

· 学科发展 ·

我国独特的丰产的若干天然产物的研究*

邢其毅 李明谦

(北京大学化学系)

【摘要】 本文介绍了“我国独特的丰产的若干天然产物研究”的意义和取得的主要进展及成果。我们较系统地研究了 57 种药用植物及海洋生物,分离得到 330 余个化合物,其中萜类、黄酮、生物碱、小肽等新化合物 118 个。还发现了新的药用柴胡源种。经生理活性试验表明,大多数新化合物均有不同程度的生理活性。这些成果不仅对开发新的药源有重要作用,而且也丰富了有机化学的内容。对松脂化学研究,完成了由 α -蒎烯合成芳樟醇、由 α -蒎烯合成高旋光度龙脑(医用级)及樟脑、蒎烯一步水合实现高转化率得到异龙脑;合成香料近 30 种;松香和松节油经转化合成了 10 余种高分子单体、预聚物及聚合物;萜类化合物的选择性氧化、重排等方法也获得有意义的进展。几年中发表论文 100 余篇,在各种学术会议上做报告 20 余篇,获国家专利两项,培养研究生近 70 名。

前 言

人类从动植物资源中获取食品、染料、医药、农药及其它工业原料,已有悠久的历史。据估计世界上现存植物约 60 万种,但做过化学及药理研究的还不到 10%。我国是世界上拥有植物种类最多的国家之一(仅次于巴西),对药用植物的使用历史之悠久、经验之丰富居世界前列,但其化学和药理的研究却落后于一些发达国家。所以近几年来,日、美、法等国的有关学者对我国西南、西北地区的药用植物产生了极大的兴趣。我国不仅陆地上植物种类繁多,海洋药用生物的品种也极为丰富。近十多年来一些发达国家对海洋生物的研究有了蓬勃发展,从中发现了不少具有生理活性的结构特殊的化合物,如从海葵中得到的海葵毒素是目前已知最毒的非蛋白神经毒素。我国南海广泛存在的珊瑚、海绵等海洋生物种类繁多,对它们的研究是 70 年代后期才起步,但也获得一些具有独特生理活性的物质,有的化合物的碳骨架是陆地生物中极少见或尚未发现的。所以开展药用植物及海洋生物的研究不仅可以开辟药源,弘扬祖国传统医学,而且一些新化合物的发现及合成必然促进有机化学学科的发展,具有深远的意义。

松脂是我国南方各省区的马尾松、云南松、思茅松、湿地松等树种在夏秋之季流出的一种树脂(即松脂),其中含松节油(主要是蒎烯)约 15%,松香(主要是松香酸)约 80%。目前国内可年产松节油约 7—12 万吨,松香约 60—80 万吨,就其产量而言,居世界前列,是我国最重要的丰产天然产物之一。就其利用而言,国内使用不到一半,而一半以上均以粗产品或原料出口日本、澳大利亚等国。松节油、松香又是化工、轻工、医药、造纸、高分子材料等行业的重要原

* 本文材料是由参加研究的同志提供,邢其毅、李明谦整理。

料。国外由于研究工作起步早、研究力量强,现已开发出上述领域的系列精加工产品,而国内不仅产品品种少,精加工产品更少,且工艺技术落后,这与我国的资源和工业发展的需要很不相称。其原因就在于我们这方面的基础及应用基础研究薄弱。

国家自然科学基金委员会于1986年已把“我国独特的丰产的若干天然产物的研究”立为重大项目,其主要内容是研究我国西南、西北地区若干特有植物和南海生物中的化学成分及独特的珍贵药物中水溶性的成分和丰产资源——松脂,研究合成某些动植物中的重要化合物和肽类等。参加本项目的有北京大学,中山大学,兰州大学,复旦大学,云南大学,中科院的上海有机所、广州化学所、大连化物所,上海药工院,上海香料所等10个单位130余人。经几年的共同努力,取得了较好的成果,并奠定了几个重要课题的研究方向。

一、若干特有植物的化学成分及药理研究

1. 通过对云南保山、西双版纳、通海等地区的民族民间药用植物的调查,从中筛选出对肝炎、肝硬化腹水、血吸虫腹水、无名肿毒等有明显疗效的半边莲、树萝卜等属中9个从未研究过的品种,对其进行了化学成分研究,分离鉴定出65个化合物,其中14个为首次发现的新化合物。为了进行药理试验,还合成了山梗醇碱、去甲山梗醇碱等生物碱及类似物8个,其中3个是新化合物。药理试验正在进行中。这些研究成果对开发云南药用植物资源,继承和发扬民族民间传统医学起了积极的促进作用,1989年获云南省高校科研成果奖。

