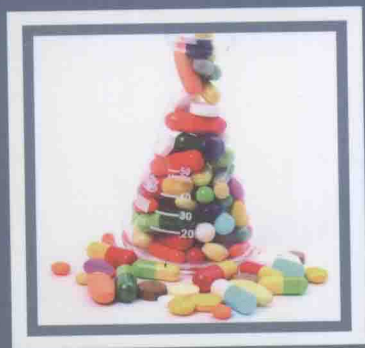


营养药品合成工业化学

YINGYANG YAOPIN HECHENG GONGYE HUAXUE

詹豪强 编著



科学出版社

西华师范大学学术著作出版基金资助出版

营养药品合成工业化学

詹豪强 编著

西 华 师 大 出 版 社

内 容 简 介

本书是一本关于营养药品(nutraceuticals)化学结构及其工业合成生产化学原理的学术专著,全书系统介绍了营养药品的发现与化学合成过程及其合成化学工艺的发展趋势,分析了营养药品的化学性质、药理性质及其人工合成的重要意义。介绍的营养药品包括:维生素、氨基酸和矿物质、不饱和脂肪(酸)、多元糖醇、激素、活性肽、辅酶 Q 以及中药保健活性成分等。本书是作者在近年对营养药品化学与化工研究相关成果的基础上完成的,对于营养药品的研究与开发具有一定参考价值。

本书对从事有机化学、精细化工、药品制造和开发的工程技术人员以及研究人员在理论和实践上有所帮助,也可供营养行业从业人员参阅。

图书在版编目(CIP)数据

营养药品合成工业化学/詹豪强编著. —北京:科学出版社,2014. 3
(西华师范大学学术著作出版基金资助出版)
ISBN 978-7-03-039877-2

I. ①营… II. ①詹… III. ①药物化学-合成化学 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 036350 号

责任编辑:张 析 / 责任校对:宋玲玲
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:东方人华

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 3 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2014 年 3 月第一次印刷 印张:17 1/4

字数:385 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

引 言

营养药品(nutraceuticals)是介于食品与药品之间的功能性食用化学品,具有营养保健作用。我国的传统膳食结构不尽合理,目前,多半人群处于亚健康状态;再由于工业化生产的农副产品,生长周期极短,某些营养素严重缺乏。为防止由于缺乏天然营养素而导致特殊疾病,需在膳食中添加营养素,如维生素、氨基酸和矿物质,以维持人体功能的正常需要(即食品的第一功能)。近年来,我国的心脑血管病、糖尿病和肠癌的发病率正急剧上升;还有,老年性疾病也将成为社会问题。为此,除考虑食品的第一功能和第二功能(色、香、味感觉)外,还必须强调食品的保健功能(即食品的第三功能),对于食品的这种保健功能,祖国医学早就有其独到见解。不饱和脂肪(酸)、多元糖醇、激素、活性肽、辅酶 Q 以及中药保健活性成分等^[1~3],具有增强体质、延缓衰老、加强免疫功能、防治某些慢性病等作用。目前,世界上许多国家已把含有营养药品活性成分的功能性食品看成是解决社会老龄化、预防各种成年疾病和降低医疗费用开支的一条重要途径和措施。

1. 维生素

维生素是维持人体正常功能所必需的一类低分子有机化合物,其分子结构很不相同,且生理功能相异;在人体内不能合成或合成量很少,必须由食物供给。维生素既不是构成身体组织的原料,也不能提供热量,人体一旦缺乏,就会出现各自特有的缺乏疾病。许多维生素就是通过对缺乏病的研究而得以发现,已知的维生素有 20 多种。

脂溶性维生素 A^[4]有许多异构体,其中生物活性最高的是视黄醇。视黄醇除在临床上用于治疗夜盲症、结膜软化症、角膜干燥症等疾病外,还可做为食品营养强化剂和动物饲料添加剂。研究表明,维生素 A 还有预防和治疗多种癌症的功能。由于脂溶性维生素能在体内储存,过量则引起中毒或对机体产生不良影响。因此, β -胡萝卜素^[5]被认为是一种安全的维生素 A,也称维生素 A 原(provitamin A),能在机体需要时,分裂释放出两分子维生素 A。

维生素 B 是一族水溶性有机化合物,有硫胺(B₁)、核黄素(B₂)、D-泛酸(B₃)、烟酸(B₅)、吡哆醇(B₆)、D-生物素(B₇)、叶酸(B₁₁)、氰钴胺素(B₁₂)、乳清酸(B₁₃)、L-肉碱(B_T)、胆碱和肌醇。

硫胺^[6]是最早将其功能与中间代谢相联系的维生素,广泛存在于动、植物组织中。其生理功能主要是与丙酮酸形成辅酶,进而帮助碳水化合物分解成葡萄糖或

单糖,然后再帮助氧化形成热量。其次,硫胺具有抑制胆碱脂酶的能力,从而减少乙酰胆碱的分解,间接地促进神经传导介质——乙酰胆碱的合成,利于胃肠蠕动与促进消化腺体的分泌。硫胺具有治疗多发性神经炎、脚气病、胃肠病、糖尿病等功能。

核黄素^[6]是一种生物氧化过程不可缺少的辅酶,能促进生长、维护皮肤和黏膜的完整性,对眼的感光过程、眼晶体和角膜的呼吸过程具有重要作用,并能帮助指甲和毛发生长。人体缺乏核黄素则引发口角炎、结膜炎等病症。两次荣获诺贝尔生理学或医学奖的沃伯格博士认为:核黄素是强有力的抗癌卫士。

D-泛酸^[7]能刺激胃上腺、增大胃上腺皮质激素和其他胃上腺激素分泌量,对皮肤与神经系统的保健起重要作用。此外,还能减少许多抗生素对人体的毒害作用,预防早衰及起皱纹,并能保护由于过度 X 射线照射引起的细胞损伤。而人体若缺乏烟酸^[8],则易产生糙皮病,对消化器官也会有不良影响。吡哆醇^[6]也是以辅酶形式参与人体内能量代谢,与碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢密切相关。重要的神经介质——5-羟色胺从色氨酸转化而来,其过程需要维生素 B₆ 参加。辅酶 A 形成、色氨酸转化为烟酸以及亚油酸转变为花生四烯酸,都需要维生素 B₆ 参与。研究表明,吡哆醇缺乏对糖尿病的发生、乃至发展有着直接或间接影响。D-生物素是碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢必需的羧化酶组成部分,直接参与一些氨基酸与长链脂肪酸的生物合成、和丙酮酸羧化后转变成草酰乙酸、以及合成葡萄糖过程。

叶酸能与维生素 B₁₂ 和维生素 C 一起分解与利用蛋白质来合成核酸,在红细胞形成过程中起重要作用。我国是目前世界上神经管畸形发生率最高的国家,孕妇体内叶酸缺乏是神经管畸形发生的重要原因,若能及时补充,就能预防大部分神经管畸形的发生。1996 年,美国食品与药品局为此宣布,美国境内出售的谷物主食必须添加叶酸。氰钴胺素与其他 B 族维生素一样,也是辅酶的组成部分。氰钴胺素在生物体内以脱氧腺苷钴胺素(Ado-CbL)辅酶形式参与两类反应:①重排反应:即将氢原子从一个碳原子转移至另一个邻近碳原子,并置换该处的基团;②将核糖核苷三磷酸还原成 2-脱氧核糖核苷三磷酸。此外,氰钴胺素还以甲基钴胺素(CH₃-CbL)形式参与转甲基反应。已鉴定出 10 种以上依赖 B₁₂ 辅酶的酶类,它们帮助体内铁发挥造血功能以及叶酸合成胆碱。在人体内,乳清酸^[6]与氰钴胺素、叶酸一起进行新陈代谢,帮助某些细胞修复。缺乏乳清酸能导致肝障碍、细胞退化与早衰。

L-肉碱^[9,10]的主要生理功能是促进脂肪酸的 β 氧化作用,以脂酰肉碱形式将长链脂肪酸从线粒体的膜外运输到膜内,在线粒体内代谢脂肪并形成能量,且能将线粒体内短链酰基输送到膜外。婴幼儿体内合成 L-肉碱的能力很低,需依靠母乳供给。我国卫生部门已将 L-肉碱列为营养强化剂,作为婴儿奶粉、运动员饮料和减肥健美食品的添加剂。L-肉碱还能促进精子成熟,并能提高精子活力。此外,L-

肉碱还是治疗心血管疾病的药物。胆碱和肌醇也属 B 族维生素。胆碱对脂肪具有亲和力,能促进脂肪以磷脂形式从肝脏通过血液输出,或改善脂肪酸在肝中利用,防止脂肪在肝脏内异常积聚,常用来治疗脂肪肝、肝硬化、高血压和动脉血管硬化。肌醇能与脂肪、磷酸等化合成肌醇酯,作用类似于胆碱,促进肝及其组织中脂肪的代谢、降血脂,对脑细胞营养也有很大帮助,还能帮助骨髓细胞、肠细胞、视网膜细胞和头发的生长。

维生素 C^[6,11]主要是参与细胞间胶元的形成,对抗体形成、白细胞的吞噬功能有激活作用。在癌症防治方面也有独特功用,能阻断致癌物亚硝胺的合成与合成透明质酸酶抑制物,阻止癌细胞扩散。维生素 C 被誉为“万能解毒剂”,如能减轻砷和重金属对肝功能的损害。维生素 C 的另一重要功能是促进铁的吸收,增进造血机能。

