



如Scheme 10 所示以Optical active 之R-4-hydroxy-2-Cyclopentenone (72)[®] (R=H) 為出發原料與PG C₁₃~C₂₀之構成部分, (+)-1-iodo-1-octen-3-ol 之benzyloxy methyl ether衍生物(73)在Lithium Copper 試藥存在下,使產生反應,即生成Kinetic enolate再用formaldehyde trap 即可合成Hydroxymethyl Cyclopentanone (74),再將(74)之mesylate(75)用Triethylamine處理即可得到methylene Ketone (76),再將(76)與Vinyl Copper Lithium (77) 進行Conjugated addition 就可得到具有PG 必備骨架之化合物(78),再將(78)之Primary alcohol

保護基除去,繼而用Jones' oxidation 即形成Carboxylic acid (80),再利用Triisobutylboron hydride 做Stereoselective Reduction 使形成9-Cis-ol 最後用Liq NH₃ Reduction 即得到PGF_{2α} (14) 及其鏡像體15-epimer (82) 之mixture,此兩混合物經methyl esterification 後就可簡易地分離。

III 結 論

本文僅將Optical active prostaglandin 合成之新趨向做一簡要性之敘述。希望能給對prostaglandin 合成有興趣之同學一個概念,也希望供給從事有關研究者一點參考。

文 獻

- (1) M.W. Goldblatt; Chem. Ind. 1933. 52. 1056.
- (2) U.S. Von Euler, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol, 1934 75,78.
- (3) S. Bergstrom and J. Sjoval. Acta. Chem. Scand. 11, 1086 (1957).
- (4) S. Bergstrom and J. Sjoval. Acta. Chem. Scand. 14, 1701 (1960).
- (5) E.J. Corey and H.E. Ensley, J. Am. Chem. Soc 97, 6909 (1975).
- (6) E.J. Corey, H.E. Ensley and J.W. Suggs, J. Org. Chem. 41, 380 (1976).
- (7) H.E. Ensley and R.V.C. Carr. Tetrahedron Letters 1977, 513
- (8) E.J. Corey, S.M. Albonico, U. Koelliker, T.K. Schaaf and R.K. Verma, J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 (1971).
- (9) B.M. Frost and Y. Tamaru. J. Am. Chem. Soc 97, 3528 (1979).
- (10) J.J. Partridge, N.K. Chadha and M.R. Uskokovic. J. Am. Chem. Soc 95, 7171 (1973).
- (11) S. Takano, K. Tanigawa and K. Ogasawaka, Chem. Comm. 1976, 189.
- (12) I. Tomoskozi, I. Gruber, G. Kovacs, I. Szekly and Simonidosz. Tetrahedron Letters. 1976, 4639.
- (13) K.G. Paul, E. Johnson and D. Farara. J. Am. Chem. Soc 98, 1285 (1976).
- (14) G. Stork and S. Raucher, J. Am. Chem. Soc 98, 1583 (1976).
- (15) K. Ogura M. Yamashita and G. Tsuchihashi, Tetrahedron Letters. 1976, 759.

談血腦障壁

Blood-Brain Barrier (BBB)

作者：林進丁

台灣師範大學生物系

台灣大學生理研究所

中國醫藥學院生理學科教授

腦是控制人體一切活動的樞紐。而整個腦及脊髓浸潤於其周圍的腦脊液裡,腦細胞對腦脊液中離子組成份變動很敏感,即使其成份發生少許的差異也會產生極大的影響結果。因此腦脊髓需要有其特殊恒定的(Homeostatic)細胞環境,即所謂腦內環境(Neural Environment)。遠在一百多年前,法國大生理學家班納德氏(Claude Bernard)就認為身體內環境的恒定性是維持獨立自主生命的先決狀況。

身體各部份細胞外液(Extracellular Fluid)包括血液組成的恒定是靠體內多種恒定機構(Mechanism)來維持,而維持腦內環境恒定就靠血管與腦間的一道防禦構造——血腦障壁(BBB)來維護。換句話說腦內環境的恒定是血腦障壁的主要功能。同時血腦障壁好似“鐵幕”(Iron Curtain),它可防止外來的毒物或毒素浸入腦組織。一般藥物在到達作用部位之前,必須通過各種細胞膜,諸如胃腸上皮、腎小管上皮、及血腦障壁等細胞的包被,方能為人體所吸收而發揮其作用。全身性麻醉藥的選用是決定在其能否容易通過血腦障壁。

生理學家認為血腦障壁是由腦微血管內皮

細胞(Endothelial Cell)的基底膜(Basement Membrane)及其表面的星狀細胞終末足(End-Foot of Astrocytes)緊密地貼附在一起所形成的腦微血管壁。人體腦中除間腦的下視丘帶(Hypothalamic Region),如腦下垂體後葉(Neurohypophysis)、下視丘正中隆凸(Median Eminence)及延髓的最後區(Area Postrema)等外,腦實質(Brain Parenchyma)均有血腦障壁存在。這些特殊區域可用以說明何以其易受血液某些成份改變的影響,故為各種化學接受器(Chemoreceptor)、滲透接受器(Osmoreceptor)、荷爾蒙接受器(Hormonoreceptor)等接受器的所在地。

人體中大部份的非神經組織的微血管壁上具有大水道(Large Water-Filled Channels),它能使一些離子、微脂溶非電解質、及大到白蛋白的物質均自由進出血液與細胞內液。但在中樞神經及某些周邊神經系的微血管內皮細胞間緊密連繫著,其間隙的小水道僅為大水道的十分之一大小,約4 Å,這種特殊腦細胞血管壁的構造具有脂質障壁(Lipid Barrier)特性,因此血腦障壁較易讓脂溶性的物質進入中樞神經系統中,而許多分子直徑大於4

A的水溶性物質被排拒於中樞神經系統外。因此水、尿素、甘油等物質通過血腦障壁速率較通過一般組織的微血管壁為小。這種障壁限制理應對腦細胞的營養物質攝取、廢物排除產生影響，事實上並不然，因為腦細胞的代謝物仍可以自由通過腦微血內皮細胞障壁，因此可能在血腦障壁上存有特殊的攜帶器系統(Carrier System)以進行某些物質的活性運輸(Active Transport)如葡萄糖、胺基酸、乳酸鹽、酮體、嘌呤、核苷及胆素等運送。此外血腦障壁亦可利用活性運輸由腦組織中載運一些無機性離子、有機性酸、及單胺類傳遞物(Transmitter)的代謝物到血中。故一般而言，水、二氧化碳、氧及全身性麻醉劑等能迅速地透過血腦障壁，而葡萄糖、尿素、胆鹽、和兒茶胺(Catecholamine)則較慢，只微量通過。其他物質，如胺基酸、蛋白質、維他命C、及葉酸亦僅極有限地通過此障壁，此乃腦脊髓液中蛋白質含量較血漿少的原因。若麻醉劑能迅速通過此特殊的障壁構造，即可產生全身性麻醉效果。

在離子方面，鉀、氫、鈣、鎂、碳酸氫、及磷酸氫等離子進出血腦障壁時均受極大的限制。另外腦細胞釋放其神經傳遞物(Neurotransmitter)時需靠鈣離子，而抑制時需靠鎂離子。值得注意的是血腦障壁對腦脊髓液中的鈉離子及氯離子並不構成顯著的恒定調節作用，這是因為血腦障壁是近似一種半透膜性構造，允許同等量的水進出腦，以維持腦脊髓液的等張滲透狀態。同時為維持腦體積的恒定，所以當體液滲透壓低下時，鈉、氯、鉀等離子就隨著水從腦中消失而入體液中，以免引起腦

脹大。相反地當體液滲透壓過高時，鈉及氯離子隨水而入腦中，以及如胺基酸等滲透活性溶質的作用，均可緩和腦被皺縮的可能趨向。

許多研究結果證實腦組織可藉著擴散作用(Diffusion)，使易性擴散(Facilitated Diffusion)，及活性運輸等方法，促使物質內血液經血腦障壁進入腦中。根據(Davson)及(Oldendorf)研究認為腦血障壁屬於生理構造，它所以缺乏胞飲作用(Pinocytosis)可能是由於星狀細胞終末足具有誘導(Induction)作用。依照生理的擴散速率知其與物質分子的大小成反比，大分子或易與蛋白質結合的分子通過較緩慢，因此在大量使用時，尿素較盤尼西林(Penicillin) 氯四環素(Chlortetracycline)易進入腦中，換言之，正常人使用大量盤尼西林後其腦脊髓液中不易測得盤尼西林。但當腦被射線照射，細菌感染發炎，或長出腫瘤，如神經膠細胞瘤時，可引起神經膠細胞鞘破損，則血腦障壁的通透性會發生變化。因此患腦膜炎(Meningitis)的病人應用盤尼西林時，它可通達腦脊髓液中。同樣的，腦瘤腫時，可用標記的放射性碘的白蛋白測定腦瘤腫的所在地。

血腦障壁的擴散作用亦取決於物質脂溶性程度，脂溶性較高的物質比脂溶性低的物質易於通過血腦障壁。葡萄糖、胺基酸等物質主要是藉著“使易性擴散作用”進出血腦障壁。至於陽離子，如鉀、氫、鈣、鎂等則靠活性運輸，以維持其平衡狀態。某些物質進出血腦障壁速率很小，但與其類似的物質却能迅速通過。例如，(Dopamine)僅能做極有限的擴散，但其相關酸類(L-Dopa)却較易進入腦中。因此了解血腦障壁對不同藥物的通透性，俾便明智地選擇中樞神經系藥物是必要的。

簡介

β -Cyclodextrin

的用途

·林宗旦教授·

β -Cyclodextrin (以下簡稱 β -CD)新的製造方法有兩種，都是利用細菌酵素來分解澱粉所得到，其一法為澱粉被 *Bacillus Macerans Amylase* 作用得來，另一法為澱粉在 $pH=9.0$ 被嗜鹼性細菌 *Bacillus No38-2* 所分泌之酵素分解而得到。 β -CD為中空圓筒狀的構造(如圖1)許多化合物可被其吸入洞孔中形成包接化合物。Cyclodextrin 是由 D-Glucopyranose 以 α -1,4 Glucoside 結合而成的環狀化合物，通常它有三種異構物， α -CD由6個D-Glucose 組合而成， β -CD是由7個D-Glucose 所組成，而 γ -CD則由8個D-Glucose 所組合構成物，其中以 β -CD為最常應用於藥品，食品，染料……等方面，易溶於水中，其乾燥粉末有強力吸着作用， α -CD的孔道半徑為6 Å， β -CD為7~8 Å

， γ -CD為9~10 Å，慢性毒性試驗結果顯示其毒性很少，接近於無。

目前利用 β -CD來改善藥品的安定化及粉末化，農藥殺蟲劑的效用持久化，和食品，染色各方面的改進，用途很廣，世界性的專利報告很多，今簡述它在各方面的應用情況，以供大家注目和參考。

(甲)醫藥品的安定化

藥品容易被水解或熱分解時，添加 β -CD成包接化合物則可使藥品安定性增高，例如 Thiamine Dialkylsulfide 和 α -CD或 β -CD結合成包接化合物則對高溫、高濕氣在鹼性條件下安定性增大； β -CD亦可使 Procaine, Atropine, Aspirin, 酸類 Barbiturate 的水解抑制下來；除外在 Prostaglandin, Thiamphenicol 脂肪酯, Coenzyme A, Vitamin D₃, Eubidecaro