2. 对传统中药柴胡与槲寄生的研究。柴胡具有解表和里、疏肝及解郁等功效。此属植物在我国有30余种,载入中国药典者仅北柴胡和红柴胡两种,而此属植物的化学成分研究尚未见详细报道,这与我国中医中药的科学化、现代化不相适应。加之我国的北柴胡资源又日趋枯竭,急待开发新的柴胡源。国外研究较多的亦仅有日本的三岛柴胡一种。因此,开展该属植物的研究,在学术上和实际应用上均有重要意义。我们对法定柴胡(北、红柴胡)品种和西南地区的主要药用柴胡品种进行了化学成分研究,获得如下进展:(1)对法定品种北柴胡和红柴胡的成分进行了比较,以公认的主要活性成分——柴胡皂甙a和d的含量作为评价标准,发现红柴胡所含这两种成分明显低于北柴胡。对红柴胡是否可作为法定品种提出了不同看法;(2)建立了测定柴胡生药中柴胡皂甙a, c, d含量的高速液相色谱分析方法,较已有方法简便。利用这一方法对国内主要的13种药用柴胡进行了分析,并对其药用的优劣作出了评价,为实际应用提供了有价值的依据;(3)从云南地区发现两种新柴胡(韭叶柴胡和多枝柴胡),经化学成分分析,发现其柴胡皂甙含量比法定品种北柴胡高2—3倍,且柴胡皂甙种类也多,确认为值得推广应用的两个新种;(4)从西南地区的韭叶柴胡、多枝柴胡、空心柴胡、汶川柴胡等中,分离得到31个化合物,其中20个是新化合物,超过日本学者在这方面所报道的新化合物,丰富了柴胡属植物的化学内容。

槲寄生是一个有2000多年历史的传统中药,其化学成分国内外均未见详细报道,我们在系统的研究中,已分离鉴定出30个化合物,经结构测定,发现有7个新化合物。分子中具有3-羟基-3-甲基戊二酸的黄酮是天然产物中首次发现的一种新型结构的黄酮。还以高型草酚为起点,对其进行结构修饰合成了近20个化合物,并与相应黄酮衍生物进行了生理活性比较,发现其中一些化合物有明显的抗心律失常作用。双氢黄酮衍生物比相应的黄酮衍生物有较高

的活性和较低的毒性,为进一步开发双氢黄酮提供了依据。

3. 凤毛菊属植物一般均生长在雪线以上的山坡上,生长在我国境内的品种占世界的四分之三,其中一部分是名贵的中草药,民间常用来治疗风湿性关节炎、骨折、外伤出血、妇科疾病、镇静麻醉等病症,但对其化学研究很少。最近十多年来陆续报道了从该属植物中分离得到一些倍半萜内酯、倍半萜甙类、黄酮类、生物碱等类化合物,有较强的生理活性,有的还有明显的抗肿瘤作用。几年来我们对凤毛菊属中7个品种进行了较为系统的研究,分离得到倍半萜内酯及其甙类、倍半萜生物碱、黄酮及其甙、三萜类、多糖等近90个化合物,其中12个是新发现的化合物。经生理活性试验发现有的黄酮、生物碱、多糖等有明显抗腹水型肝癌活性、抗癌、抗氧化疲劳等作用。1971年美国学者从欧洲紫杉中分离得到一个具有细胞毒性和抗白血病活性的二萜化合物——紫杉醇,由于它在众多的抗肿瘤药物中表现出独特的作用方式而引人注目,最近已在法、美等国用于临床试验,是一个有前途的抗癌试剂。它的不足是水溶性差、来源有限和潜在的不稳定性,因而使用上受到限制。我们从1987年开始,已从两个种的红豆杉中分离出20个紫杉烷类二萜,其中15个为新化合物,并对其中11个化合物进行了生理活性试验,同时还对其中一些化合物进行了结构改造,获得可喜进展。这类二萜是目前世界著名合成化学家们的一项研究热点。

以上表明,系统研究我国西北地区凤毛菊属及红豆杉类植物的化学成分及相应的生理试验,不仅丰富了萜类、黄酮等的化学内容,而且对寻找具有生理活性的物质、充实我国医药宝库、利用药用植物资源均有重要意义。该项成果获省级科技三等奖。

4. 人参是久已闻名于世的传统中药,是亚洲很多民族公认的一种独特的珍贵药物,人们常用水煎法服用。由于水溶性化学成分的分离纯化较脂溶性或醇溶性要困难得多,因而研究报道较少。但近年来有文献简要报道了人参水溶性部分具有抗脂肪分解、抗肿瘤和治疗糖尿病等作用。所以人参水溶性化学成分的研究是十分必要的。研究水溶性的化学成分将不仅限于人参,而且是今后研究其它中草药的一个方向。我们已取得的成果如下:(1)首次从人参中分离得到具有强抑制神经活性的 γ -氨基丁酸,首次检测到人参中含有鸟氨酸和乙醇胺。定量分析了人参中游离氨基酸和总氨基酸的含量,以游离精氨酸含量最高,这一结论与某些文献报道不同。(2)找到一种比较简便的方法,将混合的人参水溶性小肽(分子量500—2000)分离为酸性肽、中性肽、碱性肽三部分。(3)运用离子对反相高效液相色谱法,从等外参水提取液的酸性肽部分中分离鉴定出氧化型谷胱甘肽,从中性肽部分中分离鉴定出其成分为谷胱甘酰胺;从五等参50%甲醇提取液的酸性肽部分中得到一个新的酸性肽——氧化型谷胱甘肽,这是首次从人参中发现的一个谷胱甘肽的异构体,经仪器分析法和人工合成证实了它的结构。对谷胱甘酰胺与谷胱甘肽,过去也未见文献报道。从结构上,它们的N-端谷氨酸是 γ -羧基与氨基形成 γ -肽键,不是正常的 α -肽键。在酸性肽部分和碱性肽部分中还有其它成分也是以谷氨酸为N-端基并以 γ -肽键形式存在或N-端被封闭形式存在。这种结构特点形成了它们抗酶解的特性。由于含量甚低,目前正在合成这两种肽,以便进一步验证结构与生理活性试验。(4)生理活性试验表明:低剂量的酸性肽可以显著地增加细胞内多糖的含量,中剂量可以使细胞内葡萄糖-6-磷酸酶和琥珀酸脱氢酶的含量增加;碱性肽组分可以显著地增加细胞内琥珀酸脱氢酶的含量,而对多糖含量没有影响。实验结果还表明人参肽是通过调节某些酶系统而影响细胞的代谢环节,但并不抑制细胞的生长。这些工作越来越引起国内外同行的重视,其

意义也更加明显。

5. 许多具有良好药效的天然产物化合物,在动植物体内的含量往往很低,使用上受到限制,人们不得求助于化学合成。从云南产的植物分离出来的竹红菌素,对老人斑病有特效,但在天然产物中含量极低,我们进行了它的合成研究,已完成了主体骨架茛醌的合成,并发现很有意义的双偶等反应,可使合成步聚减少,加快合成进程,丰富了有机化学内容。

我国杜仲具有良好降血压的效果,其主要活性成分是松脂酚糖甙,但含量甚低,且植物来源日渐减少,目前已限制出口,因此,急待解决这种成分的合成问题。此类化合物结构属于芝麻类木脂素化合物。国外的合成均采用一步关环法,产生出多种异构体,产量很低。我们设计了分步关环的方法,这样即可控制第二次关环的取向及立体化学问题。目前已完成第一次关环的工作,第二步工作现正在进行中。本课题具有较大的理论及经济上的价值。

我国独特的药用植物干层塔中含有一种治疗各种老年性疾病的化合物石杉碱甲,关于它的合成国内外均有简要报道,但产量极低,或者原料难得。为使这一药物得以应用,结合我国实际情况,我们设计了多条合成其关键中间体 5,6,7,8-四氢-2(1H),6-喹啉二酮的路线,并逐一进行试验,得到了 11 个新化合物,其中 2 个与所需中间体结构相近。获得可喜进展。

