、比旋光度和傅里叶变换核磁共振等特性数据^[17]。上述两地的价格相差悬殊,是否因产品纯度的关系尚不清楚。

我国海南、广东和云南地区大面积种植巴西橡胶,有理由相信我国植胶区域蕴藏着丰富的白坚木皮醇的资源,有待开发和利用。1994 年华南热带农产品加工研究所组成研究小组,由邓平阳研究员主持“从巴西橡胶的乳清中提取白坚木皮醇”的研究工作,经两年的试验,已从乳清(含有橡胶、肌醇类、糖类、蛋白质、氨基酸、含氮碱、核酸、核苷、有机酸和金属盐等 10 大组分^[18])中分离出肌醇类混合物,然后再从中(含有左旋光、不旋光的肌醇,2-甲氧基-L-手性-肌醇,2-甲氧基-D-(+)-肌醇,1,3-二甲氧基-i-肌醇等小组分^[9])分离出白坚木皮醇。由于这些小组分或同分异构体的熔点和溶解度特性差异不大,用一般的物理方法如分馏、溶剂提取或重结晶等分离出纯的白坚木皮醇是很困难的。当然,在实验室用层析或色谱拆分法分离出少量的样品是简单易行的,但是,工业化大量生产高纯度的白坚木皮醇在技术上或设备上难度很大。该研究小组设计出高精度的分离设

备和加工工艺,成功地分离出所需的产物,经熔点、差示扫描量热、旋光度、红外光谱、质谱和核磁共振谱等项目测试,所得各项数据均符合白坚木皮醇的特性参数,纯度达 97%以上。现已提取了一定数量的产品,可供科研、医学和制药等方面试用。

4 白坚木皮醇的开发利用前景

国际上十分重视手性药物的研究和开发,据《特种化学药物》杂志介绍,英国手性科学公司“剑桥科学园”已投入许多人力、财力和先进的科学仪器,共同协作研究手性药物的药理、分类、配方、临床和毒性,并开展供销和售后服务工作,促进了手性药物的迅猛发展,已取得巨大的经济效益。

我国大面积种植巴西橡胶,有大量生产白坚木皮醇潜在的再生资源,并在工业化提取的工艺技术方面取得了成功,有能力和条件供应我国制药工业开发合成手性肌醇衍生物药物的原料以及直接利用作美容护肤和预防放射病药的需要,为我国生产和应用手性肌醇衍生物药物开拓道路,为国家创造巨大的经济效益。

参 考 文 献

1 Lau C M. Rubber Developments, 1996, 49(1-2): 11

- 2 Caldwell J. Chem & Ind, 1995(5): 176
- 3 丁 慈. 药学进展, 1996, 20(3): 147
- 4 廖永卫, 等. 国外医学-合成药生化药制剂分册, 1996, 17(1): 6
- 5 Lau C M. Proc IRRDB Symposium. UK: Brickendonbury, 1993-07. 70
- 6 JP 1989, 01161922
- 7 de Vries O. Estate Rubber. New York: Murray Press, 1944, 22
- 8 Rhodes E. J RRIM, 1932, 3(3): 160
- 9 Royce J N. Latex In Industry. 2nd ed. New York: Rubber Age, 1953. 72
- 10 Kiddle J J. Chem Rev, 1995, 95: 2189
- 11 李正化. 有机药物合成原理. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 191
- 12 CA, 1990, 112: 240319k
- 13 CA, 1990, 113: 84623t
- 14 CA, 1995, 123: 5796g
- 15 上海第一医学院主编. 医用生物化学. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1979. 902
- 16 White Liz. European Rubber Journal, 1994, 1: 26
- 17 Catalog Handbook of ALDRICH CHEMICAL Co. Inc. USA. (1991-1997)
- 18 邓平阳, 等. 橡胶工业手册. 第一分册修订版. 北京: 化学工业出版社, 1989. 3

(1996-12-24 收稿)

1997-04-02 修回)

南蛇藤属植物化学成分研究进展

中国中医研究院中药研究所(北京 100700) 徐美珍*

摘 要 综述了近 5 年来南蛇藤属植物的化学成分及其活性的研究成果, 指出应结合药理实验对该属植物的萜类化合物作进一步的活性筛选及结构改造的研究。

关键词 南蛇藤属 萜类 活性作用

卫矛科植物大多具有杀虫、抗肿瘤活性, 含生物碱、萜类、强心甙及黄酮类化合物, 是寻找天然活性成分的重要来源之一。该科南蛇藤属 *Celastrus* L. 植物在我国约有 22 种,

广泛分布于西南、华南及东北地区。近年来从该属植物中分离鉴定了大量萜类化合物, 笔者拟对这些化学成分的研究作一综述。

1 南蛇藤属中新的倍半萜

* Address: Xu Meizhen, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing