

7-木糖紫杉烷类化合物合成紫杉醇的新工艺研究

赵俊宏,樊燕鸽,王红星,李文锋,李峥,孔宏俊,陈世鹏,陈璠,薛宝玉

(河南省科学院 化学研究所有限公司,郑州 450002)

摘 要:以 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物为原料,通过氧化还原、乙酰化、去乙酰化的三步反应得到含有紫杉醇的混合物;通过柱分离和重结晶分离提纯,得到高纯度紫杉醇.合成的紫杉醇经高效液相色谱(HPLC)、核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)、核磁共振碳谱($^{13}\text{C-NMR}$)和高分辨质谱(HRMS)等进行了表征和分析确认.此合成工艺路线拓展了化学半合成紫杉醇的原料来源,降低了紫杉醇的生产成本,拓展了紫杉醇的原料来源.

关键词:7-木糖紫杉烷类化合物;紫杉醇;合成

中图分类号:R979.1

文献标志码:A

紫杉醇(Taxol)是 Wani 在 1966 年首次从紫杉(红豆杉)属植物中提取的一种二萜类化合物^[1],是人类迄今为止发现的最有效的天然抗癌化合物^[2-4],也是目前唯一一种可促进微管聚合和稳定已聚合微管的化合物.临床试验表明,它对大多数实体瘤有强力抑制作用,而对正常细胞基本无影响,尤其对晚期卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和卡波济氏肉瘤的疗效确切、副作用较小.紫杉醇类药物,已成为一线抗肿瘤药物^[5-7].目前,还没有一种植物抗癌新药能将其取代,比如抗癌活性好的喜树碱和 10-羟喜树碱^[8]等.随着紫杉醇用药的普及,人们生命的延长,生存环境的日益恶化,癌症患者越来越多,紫杉醇的需求量必将增多.

目前,不管是紫杉醇从红豆杉茎皮^[9]中的天然提取还是利用化学方法半合成紫杉醇,都需要稀缺的红豆杉资源.紫杉醇生产过程中存在的突出现实问题是:作为紫杉醇主要来源的红豆杉类植物中的紫杉醇含量极低,通常约占 0.01%~0.02%^[10];而目前化学半合成紫杉醇的主要原料是 10-DAB(10-去乙酰基巴卡丁Ⅲ),其含量也比较低,同时需要价格昂贵的手性侧链才能合成紫杉醇.因此,无论是天然提取^[11-13]还是化学半合成^[14-16]紫杉醇,均受到原料来源不足的制约^[10].

中国南方红豆杉中其他紫杉醇类似物含量很高却没有得到有效的利用和开发,如其中的 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物(含有 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇、7-木糖-10-去乙酰基三尖杉宁碱和 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 C)含量高达紫杉醇的 10~30 倍,但是作为在传统工艺制备紫杉醇过程中的副产品^[17-18],却将其作为下脚料,没有充分利用;即使有利用 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物的相关研究也是将其制备成化学半合成紫杉醇所需的 10-DAB(10-去乙酰基巴卡丁Ⅲ)^[19-22],进一步合成紫杉醇时就需要价格昂贵的手性侧链,可以说如此制备得到的紫杉醇成本很高.

本研究利用可再生红豆杉叶子中含量丰富但却难溶的抗癌活性物质 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物^[23]通过三步反应化学半合成紫杉醇,不需要将其制备成传统化学半合成紫杉醇所需的 10-DAB(10-去乙酰基巴卡丁Ⅲ)母环,也就不要价格昂贵的手性侧链,优化了化学半合成紫杉醇的工艺路线,降低了紫杉醇的生产成本.同时伴随有 10-去乙酰基紫杉醇 C 和三尖杉宁碱(Cephalomannine,简称为 Ceph)产物的生成.最后,利用我们自己的四元或五元洗脱剂体系将传统工艺难以分离的紫杉醇和三尖杉宁碱成功的分离开来,制备得到纯度高达 99.6%(HPLC)的紫杉醇.

本论文研究紫杉醇的合成工艺路线,拓展了化学半合成紫杉醇的原料来源,降低了紫杉醇的生产成本,

收稿日期:2019-08-28;**修回日期:**2020-08-10.

基金项目:河南省科学院科技开放合作项目(200903011);河南省科学院杰青人才培养项目(200403009).

作者简介(通信作者):赵俊宏(1978—),男,河南滑县人,河南省科学院副研究员,研究方向为天然药物合成、结构修饰及其应用开发,E-mail:zhaopassion@126.com.

缓解了紫杉醇的原料来源供应紧张的趋势.同时,本研究的合成工艺路线,可以大幅度地提高红豆杉资源的利用效率,更有利于保护和合理开发珍稀植物资源.同时,希望开发其他天然植物抗癌新药,比如喜树碱类^[8]、多酚类^[24]、黄酮类^[25]等.

1 实验部分

1.1 原料来源与组成

采用中国南方红豆杉生产制备紫杉醇后的废弃物料,含有 7-木糖紫杉烷类化合物高达 65%左右.取样进行高效液相色谱检测,利用标准工作曲线计算出其中 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇、7-木糖-10-去乙酰基三尖杉宁碱和 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 C 的含量分别为 45.5%、14.5%和 7.3%,而其他未知物含量为 15%左右,如图 1 所示.

1.2 仪器和试剂

电子分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司);MilliQ 超纯水机;高效液相色谱仪为 Agilent 1290 Infinity LC,DAD 二极管阵列管检测器(美国安捷伦);KQ3200DE 型数控超声波清洗器(昆山舒美);DHJF Series 低温恒温搅拌反应浴(郑州长城科工贸有限公司);旋转蒸发仪 RE-52AA (上海亚荣生化仪器厂);SHZ-D (Ⅲ)型循环水式多用真空泵(巩义市英峪予华仪器厂);DZF-300 型真空干燥箱(郑州长城科工贸有限公司);核磁共振仪(Agilent, 400 M);Agilent1290/6545B LC-MS ESI 离子源质谱仪(美国安捷伦).

7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物(7-xylosyl-10-deacetyltaxanes,福建三明紫杉园有限公司);7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇、7-木糖-10-去乙酰基三尖杉宁碱和 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 C、三尖杉宁碱(Cephalomannine,简称为 Ceph)标准品、紫杉醇(Taxol)标准品、(北京万佳首化生物科技有限公司国家标准物质中心);甲醇(Merck 公司,色谱纯);醋酸酐、甲醇、丙酮、三氯甲烷、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯(EtOEA)、石油醚 60~90℃(PE)、四氢呋喃、浓硫酸、冰醋酸、三乙胺(天津市科密欧化学试剂有限公司,分析纯);硅胶 200~300 目(青岛海洋硅胶化工有限公司);NaCl,NaIO₄,Na₂CO₃,Na₂SO₄(无水),H₂O₂(国药基团化学试剂有限公司,化学纯);苯肼、4-二甲氨基吡啶(DMAP)(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,分析纯).

1.3 液相色谱条件

Agilent 色谱柱(型号 TC-C₁₈250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相甲醇-0.01%甲酸溶液(体积比 48:52),流速 1.0 mL·min⁻¹,紫外检测波长 227 nm^[26-31];进样量为 5 μL;柱温为 35℃^[32].

在该色谱条件下,紫杉醇、三尖杉宁碱均被洗脱且基线分离(见图 2).根据紫杉醇标准品、三尖杉宁碱标准品的 HPLC 图谱和色谱保留值规律、光谱特征吸收曲线等综合定性,确定 2.1.1.3 中样品(纯化后的高纯紫杉醇)的 HPLC 图谱中保留时间 $t = 16.727$ min吸收峰为紫杉醇,而 $t = 14.531$ min 吸收峰为三尖杉宁碱.

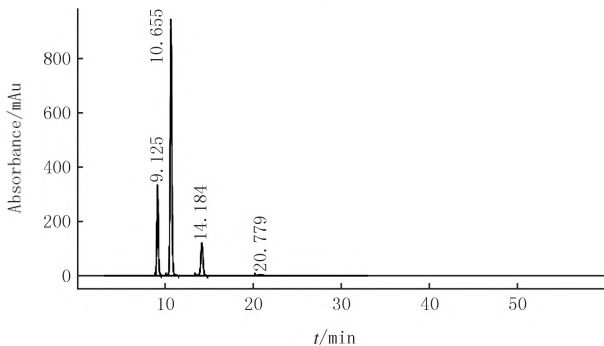


图1 7-木糖紫杉烷类化合物HPLC图谱

Fig.1 HPLC chromatogram of 7-xylosyl taxanes

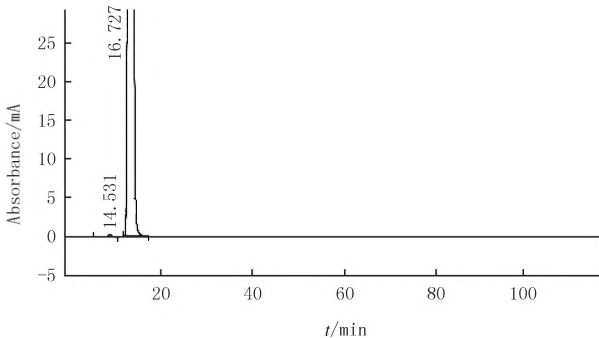


图2 制备的高纯度紫杉醇HPLC图谱

Fig.2 HPLC chromatogram of high purity prepared taxol

1.4 紫杉醇溶液标准工作曲线的制备、液相精密密度试验和方法重复性试验

用移液管分别精密吸取质量浓度为 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的紫杉醇标准母液 0.6 mL, 1.0 mL, 1.4 mL, 1.8 mL, 2.2 mL 定容于 10 mL 容量瓶中, 然后用色谱级甲醇分别稀释成质量浓度为 30, 50, 70, 90, 110 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 紫杉醇溶液, 分别取之 5 μL 注入液相色谱仪, 将峰面积 Y 与质量浓度 X 绘制标准工作曲线, 得其回归方程:

$$\frac{Y}{\text{mAu} \cdot \text{min}} = 1.0405 + 0.2067 \frac{X}{\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}}, r = 0.999, \text{在质量浓度为 } 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \sim 120 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \text{ 范围内}$$

呈现良好的线性关系。

在上述色谱条件下, $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 紫杉醇标准溶液重复进样 6 次, 计算 RSD 为 1.04%, 表明液相色谱系统稳定; 配制质量浓度为 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 紫杉醇标准溶液 6 份, 分别进样测试, 计算 RSD 分别为 1.05%, 表明液相色谱系统下对紫杉醇的测试方法重复性好。

1.5 实验方案

首先, 使用甲醇和三氯甲烷(4:1)的混合溶液将含量高达 65% 的 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物溶解, 在高碘酸钠作用下脱去 7-木糖基团以制备 10-去乙酰基紫杉醇、10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)和 10-去乙酰基紫杉醇 C 的混合物, 然后将此紫杉烷类混合物柱分, 分别得到 10-去乙酰基紫杉醇和 10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)的混合物, 以及 10-去乙酰基紫杉醇 C。

其次, 在醋酸酐作用下以 10-去乙酰基紫杉醇和 10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)混合物为原料制备 C(2'), C(7), C(10)乙酰化的紫杉醇和紫杉醇 B(三尖杉宁碱)。

最后, 在碱性条件下, 用过氧化氢将 C(2'), C(7), C(10)乙酰化的紫杉醇、紫杉醇 B(三尖杉宁碱)去乙酰化制备紫杉醇和紫杉醇 B(三尖杉宁碱)。紫杉醇和紫杉醇 B(三尖杉宁碱)采用专利^[31]中所述方法进行柱分, 有效分离紫杉醇与紫杉醇 B(三尖杉宁碱)的问题, 最终得到高纯度的紫杉醇, 含量高达 99.6%。

2 方法与结果

2.1 紫杉醇的制备合成

2.1.1 制备紫杉醇的合成路线, 如图 3 所示。

2.1.1.1 由 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物制备 10-去乙酰基紫杉醇、10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)和 10-去乙酰基紫杉醇 C

取 1.00 g 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物[其中 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 45.5%, 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)14.5%, 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 C 7.5%]溶于 50.0 mL 甲醇和三氯甲烷(4:1)的混合溶液中, 加入 0.60 g 高碘酸钠和 4.0 mL 硫酸(0.5 mol/L), 反应在室温(25~30 °C)下进行, 反应 3 h 结束, 加入 100.0 mL 水, 用三氯甲烷萃取 3 次, 每次 50.0 mL, 旋干有机相得到黄色固体, 然后用 30.0 mL 甲醇溶解上述产物, 加入 0.4 mL 苯肼和 10.0 mL 质量浓度为 50% 醋酸, 在 50~60 °C 的水浴中反应 2 h 结束, 加入 20.0 mL 水稀释, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 值到中性, 用三氯甲烷或二氯甲烷 20.0 mL×3 萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干有机相, 硅胶层析柱分离, 得 7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇 C 粗品 0.09 g, 10-去乙酰基紫杉醇和 10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)的混合粗品 0.84 g。

2.1.1.2 由 10-去乙酰基紫杉醇和 10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)制备 C(2'), C(7), C(10)乙酰化的紫杉醇、紫杉醇 B(三尖杉宁碱)

将 0.84 g 10-去乙酰基紫杉醇和 10-去乙酰基紫杉醇 B(三尖杉宁碱)的混合粗品溶于 10.0 mL 四氢呋喃, 加入 0.06 g DMAP(4-二甲氨基吡啶)和 5.0 mL 醋酸酐, 室温下(25~30 °C)反应 3 h, 反应结束, 加入饱和食盐水, 三氯甲烷萃取, 干燥, 所得产物为 C(2'), C(7), C(10)乙酰化的紫杉醇、紫杉醇 B(三尖杉宁碱)混合物。

2.1.1.3 由 C(2'), C(7), C(10)乙酰化的紫杉醇、紫杉醇 B(三尖杉宁碱)制备紫杉醇和紫杉醇 B(三尖杉宁碱)

将 2.1.1.2 所得产物溶于 5.0 mL 四氢呋喃中, 加入 0.50 g 碳酸钠搅拌 15 min, 缓慢滴加 5.0 mL 双氧水(H_2O_2 , 质量百分含量 30%), 反应温度 12 °C, 反应时间 30 h, 反应结束后进行萃取、干燥, 采用硅胶柱层析分离紫杉醇 B(三尖杉宁碱)和紫杉醇, 并采用重结晶法提纯紫杉醇^[30]。

具体方法如下:以制得的紫杉醇含量为 50% 的 0.57 g 样品为原料,硅胶与原料质量比为 100 : 2.原料用少量二氯甲烷溶解后备用.五元体系流动相为正己烷体积 : 二氯甲烷体积 : 丙酮体积 : 三乙胺体积 : 乙酸乙酯体积 = 12 : 6 : 2 : 2 : 3, 200 目~300 目硅胶作为固定相.采用湿法上柱,上样后,用二氯甲烷溶剂冲 1 个柱体积后,再用配好的流动相进行分离.流动相冲 1.7 个柱体积后,开始有紫杉醇 C 流出,紧接着为紫杉醇 B(三尖杉宁碱)流出,经 0.5 个柱体积后,为单一紫杉醇流出,再经 2 个柱体积后紫杉醇可被完全分离出来,一次洗脱后纯度 90% 以上的紫杉醇占 75%,合并纯度 30%~90% 的紫杉醇流出液并进行二次洗脱(分离过程用 HPLC 进行监测).纯度 90% 以上的紫杉醇流出液,在 45 °C 下进行真空浓缩,浓缩物在室温下(25 °C)用丙酮体积 : 正己烷体积 = 1 : 6 进行重结晶,搅拌 10 min 后有大量白色沉淀析出,搅拌 20 min 后,紫杉醇可完全析出.进行抽滤和真空干燥后,得到纯度达为 99.6% 的紫杉醇 0.25 g,其收率为 87.4%.此方法分离紫杉醇与紫杉醇 B(三尖杉宁碱),制备量大,而其成本低廉,远优于文献中所述^[31].

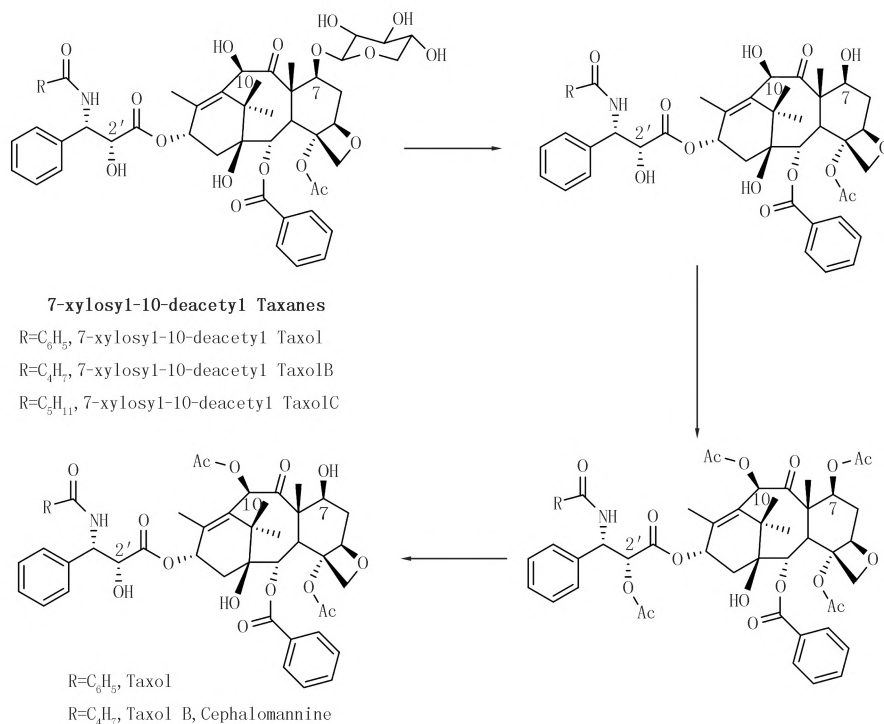


图3 紫杉醇合成路线图

Fig.3 Route of taxol synthesis

本研究由 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物化学半合成紫杉醇的相关关键技术已申请获得中国专利的授权和保护^[32].

2.2 紫杉醇的核磁共振氢谱(¹H-NRM)

紫杉醇的分子式为 $C_{47}H_{51}NO_{14}$,其¹H-NMR 图谱见图 4 所示.¹H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.15$ (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.85~1.92 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.26~2.37 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.51~2.59 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.38~4.43 (m, 1H), 4.80 (d-d, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.21~6.27 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34~7.42 (m, 5H), 7.44~7.53 (m, 5H), 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H).

2.3 紫杉醇的核磁共振碳谱(¹³C-NMR)

紫杉醇的分子式为 $C_{47}H_{51}NO_{14}$,其¹³C-NMR 图谱见图 5 所示.¹³C-NMR(100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.54$, 14.74, 20.80, 21.78, 22.53, 26.75, 35.60, 35.65, 43.11, 45.62, 55.08, 58.46, 72.02, 72.21, 73.12, 74.90, 75.53, 78.81, 81.08, 84.34, 114.27, 126.98, 127.02, 128.25, 128.62, 128.65, 129.15, 130.13, 131.92, 131.99, 133.10,

133.57,133.94,137.94,141.84,166.83,167.28,170.35,171.20,172.69.

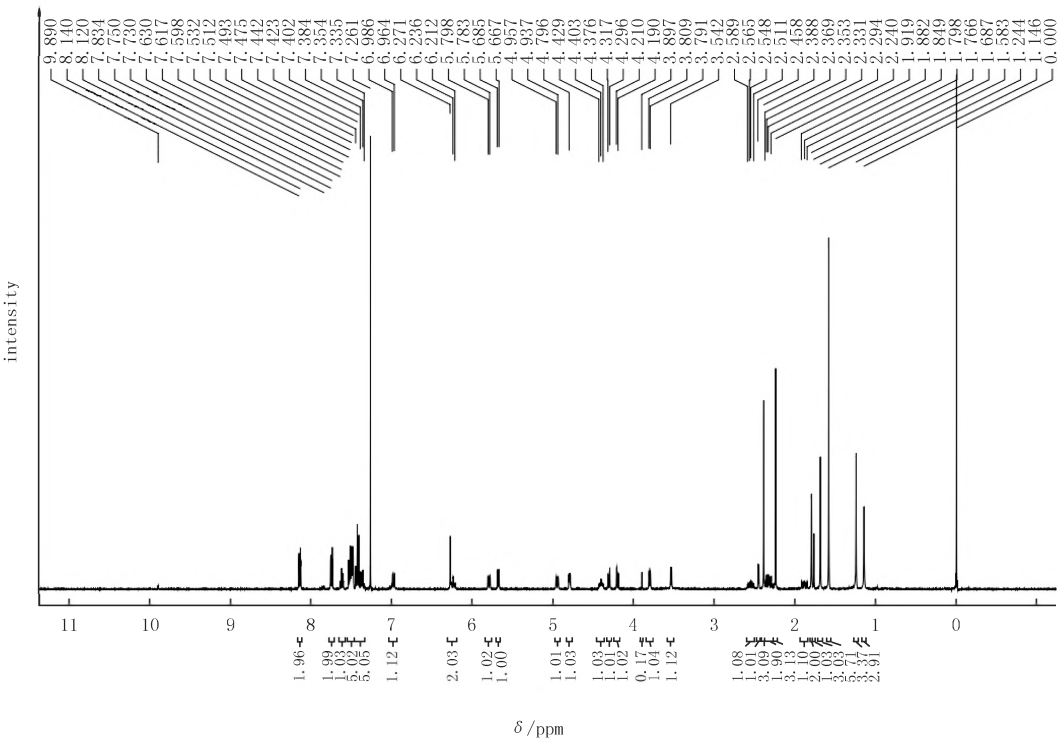


图4 合成制备紫杉醇的 ^1H -NMR图谱
Fig.4 ^1H -NMR of synthesized taxol

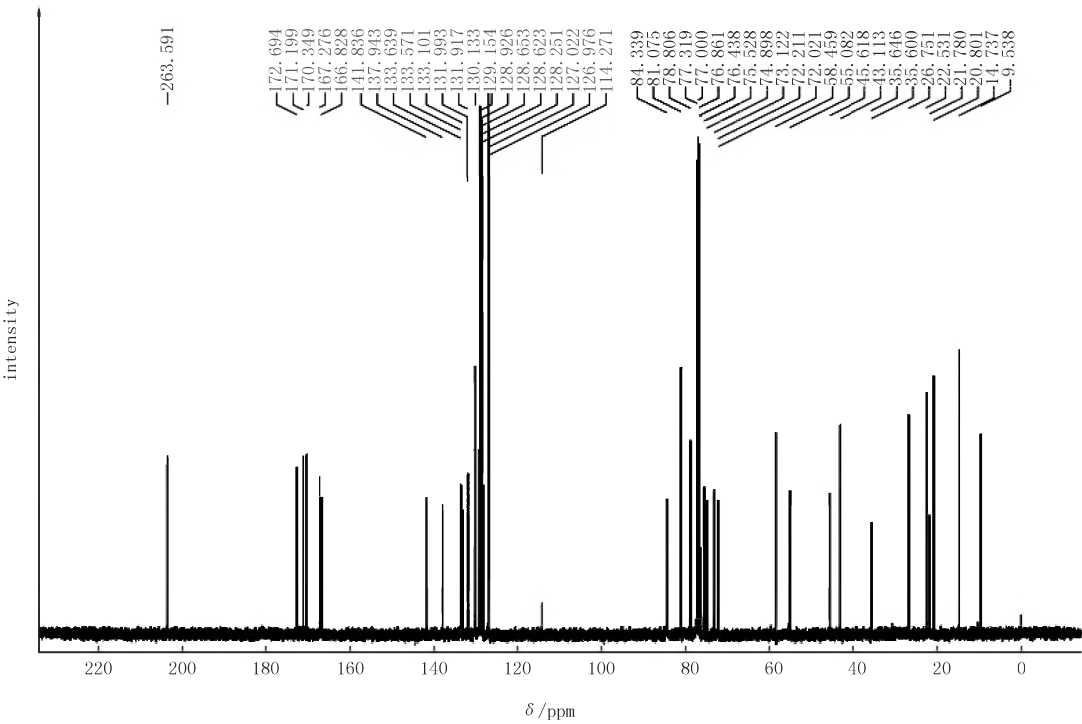


图5 合成制备紫杉醇的 ^{13}C -NMR图谱
Fig.5 ^{13}C -NMR of synthesized taxol

2.4 紫杉醇的质谱分析

以电子轰击或其他方式使紫杉醇产品离子化,形成质荷比(m/e)的离子,然后利用电磁学原理使离子

按不同的质荷比分离并测量其强度,从而确定紫杉醇产品的分子量和结构.使用 Agilent1290/6545B LC-MS ESI 离子源质谱仪(美国,Aglient)对紫杉醇产品进行质谱分析,得到了紫杉醇产品的特征分子离子峰 m/z 为 854.337 6 $[M+H]^+$ -(ESI-MS)和 876.318 8 $[M+Na]^+$ -(ESI-MS)(实验结果如图 6 所示),进而得出紫杉醇的分子量分别为 853.331 0 和文献[16,36]相一致.

3 结 论

本研究以 7-木糖-10-去乙酰基紫杉烷类化合物为原料,通过三步反应化学半合成制备得到紫杉醇.此合成工艺拓展了化学半合成紫杉醇的原料来源,降低了紫杉醇的产成本,有望缓解紫杉醇原料药供应不充分的紧张局面.

本研究合成制备紫杉醇的工艺路线,原料丰富,价格低廉,反应条件温和,产品收率为 65%,有望实现工业化生产,满足市场对紫杉醇和紫杉醇原料药供应不足的需求.

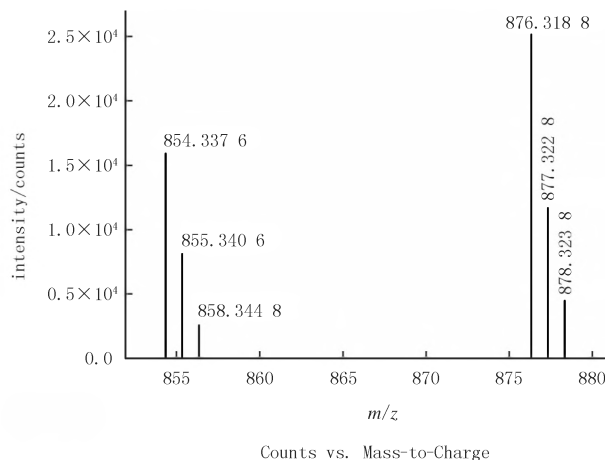


图6 合成制备紫杉醇的的质谱图
Fig.6 HRMS of synthesized taxol

参 考 文 献

- [1] WANI M C, TAYLOR H L, WALL M C, et al. Plant antitumor agents. VI. the isolation and structure of taxol, a novalantileukemic and antitumor agent from *taxusbrevifolia*[J]. J Am Chem Soc, 1971, 93: 2325-2327.
- [2] STRELKOVA M A, KIRILLOVA N V. Anti-tumour activity of extracts from biomass of *Taxusbaccata* L. cell culture[J]. Rastitel'nye Resursy, 2002, 38(03): 70-77.
- [3] 肖培根. 新编中药志(第三卷)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 731-732.
- [4] XIAO P G. New Records of Traditional Chinese Medicine[M]. Beijing: Chemical industry press, 2002: 731-732.
- [5] CROWN J, OLEARY M, OOI W S. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience[J]. Oncologist, 2004, 9(2): 24-32.
- [6] SUN Y S, MA C J, HUA Y Y, et al. Multifunctional nanoparticles of paclitaxel and cyclodextrin-polypeptide conjugates with in vitro anticancer activity[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2020, 25(9): 1071-1080.
- [7] 金红跃. 基于酶响应型脂质体共递送辛伐他汀及紫杉醇克服肿瘤 EMT 相关耐药的研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2019.
- [8] JIN H Y. Tumor-associated enzyme-triggered liposomal codelivery of simvastatin and paclitaxel for overcoming emt-associated drug resistance[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2019.
- [9] STROBEL G, YANG X, SEARS J, et al. Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an endophytic fungus of *Taxus wallachiana*[J]. Microbiology, 1996, 142(2): 435-440.
- [10] 刘彦明, 王志文, 尹富玲. 喜树碱合成的新进展[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 1997(4): 88-89.
- [11] LIU Y M, WANG Z W, YIN F L. The Progress of Synthetic Method of Camptothecin[J]. Journal of XinYang Normal University(Natural science Edition), 1997(4): 88-89.
- [12] 赵凯, 周东坡. 抗癌药物紫杉醇的提取与分离技术[J]. 生物技术通讯, 2004, 15(3): 309-312.
- [13] ZHAO K, ZHOU D P. Extraction and separation purification technology of anticancer drug taxol[J]. Letters in Biotechnology, 2004, 15(3): 309-312.
- [14] KINGSTON D G, JAGTAP P G, YUAN H, et al. The chemistry of taxol and related taxoids[J]. Fortschr Chem Org Naturst, 2002, 84: 223-225.
- [15] 金洪顺, 楼惠琴, 蒋世春. 从红豆杉中提取紫杉醇的工艺研究[J]. 广州化工, 2014(10): 88-91.
- [16] JIN H S, LOU H Q, JIANG S C, et al. Study of Technology of Isolated Paclitaxel *Taxus Chinesis*[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2014(10): 88-91.
- [17] 赵俊宏, 李文锋, 樊燕鸽等. RP-HPLC 法测定新乡种植红豆杉树皮中的紫杉醇[J]. 河南科学, 2011, 29(3): 288-290.
- [18] ZHAO J H, LI W P, FAN Y G, et al. Determination of Taxol in Chinese Yew Planted in XinXiang by RP-HPLC[J]. Henan Science, 2011, 29(10): 288-290.

- [13] 赵晶.东北红豆杉细胞培养高效提取紫杉醇技术体系研究[D].长春:吉林大学,2014.
ZHAO J.Research on Technology System of Efficient Extraction of Taxol by Cell Suspension Culture of Taxus Cuspidate[D].Changchun:Jilin University,2014.
- [14] 赵毅,张大永,吴晓明,等.紫杉醇半合成的工艺改进[J].精细化工,2013,30(5):555-560.
ZHAO Y,ZHANG D Y,WU X M,et al.Technological Improvement of the Semisynthesis of Taxol[J].Fine Chemicals,2013,30(5):555-560.
- [15] 王永毅,冯锋,田连忠,等.半合成紫杉醇工艺杂质研究[J].中国现代应用药学,2014(12):154-158.
WANG Y Y,FENG F,TIAN L Z,et al.Study on the Process-related Impurities of Semi-synthetic Paclitaxel[J].Chin J Mod Appl Pharm,2014(12):154-158.
- [16] 姜梦笛.紫杉醇的半合成及质量标准研究[D].长春:吉林大学,2015.
JIANG M D.Semi-Synthesis and quality standards research of Taxol[D].Changchun:Jilin University,2015.
- [17] 张衡,甘慧,吴卓娜,等.7-木糖紫杉烷类化合物生物转化[J].中国新药杂志,2013,(9):1029-1033.
ZHANG H,GAN H,WU Z N,et al.Biotransformation of 7-xylose taxanes[J].Chinese Journal of New Drugs,2013,(9):1029-1033.
- [18] 姜守刚.7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇抗肿瘤活性与作用机制[D].哈尔滨:东北林业大学,2008.
JIANG S G.Study on 7-xylosyl-10-deacetylpaclitaxel antitumor activity and mechanism[D].Haerbin:Northeast Forestry University,2008.
- [19] MILLER ML,OJIMA I.Chemistry and chemical biology of taxane anticancer agents[J].Chem Rec,2001,1(3):195-211.
- [20] OJIMA I,GENEY R,UNGUREANU IM,et al.Medicinal chemistry and chemical biology of new generation taxane antitumor agents[J].IUBMB Life,2002,53(4/5):269-274.
- [21] PATEL R N.Tour de paclitaxel:biocatalysis for semisynthesis[J].Annu Rev Microbiol,1998,52:361-395.
- [22] AJIKUMAR P K,XIAO W H,TYO K E,et al.Isoprenoid pathway optimization for Taxol precursor overproduction in Escherichia coli[J].Science,2010,330(6000):70-74.
- [23] 张衡.7-木糖-10-去乙酰紫杉醇的生物转化研究[D].南宁:广西医科大学,2013.
ZHANG H.Study on biotransformation of 7-xylosyl-10-deacetyl taxol[D].Nanning:GUANG-XI MEDICAL UNIVERSITY,2013.
- [24] 翟广玉,马海英,段艳丹,等.槲皮素金属配合物及其生物活性[J].信阳师范学院学报(自然科学版),2010,23(2):310-315.
ZHAI G Y,MA H Y,DUAN Y D,et al.Quercetin Metal Complexes and Their Biological Activity[J].Journal of XinYang Normal University(Natural science Edition),2010,23(2):310-315.
- [25] 陈磊,李开鸣,马会景,等.EGCG 对肿瘤干细胞抑制效应研究进展[J].信阳师范学院学报(自然科学版),2018,31(1):145-151.
CHEN L,LI K M,MA H J,et al.Progress in EGCG Functioned on Cancer Stem Cells[J].Journal of XinYang Normal University(Natural science Edition),2018,31(1):145-151.
- [26] FETT-NETO A G,MELANSON S J,SAJATA K,et al.Improved growth and taxol yield in developing calli of taxus cuspidate by medium composition modification[J].Bio Technology,1993,11(6):731-734.
- [27] 伶晓杰,方唯硕,周金云,等.东北红豆杉枝叶化学成分的研究[J].药学报,1994,29(1):55-60.
TONG X J,FAN F W S,ZHOU J Y,et al.Studies on the chemical constituents of leaves and twigs of taxus cuspidata[J].Acta Pharmaceutica Sinica,1994,29(1):55-60.
- [28] 李建华.三尖杉宁碱的微生物转化与 10-去乙酰紫杉醇的酶法合成[D].北京:中国药学院·中国协和医科大学,2007.
LI J H.Microbial transformation of cephalomannine and the enzymatic synthesis of 10-de-acetyl taxol[D].Beijing:CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES·PEKING UNION MEDICAL COLLEGE,2007.
- [29] 陈允裔.多西他赛的合成及精制工艺[D].广州:华东理工大学,2013.
CHEN Y Y.Synthesis and purification of Docetaxel[D].Guangzhou:EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY,2013.
- [30] 王爱华.多西他赛原料药的开发研究[D].南京:南京理工大学,2012.
WANG A H.The Synthesis research of docetaxel[D].Nanjing:Nanjing University of Science and Technology,2012.
- [31] 赵俊宏,薛宝玉,李岩,等.红豆杉细胞培养生产紫杉醇粗品制备紫杉醇原料药的研究[J].河南师范大学学报(自然科学版),2017,45(6):85-90.
ZHAO J H,XUE B Y,LI Y,et al.Preparation of Taxol Active Pharmaceutical Ingredients by Purification of Taxol from Taxus chinensis Cell Culture[J].Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition),2017,45(6):85-90.
- [32] 吕红伟.依西美坦联合多烯紫杉醇对子宫内腺癌裸鼠移植瘤抑制作用的实验研究[D].沈阳:中国医科大学,2010.
LYU H W.Effect of combined application of Exemestane and Docetaxel on the growth of human endometrial carcinoma xenografted tumors in nude mice[D].Shenyang:China Medical University,2010.

ment is dominated by the government, and it is carried out from the top down.While the school physical education governance includes multiple types of subjects and the characteristics of a “dual-track”system, and regulates school physical education work based on contracts and legal systems. The turning point of school physical education governance research appeared in 2013, and the overall trend was rising. Physical health, governance system, physical education, physical education governance, management model, reform, and curriculum setting are the current research hotspots of physical education governance in schools. Teachers’ participation in school physical governance, school physical training and venue governance, campus football governance system, and health in China The promotion of school physical education policy is the four themes of school physical education governance research.Suggestions:promote the professional development process of sports teachers; improve school sports regulations and contracts; revitalize the multi-agent governance of campus football; strengthen theoretical research on school sports governance.

Keywords:school physical education governance;hotspot;evolution;co-word analysis

[责任编辑 杨浦 王凤产]

(上接第 98 页)

[33]薛宝玉,李文锋,樊燕鸽,等.一种工业化分离纯化紫杉醇的方法:中国,201110121650.8[P].2011-10-19.
XUE B Y,LI W F,FAN Y G,et al.An industrialized method for separating and purifying pacli-taxel;China,201110121650.8[P].2011-10-19.

[34]黄艳,刘晓宁,方芳,等.析紫杉醇与三尖杉宁碱的简易方法[J].物加工过程;2015(2):81-85.
HUANG Y,LIU X N,FANG F,et al.Simplified analysis and purification of paclitaxel and ce-phalomannine[J].Chinese Journal of Biopro-cess Engineering;2015(2):81-85

[35]薛宝玉,李文锋,樊燕鸽,等.一种利用 7-木糖 10-去乙酰基紫杉烷制备紫杉醇的方法:中国,201110425004.0[P].2012-06-27.
XUE B Y,LI W F,FAN Y G,et al.A method for preparing paclitaxel from 7-xylosyl 10-deac-etyltaxane;China,201110425004.0[P].2012-06-27.

[36]侯小龙.NO 联合 Sa,Ja,H2O2 通过植物次生代谢通路影响紫杉醇的合成[D].南昌:西华师范大学,2016.
HOU X L.The effect of NO combine Sa,Ja,H2O2 on Taxol synthesis by plant secondary metabolic pathways[D].Nanchang;China West Normal University,2016.

New technology of synthesis of taxol from 7-xylosyltaxanes

Zhao Junhong,Fan yange,Wang Hongxing,Li Wenfeng,Li Zheng,
Kong Hongjun,Chen Shipeng,Chen Jin,Xue Baoyu

(Institute of Chemistry Henan Academy of Sciences,Zhengzhou 450002,China)

Abstract: Taxol mixtures were prepared from 7-xylosyl-10-deacetyl taxol by three-steps reaction:redox,acetylation,and deacetylation.The mixture be purified by Silica Column and recrystalliation to obtained high purity taxol.The taxol were charac-terized by HPLC,¹H-NMR,¹³C-NMR and HRMS.This syntheses process has expanded the source of biomass for the chemical semi-syn-thesis of Taxol,reduced the production costs,and increase the biomass resource of Taxane.

Keywords:7-xylosyl taxanes;taxol;synthesize

[责任编辑 王凤产 杨浦]