在开展上述研究中,总计发表论文 40 篇,培养博士生 13 名、硕士生 40 名。

二、松脂化学研究

松脂是我国的丰产资源,在过去几十年中,国内外有关学者对它的主要成分萜烯和松香酸的结构和基本反应均进行了大量研究。但随着科学技术的发展,新试剂、新型催化剂等的不断发现,新的实验技术的应用,加之认识不断深化,深感有很多问题值得更进一步地从基础与应用基础方面开展深入的研究。一些发达国家如日本、西德等至今仍每年都有大量的研究报告和专利报道。日本利用均相催化法,合成了高纯度光活性的薄荷脑,无论在生产或理论上均引起了世界同行的注意。从我们几年来的研究表明,新试剂、新催化体系的使用,大大丰富了萜类化学的内容,把一些常见的异构、水合、氧化、酯化、加成等反应提高到一个新水平,突出的是选择性的控制反应。我们的研究进展情况如下:

1. 以新型分子筛为主的固体酸催化单萜化合物的水合、酯化、异构化、烷氧基化等反应的研究,筛选出催化活性好、选择性高的催化体系、适当的溶剂体系及反应条件。完成了由 α -蒎烯(光活性的)一步水合得到高纯度光活性的医药级人工合成龙脑(产物与天然龙脑接近),并通过鉴定;实现了由 $(\pm)\alpha$ -蒎烯经水合、氧化合成高旋光性的樟脑(一般人工合成樟脑都是无旋光或低旋光度的),还实现了由蒎烯一步水合合成异龙脑,蒎烯转化率达 95%,远远超过用树脂酸法的转化率;还完成了由 α -蒎烯、蒎烯等萜烯化合物直接与一至四个碳原子的醇烷氧基化反应,得到高产率的萜(烯)基烷氧基醚。有的工作属首创,获得两项国家专利。这些成果对我国的龙脑、樟脑、松油醇工业生产的技术改造、减少三废、保证安全、提高产品质量将有重要作用,为用催化剂进行不对称合成,展示出美好的前景。这一成果在国际上处于领先地位。

2. 完成了以松节油中的 α -蒎烯为原料合成芳樟醇的中试,并通过相应的鉴定。目前正在筹备年产 500 吨芳樟醇的生产厂。这一成果不仅填补了国内生产芳樟醇的空白,而且为国家

节约大量外汇。芳樟醇是生产维生素 E 的重要原料,至今仍主要靠进口,为解决国内维生素 E 的生产原料问题及开发以 α -蒎烯为原料的系列香料品种,曾计划从美国引进由 α -蒎烯生产芳樟醇的技术,但因需 2000 万美元的费用而作罢。配合完成芳樟醇中试生产的同时,还对中间产物顺、反-蒎醇及其衍生物重排异构化反应进行了研究,摸索了蒎醇在化学转化过程中四碳环的不同空间阻碍、不同条件下的骨架重排、叔醇的脱水异构化等多种因素的影响、蒎醇饱和和碳原子官能化反应的条件等,发现了一些全新的化合物,获得三个有使用价值的香料品种,并为合成新型香料提供一可能的合成路线。

3. 开展了香气与化合物结构的关系的研究。由萜烯类化合物为原料合成香料,必须在分子中引进发香基团(如含氧基团、含硫基团),这些基团在分子中的位置、构型、构象等均影响香气的质量。如檀香 208 合成中间体还原时产生两个双键与含氧基位置不同的异构体,其香气各异。又如龙涎酮合成的最后环化时,也产生三个异构体,其中以 γ -异构体香气最佳。这样一些结果为我们设计、合成新型香料提供了有益的借鉴。为丰富这一认识,我们以蒎烯为原料设计合成了 14 个酮类化合物,其中 7 个为新化合物,经部分评香已肯定有两个可作日化香精。还以 α -蒎烯为原料设计合成了 10 个化合物,可望得到一些新的香料。几年来,先后合成了檀香 208、龙涎酮、玫瑰呖喃、异蒎基烷基醚、新铃兰酮、1-对蒎烯-8-硫醇等近 30 种香料,填补了国内一些空白,推动了香料工业的发展,创产值近千万元。同时还进行了大量在萜烯分子中引入含氧基团方法的研究。

4. 由单萜类化合物合成保幼激素类似物及倍半萜、倍半萜内酯和卡宾反应均获得可喜进展。以单萜化合物为起始原料合成了 7 个保幼激素类似物、卤代蒎酮酸、矢车菊中新的倍半萜、倍半萜甜味剂、二聚倍半萜内酯 Rudbeckiolide 的中间体等。这些化合物均不同程度地具有生理活性。

5. 由右旋或左旋 α -蒎烯合成新的手性试剂,共合成了 5 个蒎基 α -二醇手性配体并用作氢化铝锂的手性修饰剂,经还原反应考察,其结果尚不理想,现正在从理论上考虑作进一步的改进。在此过程中发现一新蒎基二醇以及合成蒎酮的一个新方法。

6. 络合催化氧化是利用过渡金属络合物与氧络合,使其与底物在温和条件下氧化,以达到定向氧化的目的。这是近年来国际上非常活跃的研究领域。单萜化合物比较活泼,用传统的氧化方法(如自由基氧化)、化学试剂氧化等均有副产物多或对环境严重污染等缺点。用络合催化氧化可大大提高氧化反应的选择性。目前国内尚未发现其它单位开展这方面的工作。我们的工作之一是萜烯环氧化。首先从模拟生物氧化酶的作用入手,以次氯酸钠为氧源,合成了四苯基卟啉锰、酞青锰和西佛碱锰等三类络合物,选用不同条件评价了这三类络合催化剂的催化活性及选择性。发现二价锰离子络合物的催化环氧化活性稍高于三价锰离子络合物,而已有文献报道都是用三价卟啉锰络合物。用这三类络合物对 α -蒎烯环氧化实验表明,卟啉锰的环氧化转化率与选择性最佳(分别达到 80% 和 50%)。其二是萜类羟基化合物催化氧化成羰基化合物。我们合成了多种过渡金属络合物,考察了它们对伯、仲醇的催化氧化活性及选择性,发现一类铜络合物催化体系以分子氧为氧源,在温和条件下可将伯、仲醇催化氧化为相应的羰基化合物,其转化率和选择性均较好。如以分子氧为氧源,在络合催化剂作用下,分别对香茅醇、羟基香茅醇、蒎烯二醇、异冰片等进行了氧化反应实验,效果较好。如用 8-羟基喹啉铜催化氧化异冰片得樟脑,其转化率达 62%,选择性达 98%。还发现一催化体系若用双氧水

作氧源氧化盖烯二醇得到盖烯醇酮,其转化率达 90%,选择性达 95%,它将为制备 1-香芹酮提供一条无污染的氧化合成路线。

7. 从 60 年代至今,把松节油和松香用于高分子材料领域,在国外每年均有大量的研究报告和专利,在国内则很少。我们以松香和松节油为起始原料,或者经转化,在分子中引入可聚合的碳碳双键、羧基、环氧基等基团,使之成为高分子单体,摸索了形成高分子单体及聚合的基本规律。这方面的进展是:(1) α -蒎烯在固体酸作用下快速转化得蒎烯(47%)、孛烯(25—35%)和双戊烯。此方法比目前工业上用偏钛酸催化转化快 8—10 倍,但蒎烯得率降低(由 65%降至 47%)。我们搞清了反应条件与控制产物分布的规律。(2)掌握了由蒎烯合成(甲基)丙烯酸异冰酯的基本规律,选择了最佳合成条件,得到有着广泛用途的无色透明、无味、无毒的单体。并研究了它的聚合及与苯乙烯、(甲基)丙烯酸甲酯等单体的共聚。测定了其聚合动力学方程及聚合活化能、共聚竞聚率、聚合物及共聚物的表观性能。发现其聚合物的玻璃化温度、硬度、折光指数、对紫外光吸收等均比相应的(甲基)丙烯酸酯高,热熔流动性较相应(甲基)丙烯酸酯好,透可见光性相似等特点。为进一步了解构象固定的多脂环酯基对聚合及聚合物性能的影响,我们设计合成了(甲基)丙烯酸的异冰片基氧乙基、氧丙基酯,双环二戊烯基、双环二戊烯基氧乙基酯,双环庚基-2-甲酸酯基酯等 5 个单体,有关聚合及聚合物性能的研究还在进行之中。(3)以双戊烯为原料合成了马来酸酐加成物及系列双酯和二加成物亚酰胺等 6 个化合物,它们既可直接用作环氧树脂固化剂、复合材料的偶联剂、塑料增塑剂、增粘剂等,又可聚合得到醇酸树脂等高分子材料。(4)合成了含松香、氢化松香的改性环氧丙烯酸酯、聚酯甲基丙烯酸酯和含马来松香的醇酸丙烯酸酯等三类光固化及高固含量涂料的成膜预聚物,并进行了相应的固化条件及漆膜性能的研究。发现凡含松香、氢化松香或马来松香的体系,其漆膜的光亮度、硬度和流平性均优于不含松香的,含氢化松香优于含松香的。

8. 松节油中所含的 α -蒎烯和 β -蒎烯的分别利用有着重要的经济价值,但必须解决这两个沸点相近的化合物的分离问题。为此,研究设计了一套年处理量 300 吨的精馏装置(安装在云南思茅香料厂),精馏柱填料高 13 米,含 60 以上理论塔板数,一次精馏得到 98% 以上纯度的 β -蒎烯,这套设备的精馏效率高,投资少,大大优于进口的同类装置。

我们在松脂化学研究中,几年来共发表论文 40 余篇,培养硕士生 13 名。在有关国际学术会议上报告 6 篇。

三、海洋生物化学成分及其生理活性研究^[1]

我国南海生物藏量丰富,品种繁多,几年来我们较系统地研究了 20 种珊瑚、三种海绵以及海蛾、鲐鱼鳃等海洋生物的化学成分,分离得到 100 多个化合物,其中 40 个是新化合物。对其中 7 个化合物进行了生理活性试验。结果表明有一些化合物分别在心血管、降血压、抗乙酰胆碱作用、子宫收缩作用、抗 S-180 肿瘤作用、抗心率失常、耐缺氧等方面有着明显的生理活性。有的正向临床过渡(如三丙酮胺)。与此同时还合成了 9 个 7-羟-8-甲氧基-4(H)-喹啉酮的类似物,并探索了这些类似物对心血管生理活性的构效关系,获得一些有益的启示。我们还研究了有显著抗真菌效果高溴海洋抗菌素的人工全合成,已完成了骨架化合物的合成和摸索了溴化条件,只剩下主体化合物的溴化及去甲基化反应两步,即可得到目标化合物。我们的

工作得到国外同行的好评,并先后与国外7个单位建立了合作与学术交流的关系。研究成果获1989年度国家自然科学基金三等奖。其间发表论文28篇,在五次国际学术会议和三次全国性会议上做报告8篇,培养博士生15名,硕士生32名。

综上所述,我们虽然已取得可喜进展和一批成果,但很多工作仅是一个良好的开端。因为我国尚待研究的药用植物和海洋生物千万种,我们仅研究了几十种。虽然实现了在分子筛催化下由 α -蒎烯合成天然龙脑(近似),但尚提不出理论上的说明及反应机理。因此,还必须继续深入。重要的是我们已积累了经验,初步建立起一套相应的研究方法,锻炼培养出一支骨干研究队伍,为今后开展天然产物研究打下了坚实的基础。

参 考 文 献

[1] 曾陇梅. 中国科学基金 1990年第4期.

STUDY ON SOME ABUNDANT AND CHARACTERISTIC CHINESE NATURAL PRODUCTS

Xing Qiyi Li Mingqian

(*Department of chemistry, Peking University*)

Abstract

The present paper is a brief report of the work done on the research project on some abundant and characteristic Chinese natural products by some 100 participants of different academic levels since the fall of 1986. A systematic study and analysis of 57 species of Chinese herbs and sea animals from which 118 new compounds were isolated belonging to different classes of important organic compounds (terpens, flavons, alkaloids and oligopeptides). Physiological and pharmaceutical studies indicate that some of them are effective to different degrees on cancer, vascular disease and on modulation of cellular metabolism. Several new species of bupleurum were discovered and not only important to the sevelopment of our herbal resourses but also to the enrichment of organic compounds. A medium-sized pilot plant for the preparation of linalool from α -pinene was appraised for quality and approved. From α -pinene borneol and camphor of high optical purity for medical uses and isoborndol prepared by one step hydration with very high yield were obtained. Thirty kinds of perfume were sythwsized. More than ten polymers were prepared form certain constituents of rosin and terpentine oil. Selective oxidations and rearrangements of terpenoids were studied with promising tesults. In a space of little more than three years, 100 papers were published and 22 reports were presented at different conferences. In addition, two patents were granted. In all, 70 graduate students received part of their training from such works.