脂溶性维生素 D 为类固醇衍生物,是调节人体钙吸收和骨骼形成的重要激素前体,已成为临床上治疗佝偻病、软骨病和甲状腺机能减退症的主要药物,其中的麦角钙化甾醇(维生素 D₂)^[12]和活化 7-去氢胆甾醇(维生素 D₃)^[12]常用作食品营养强化剂。维生素 D 的代谢研究表明,维生素 D 只有在人体内转化成活性代谢物后,才具有生理活性,代谢物的结构多为维生素 D 类的羟基衍生物,其中活性较强的是 1 α ,25-二羟基维生素 D₃。1 α -羟基维生素 D₃虽不是维生素 D₃在人体内的直接代谢产物,但服用后能迅速转化为 1 α ,25-二羟基维生素 D₃,且结构简单易于合成。

维生素 E^[4]是一种多功能维生素。首先,维生素 E 是高效抗氧化剂,能保护生物膜免受过氧化物的损害;其次,维生素 E 能促进人体新陈代谢,增强机体耐力,维持正常循环功能,对延缓细胞衰老有一定作用。

脂溶性维生素 K^[13]为一系列含有 2-甲基-1,4-萘醌的衍生物,其主要作用是促进肝脏生成凝血酶。缺乏维生素 K 能引发黄疸、肝脏病、消化道机能障碍、长期使用抗生素或抗凝剂治疗的心脏病等,孕妇缺乏维生素 K 会引起流产。新生儿肠道的细菌尚未充分生长繁殖,无法合成维生素 K,而母乳和牛奶中维生素 K 的含量又很低,常会出现维生素 K 缺乏。因此,应在新生儿出生后给予维生素 K,以防颅内出血。

2. 氨基酸

自然界中有 300 多种氨基酸,但构成蛋白质的氨基酸仅 22 种,其中的八种为人类必需氨基酸:蛋氨酸、色氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸;其中两种为人类半必需氨基酸:精氨酸和组氨酸,为幼儿所必需。此外,还有一种具有重要生理功能的非蛋白质氨基酸——牛磺酸。这些 α -氨基酸都是人类的营养素。

蛋氨酸^[14]能促进毛发、指甲生长与身体发育,具有解毒和增强肌肉活动能力、防止脂肪在肝脏沉积,缺乏蛋氨酸会导致肝脏与胃脏障碍。L-色氨酸在生物体内能转化成许多生理上重要的化学物质,如 5-羟色胺、松果体素等。L-苏氨酸则具有促进生长发育和抗脂肪肝功能。L-苯丙氨酸在生物体内能转化成酪氨酸,人和动物的许多疾病与酪氨酸的缺乏密切相关;同时随着抗癌药物的开发生产,尤其是低热量二肽甜味剂——阿斯巴甜(aspartame)的生产,L-苯丙氨酸的需求量急剧上升。L-赖氨酸具有促进分泌消化酶和胞内运送钙,改善机体氮平衡和提高婴幼儿智商等作用,并能延缓老年人记忆过早衰退。L-异亮氨酸能参与胸腺、脾脏及脑下腺的调节和代谢,若缺乏会出现目眩、神经功能障碍等症。L-亮氨酸具有平衡 L-异亮氨酸的作用,其生理功能同 L-异亮氨酸。L-缬氨酸则作用于黄体、乳腺和卵巢。

儿童时期,L-精氨酸常不能满足营养需求,需外界供给。但在饥饿、创伤和应急状态下,L-精氨酸就成为必需氨基酸,以维持体内氮平衡。此外,L-精氨酸还可作为药物,用于肝昏迷的急救药和高氨血症的改善剂。L-组氨酸能在受体内脱羧酶作用下,失去羧基形成生理活性很强的组织胺。牛磺酸^[15]为含硫氨基酸代谢的终产物。人体内(尤其在婴幼儿体内),合成牛磺酸的半胱氨酸亚硫酸脱羧酶(CS-AD)活性较低,主要依靠摄取食物中牛磺酸来满足机体的需求。牛磺酸还具有解热、消炎、镇痛、降血糖功效,能改善人体神经、肌肉、心脏、肝脏、内分泌机能。

3. 矿物质有机化合物

随着分子生物学和生物化学的发展,进一步证明矿物质(尤其是微量元素)是生物体内酶、激素、维生素等的组成部分,对机体的正常代谢与生存有着重要作用,矿物质在体内的营养价值并不亚于维生素、氨基酸、脂肪和淀粉。部分微量元素还与癌症、心血管病、瘫痪等的发病率密切相关。目前已确认 14 种微量元素为人体生理必需物质^[16],即铁、碘、铜、锌、锰、锡、钼、硒、铬、镍、硅、氟、钴和钒,其中钴、铁、碘、氟、锌、铜、铬、钼和硒九种微量元素为 1974 年联合国世界卫生组织(WHO)公布的人类营养素。

人体内有多于 160 种酶含有锌或为锌的依赖酶,如 RNA 聚合酶、DNA 聚合酶、胸腺嘧啶苷激酶、胰腺羧基肽酶、碳酸酐酶、乳酸脱氢酶等涉及六大酶类的合成,这些酶在核酸、蛋白质、碳水化合物、脂类以及某些维生素的代谢中起关键作用。缺乏锌则使胱氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、赖氨酸代谢紊乱,谷胱甘肽的合成减少。锌还能帮助葡萄糖在细胞膜间传递,并能维护消化系统和皮肤的健康、以及保护夜间视力正常。微量铬对人体十分重要、也很灵敏,缺铬能导致许多疾病,如心血管病、糖尿病、青少年近视等。目前,食物加工越来越精,其中的铬含量越来越少,精制的食品几乎不含铬。而无机铬仅有 1%~5%能被吸收,因此每天需铬量 50~

200 μg 。摄取活性铬,如葡萄糖耐量因子(GTF)则每天仅需 4 μg 就够了。GTF 能调节胰岛素与细胞膜上胰岛素受体的巯基形成二硫键,促使胰岛素发挥最大的生物学效能,有助于降低糖尿病患者的血糖与改善患者的糖耐量。此外,铬在核蛋白中含量较高,对核蛋白代谢有一定作用。铬还能活化一些酶,并能阻止脂肪酸和胆固醇的合成,影响脂类和碳水化合物的代谢。

硒是维护健康、防治克山病、大骨节病、肿瘤、心血管等疾病所必需的微量元素。硒的抗氧化效力比维生素 E 高 500 倍,硒与维生素 E 相互协同作用。硒使氧化物加速分解,如 GSH-Px 能催化还原型谷胱甘肽成氧化型谷胱甘肽(GSSG),同时能使有毒的过氧化物(ROOH)还原成无害的羟基化合物,进而保护细胞膜的化学结构及其功能免受过氧化物的损害与干扰。硒还参与辅酶 A 和辅酶 Q 的合成,在机体代谢和电子传递中起重要作用,对某些致癌物质有拮抗作用。硒能促进免疫球蛋白的形成,防止高血压和血栓形成。此外,硒还能使在机体内某些有毒金属失活,即对汞、甲基汞及有机磷具有解毒作用。

人们发现在人参等名贵中草药中含有相当数量的锗,进而推测有机锗化合物可能具有重要的生物活性。但至今为止,尚无有力证据能证明锗是人体必需的微量元素,也没有发现生物体因缺锗而出现病理变化,但发现锗具有有益的生理效应。目前常用补锗剂为 Ge-132,即 β -羧乙基锗倍半氧化物。Ge-132 是一种免疫刺激剂,能把“沉睡的”巨噬细胞诱发转变为抗肿瘤的巨噬细胞,从而诱发抗癌性干扰素的活性。对于锗的疗效作用,认为是能抑制羟自由基在体内形成,锗在机体组织内似乎不会蓄积,几乎没有毒性。

4. 不饱和脂肪

海洋鱼油中所含的角鲨烯^[17]和 DHA^[17]、EPA^[17]等高度不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)以及蜂王浆中所含的蜂王酸^[18,19],具有提高体内超氧歧化酶(SOD)活性、促进人体新陈代谢、增强机体免疫能力、改善性功能、抗衰老、抗肿瘤等多种生理功能,在营养学上具有很重要的保健作用。值得一提的是,海洋鱼油中的 n-3 系脂肪酸——DHA 和 EPA 与 n-6 系亚麻酸的代谢途径不同,除能构成前列腺素 3 和血栓素 3 外,还具有抑制血小板凝集,降低血液黏度及血液中性脂质、降低极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的功效,从而防止动脉粥样硬化、降低冠心病的发病率和益智健脑明目等作用。但由于它们来源有限,需进行工业合成。

5. 多元糖醇

多元糖醇有山梨醇^[20]、木糖醇^[21]、乳糖醇^[21]、麦芽糖醇^[21]、异麦芽酮糖醇^[21]和甘露醇^[21],在人体内的代谢途径与胰岛素无关,适宜糖尿病人群使用。另外,多

元糖醇不是口腔微生物(特别是突变链球菌)的适宜作用底物,能抑制牙齿龋变;部分多元糖醇(如乳糖醇和异麦芽酮糖醇)的代谢特征类似膳食纤维,具有膳食纤维的部分生理功能。

6. 激素、活性肽和辅酶 Q

激素、活性肽和辅酶 Q 是一类在细胞水平上具有重要生理功能的活性物质。体内激素水平或使用外源激素都能直接影响营养素在体内的代谢与利用,目前能化学合成且用做营养药品的激素有:松果体素和前列腺素。活性肽在细胞生长调控过程中起重要作用,属于功能性食品基料的活性肽有:谷胱甘肽、降血压肽、促钙吸收肽和易吸收肽;但由于它们的化学结构复杂,目前人工能够合成的仅有谷胱甘肽。辅酶 Q 是一类脂溶性多烯醌类化合物,常与维生素类物质共存,广泛存在于许多亚细胞结构中,特别是集中于哺乳动物的线粒体中,是细胞自身合成的天然抗氧化剂和细胞代谢激活剂;其中最重要的是辅酶 Q_{10} ,常用做营养药品。

松果体素^[22]能转导光信息,其生物合成和自身节律也受光周期控制,被认为是内分泌系统的同步器,能调整内分泌功能,将内源性生物节律的周期与位相调整到与环境周期同步,有催眠、镇痛、调节睡眠-觉醒周期以及改善时差反应综合征的作用,具有抗应急、增强机体免疫功能、抗衰老和抑制肿瘤(如抑制恶性黑素瘤的生长)等多种生理功能。临床医学研究表明,松果体素对调节免疫衰退综合征(AIDS)具有明显作用。前列腺素则与人体内每个系统或几乎所有疾病相关,是一种重要的激素化合物。其具广泛的生理活性,能治疗高血压、冠心病、肥胖病、坏疽病。自从 1970 年首次前列腺素国际学术研讨会以来,许多国家都把前列腺素列为近代天然产物化学的前沿课题。

谷胱甘肽有别于其他活性肽和蛋白质,该三肽化合物分子含有一个由谷氨酸的 γ -羧基与半胱氨酸的 α -氨基缩合而成的特殊肽键,其在细胞中的功能之一是抵御各种毒素与致癌物,具有解毒、防畸变、抗衰老、预防糖尿病和癌变、以及消除疲劳等作用。有趣的是,蚕丝素多肽具有类似的功效。辅酶 Q_{10} ^[13]是呼吸链中的重要递氢体,对琥珀酰和 NADH 脱氢酶起着直接调节作用。辅酶 Q_{10} 还有一种与网状内皮组织系统有关的醌类化合物,能提高机体的免疫能力。辅酶 Q_{10} 能治疗坏血病、十二指肠溃疡和胃溃疡、坏死性牙周炎、充血性心脏病以及病毒性肝炎,并对改善胰腺功能及其分泌有显著效果。

7. 中药保健活性成分

中药中保健活性化学成分很多,本书仅对下列几种化学成分做简要介绍,期望起到抛砖引玉的作用。红景天苷是近三十年来新发现的一种东方“适应源”补益类植物——红景天的主要有效活性化学成分。具有抗缺氧、抗疲劳、抗微波辐射、兴

奋中枢神经和调节内分泌等保健作用。鞣花酸存在于许多富含单宁的植物中,其抗氧化能力优于 α -生育酚,能抑制脂质、微粒体、细胞色素等物质的氧化;同时,还具有较强的抗突变和抗致癌活性,是多环芳烃诱变性和肿瘤发生的强拮抗剂。

香菇嘌呤在临床上用于防治冠心病。动物试验还表明,香菇嘌呤具有显著降低血液中总血脂、磷脂和甘油三酯的活性,无毒性,其作用比安妥明更有效。灵芝嘌呤则对进行性肌营养不良及萎缩性肌强直、硬皮病等疑难病具有明显疗效。大蒜素为大蒜中具有药用价值的化学成分——有机硫醚,具有广谱抗菌作用。能明显降低血液中胆固醇,抑制血小板聚集,预防和治疗高血脂症与血栓形成,以及抗动脉粥样硬化。能阻止亚硝胺在体内化学合成,防止 *N*-亚硝胺的致癌作用。此外,大蒜素在体外的抗氧化保健活性功能优于人参,在体内(对肝脏)对超氧歧化酶的抑制能力也高于人参,能延缓人体衰老。

8. 营养药品工业合成展望

一个多世纪来,化学家进行了大量卓越的基础研究,筛选、分离出往往是极微量的生理活性物质,并鉴定出其化学结构与分子立体构象,并最终完成其化学合成,有的业已实现工业规模生产。本书所涉及的营养药品合成技术仅为目前开发研究的情况,其将很快超越作者的视野走向完善;同时,随着对食品功能因子的深入研究以及拥有 5000 年博大精深、极少毒副作用的中医药开发和 21 世纪海洋时代的到来,以及天然产物合成化学的发展,将出现并合成出许多新的营养药品。

目前,我国营养药品的生产能力还远不能满足作为食品添加剂的需求,市场具有巨大容量。我国具有丰富的植物资源,利用天然植物资源发展营养药品精细化工,其经济效益将十分可观。我国南方盛产山苍子油,如从山苍子油中分离提取的柠檬醛化学合成 β -紫罗兰酮,再经 β -紫罗兰酮合成视黄醇和 β -胡萝卜素。从山苍子油或松节油提取、合成的异植物醇,化学合成 α -生育酚和维生素 K_1 。此外,我国蓖麻油的产量居世界第三,蓖麻油经 Twitchell 水解,然后相转移催化碱热解蓖麻油酸,利用形成的 10-羟基癸酸合成蜂王酸^[19];金合欢醇存在于金合欢、秋葵子油、苦橙花油、玫瑰油、柠檬草油和茉莉花油中,则是工业合成角鲨烯的原料^[23]。还有,利用烟叶提取物茄呢醇为原料来生产辅酶 Q_{10} 。

电化学、光化学、超声波、微波、相转移催化和膜等非传统有机合成技术,是近代精细化工清洁生产的高新技术。但目前已工业化的有机电解合成产品很少,一个很重要的原因是有机电合成需要特殊的化学反应器。近年出现的三维固定床电极反应器,比表面积大,尤为适于极限扩散电流密度小的有机合成反应,应加强对它的开发和应用。光化学技术工业化的关键在于光源的选择,在目前的技术条件下,以激光为光源发展精细化工显然不现实,应开发特种灯或汞灯经滤光片(液)为光源的合成工艺。超声波反应技术能为化学反应提供振动能,甚至能改变

化学反应历程^[24]。

相转移催化技术使精细化工生产产率大幅度提高,但目前,相转移催化剂难以回收,不仅污染环境,而且提高了生产成本,应研究开发其固相化技术或循环使用方法。微波反应器与相转移催化剂结合技术,将能部分解决这方面的问题、并提高反应效率。甲萘醌-环戊二烯加合法合成维生素 K₁ 和维生素 K₂ 说明了经典有机化学仍能圆满解决问题。固定化酶与固定化细胞技术大大简化了光学活性营养药品的合成工艺,其经济效益和环境效益都十分可观,但目前,酶的选择性及其使用寿命都有待提高。

分离技术在营养药品生产中极为重要,膜反应器能结合反应与分离工程。此外,在 DL-氨基酸光学拆分中,目前极富吸引力的有 D-氨基酸的酶异构化消旋技术和萃取拆分技术。脱盐技术在牛磺酸生产过程中具有重要意义,电渗析虽能解决问题,但能耗较高,最近出现的纳米超滤技术^[25]与双极膜技术的前景诱人。在不饱和脂肪酸合成过程中,由于产物与饱和脂肪酸反应物性质十分相近,应加强其分离技术,如超临界萃取、脂肪酶等技术的应用研究与开发。

此外,对人乳锌、GTF、维生素 B₁₅ 和维生素 B₁₇ 等营养药品化学结构的不了解,限制了它们的化学合成及应用,应结合现代生物化学、生理学及仪器分析进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 詹豪强. 目前能合成的营养药品简介及其工业合成技术展望. 中国食品用化学品, 1999, 3(1): 22~26.
- [2] 詹豪强. 营养药品工业合成进展. 广西化工, 2000, 29(1): 24~28.
- [3] 詹豪强. 营养药品工业合成进展. 广西化工, 2000, 29(2): 19~23, 36.
- [4] 詹豪强. 维生素 A 和 E 的化学合成. 四川化工与腐蚀控制, 1998, 1(1): 41~48.
- [5] 詹豪强. β -胡萝卜素的工业合成. 化工生产与技术, 1997, 4(2): 14~17.
- [6] 詹豪强. 化学合成维生素 B₁、B₂、B₅、B₆ 和 B₁₃ 研究展望. 中国食品用化学品, 1997, 1(4): 26~29.
- [7] 詹豪强. 酶促合成 D-泛酸工艺. 中国食品用化学品, 1997, 2(2-3): 29~32, 11.
- [8] 詹豪强. 直接电解合成烟酸和 L-半胱氨酸盐酸盐. 广西化工, 1996, 25(2): 17~22.
- [9] 詹豪强. L-肉碱的不对称合成. 广西化工, 1998, 27(1): 38~44.
- [10] 詹豪强. L-肉碱的不对称合成. 中国食品用化学品, 1997, 1(6): 27~29.
- [11] 詹豪强. 氨基酸的酶促合成. 化工生产与技术, 1999, 6(2): 31~34.
- [12] 詹豪强. 光化学合成维生素 D₂ 和 D₃. 广州化工, 1998, 26(4): 14~17.
- [13] 詹豪强. 维生素 K₂ 和辅酶 Q₁₀ 的化学合成. 四川化工与腐蚀控制, 1999, 2(4): 45~47, 63.
- [14] 詹豪强. 氨基酸的酶促合成. 化工生产与技术, 1999, 6(3): 39~45.
- [15] 詹豪强. 乙醇胺法化学合成牛磺酸. 化学世界, 1996, (9): 494~496.
- [16] 詹豪强. 矿物质营养强化剂的化学合成. 中国食品用化学品, 1998, 2(5): 26~29.
- [17] 詹豪强. 海洋鱼油中角鲨烯 DHA 和 EPA 的化学合成. 四川化工与腐蚀控制, 1999, 2(2): 38~43.
- [18] 詹豪强. 化学合成蜂王酸研究进展述评. 广州化工, 1999, 27(3): 18~22.
- [19] 詹豪强. 碱裂解蓖麻油合成 10-羟基癸酸. 化工生产与技术, 1997, 4(3): 13~15.

-
- [20] 詹豪强. 化学合成山梨醇. 淀粉与淀粉糖, 1998, (2): 29~32.
- [21] 詹豪强. 化学合成山梨醇. 淀粉与淀粉糖, 1999, (1): 4~8.
- [22] 詹豪强. 五种糖醇的化学合成. 中国食品用化学品, 1997, 1(5): 28~29, 31.
- [23] Hirata Y, Ota Y. Method for producing squalene. JP, 09 176057, 1995 (Chem. Abstr., 1997, 127: 176168).
- [24] Cybulski A, Sharma M M, Moulijn J A, Sheldon R A. Fine Chemicals Manufacture: Technology and Engineering, Elsevier Science & Technology Books, 2001.
- [25] Jirage K B, Hulteen J C, Martin C R. Nanotubule-Based Molecular-Filtration Membranes. Science, 1997, 278(24): 655~658.

目 录

引言

1 链烯及其衍生物的化学合成	1
1.1 维生素 A	1
1.1.1 视黄醇(retinol)	2
1.1.2 β -胡萝卜素(β -carotene)	17
附 β -紫罗兰酮的化学合成	25
1.2 维生素 D 的活性衍生物	29
1.2.1 A 环的化学合成	30
1.2.2 侧链的化学改造	36
1.2.3 会聚合成法	37
1.3 维生素 K 与辅酶 Q	40
1.3.1 维生素 K	40
1.3.2 辅酶 Q ₁₀	51
1.4 不饱和脂肪及其酸衍生物	53
1.4.1 角鲨烯(squalene)	53
1.4.2 DHA 和 EPA	56
1.4.3 蜂王酸(royal jelly acid)	59
附 10-羟基癸酸的化学合成	68
1.5 激素	71
1.5.1 前列腺素	71
2 杂环化合物的化学合成	83
2.1 维生素	83
2.1.1 盐酸硫胺(thiamine hydrochloride)	83
2.1.2 核黄素(riboflavin)	85
2.1.3 吡哆醇(pyridoxol)	87
2.1.4 D-生物素(d-biotin)	95
2.1.5 叶酸(folic acid)	102
2.1.6 乳清酸(orotic acid)	105
2.1.7 α -生育酚(α -tocopherol)	107
2.2 氨基酸	114

2.2.1 L-色氨酸(L-tryptophan)	114
2.3 激素	117
2.3.1 松果体素(melatonin)	117
2.4 中药保健活性成分	128
2.4.1 鞣花酸(ellagic acid)	128
2.4.2 香菇嘌呤(eritadenine)与灵芝嘌呤(ganoderpurine)	129
2.4.3 红景天苷(salidroside)	131
3 氨基酸及其衍生物的化学合成	134
3.1 维生素 B	134
3.1.1 L-(+)-肉碱(L-carnitine)	134
3.2 氨基酸	136
3.2.1 DL-蛋氨酸(DL-methionine)	136
3.2.2 L-苯丙氨酸(L-phenylalanine)	139
3.2.3 L-色氨酸(L-tryptophan)	143
3.2.4 L-苏氨酸(L-threonine)	145
3.2.5 L-亮氨酸(L-leucine)	149
3.2.6 L-异亮氨酸(L-isoleucine)	150
3.2.7 L-缬氨酸(L-valine)	151
3.2.8 L-精氨酸(L-arginine)	151
3.2.9 L-组氨酸(L-histidine)	152
3.2.10 牛磺酸(taurine)	153
3.3 活性肽	160
3.3.1 谷胱甘肽(glutathione, GSH)	160
3.3.2 丝素多肽(silk fibroin, SF)	162
附 丝素多肽食品防腐剂	163
4 矿物质有机物的化学合成	166
4.1 维生素	166
4.1.1 氰钴胺素(cyanocobalamine)	166
4.2 有机矿物质络合物	167
4.2.1 氨基酸锌与人乳锌	168
4.2.2 葡萄糖耐量因子(GTF)	169
4.2.3 硒代氨基酸	170
4.2.4 Ge-132	175
5 多元糖醇的氢化还原化学合成	179
5.1 山梨醇(D-glucitol)	179

5.1.1 引言	179
5.1.2 催化氢化合成工艺	180
5.2 木糖醇(xylitol)	182
5.2.1 引言	182
5.2.2 催化氢化合成工艺	183
5.3 乳糖醇(lactitol)	184
5.4 麦芽糖醇(maltitol)	185
5.5 异麦芽酮糖醇(palatinin)	186
5.6 甘露醇(D-mannitol)	188
6 营养药品的酶促化学合成	190
6.1 导论	190
6.1.1 酶促合成原理	190
6.1.2 有机相中酶促有机合成	191
6.1.3 固定化酶和细胞技术	192
6.1.4 结语	193
6.2 维生素	194
6.2.1 D-(+)-泛酸(D-pantothenic acid)	194
6.2.2 L-(-)-肉碱(L-carnitine)	199
6.3 氨基酸	204
6.3.1 L-色氨酸(L-tryptophan)	204
6.3.2 L-苯丙氨酸(L-phenylalanine)	207
6.3.3 L-苏氨酸(L-threonine)	213
6.3.4 L-赖氨酸(L-lysine)	214
6.4 激素	216
6.4.1 前列腺素	216
6.5 活性肽	222
6.5.1 谷胱甘肽(glutathione, GSH)	222
6.5.2 蚕蛹蛋白肽(silkworm peptide)	223
7 营养药品的电化学合成	225
7.1 概述	225
7.1.1 有机电化学合成的优点	226
7.1.2 有机电化学合成的缺点	226
7.2 维生素	227
7.2.1 烟酸(nicotinic acid)	227
附 液相催化氧化法合成烟酸	232

7.2.2 L-抗坏血酸(L-ascorbic acid)	234
7.3 氨基酸	240
7.3.1 L-半胱氨酸(nicotinic acid)	240
7.4 多元糖醇	242
7.4.1 山梨醇(D-glucitol)	242
7.4.2 木糖醇(xylitol)	244
8 营养药品的现代化学技术合成	246
8.1 维生素	247
8.1.1 维生素 D	248
8.1.2 胆碱(choline)	253
8.1.3 肌醇(inositol)	255
8.2 氨基酸盐	256
8.3 中药保健活性成分	257
8.3.1 大蒜素(allicin)	257

1.1 维生素 A

1909 年, Hopkins 和 Stepp 发现鼠类成长需要一种脂溶性化学物质。1913 年, McCollum 和 Davis 从卵黄和奶油中分离出该脂溶性生长因子, 并命名为维生素 A (Vitamin A)。1931 年, Karrer 确定其化学结构。1937 年, Kuhn 等用未提纯的 β -C₁₅ 醛合成出几滴维生素 A 的油状物, 生物活性虽仅 7.5%, 却成为维生素 A 科学研究与工业合成的起点。1946 年, 瑞士 Hoffmann-La Roche 公司的 Isler 等化学合成出具有 85% 生物活性的维生素 A。

从目前技术水平看, 生物合成维生素 A 和 β -胡萝卜素近期还难以取代化学合成法。常使用下列反应合成维生素 A 及其中间体:

(1) 羰基化合物分别与三苯膦卤化物和膦酸二烃酯缩合的 Wittig 和 Wittig-Horner 反应。

(2) 羰基化合物与乙炔金属化合物的 Grignard-Nef 反应。

(3) 在氯化锌或三氟化硼存在下, 乙缩醛与烯醇酯的乙缩醛缩合反应。

(4) 两个羰基化合物在碱催化作用下的醇醛缩合反应。

(5) 醛或酮在锌、镁、铝等金属存在下, 与 α -或 γ -卤代酸酯或腈的 Reformatskii β -羟基羧酸合成反应。

(6) 醛在吡啶和哌啶存在下与具有活泼氢化合物的 Knoevenagel-Doebner 缩合反应。

(7) Mannich 碱的甲碘化物在碱催化作用下与多烯酮的 Robinson-Mannich 缩合反应。

(8) Straus 乙炔二聚反应。

(9) Wurtz 烷烃合成反应。

BASF A. -G. 在解决制备三苯基膦过程中严重放热的工程问题, 并合理地将反应产生的三苯基氧膦回用于生产过程, 解决了环境污染问题后, Wittig 缩合法工业合成出视黄醇和 β -胡萝卜素, 是 Wittig 反应首次工业应用, 也给多烯合成工业带来工艺上的革命。从工艺流程长度、清洁程度以及合成收率看^[1], BASF A. -G. 的视黄醇与 β -胡萝卜素 Wittig 合成工艺无疑是较优秀的。