

前列腺素

刘志煜 朱丽中 蔡祖恽 编

上海人民出版社

前 列 腺 素

刘志煜 朱丽中 蔡祖辉 编

上海人民出版社出版

(上海绍兴路5号)

新华书店上海发行所发行 上海市印刷六厂印刷

开本 850×1156 1/32 印张 6.75 字数 173,000

1975年10月第1版 1975年10月第1次印刷

统一书号: 14171·170 定价: 0.49 元

毛主席语录

列宁为什么说对资产阶级专政，这个问题要搞清楚。这个问题不搞清楚，就会变修正主义。要使全国知道。

自力更生为主，争取外援为辅，破除迷信，独立自主地干工业、干农业，干技术革命和文化革命，打倒奴隶思想，埋葬教条主义，认真学习外国的好经验，也一定研究外国的坏经验——引以为戒，这就是我们的路线。

在生产斗争和科学实验范围内，人类总是不断发展的，自然界也总是不断发展的，永远不会停止在一个水平上。因此，人类总得不断地总结经验，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。

前 言

前列腺素是一种存在于人和其他哺乳动物各重要组织之中的具有广泛生物活性的物质。它不仅在药学和临床医学方面具有广阔的前途,而且对生命科学研究也具有重大的理论意义,因而引起了人们普遍的重视。

通过伟大的无产阶级文化大革命,我国工人阶级和广大科学技术人员精神振奋,意气风发。前列腺素的研究工作在全国不少地区迅速开展。为了进一步推动这项科学研究的进行,我们遵循毛主席关于“洋为中用”的教导,在组织上和同志们的大力支持下,根据国外资料编写了这本小册子以供研究参考。由于我们水平有限,尚有不少缺点和错误,欢迎大家批评指正。

编 者

目 录

第一章 概述	1
第一节 前列腺素的命名与分类	1
第二节 前列腺素的分离与结构	4
第三节 前列腺素的存在与分布	11
第四节 前列腺素的形成与代谢	13
第二章 前列腺素的物理常数与光谱分析	16
第一节 前列腺素的熔点与比旋度	16
第二节 前列腺素的紫外吸收光谱和红外吸收光谱	17
第三节 前列腺素的核磁共振谱	19
第四节 前列腺素的质谱	26
第五节 前列腺素的旋光谱与圆二色谱	28
第三章 前列腺素的生物合成	33
第一节 脂肪酸的化学结构与形成前列腺素的关系	34
第二节 生物合成前列腺素的机理	37
第三节 花生四烯酸的合成	38
第四节 酶的制备	42
第五节 孵育	42
第六节 前列腺素的分离与鉴定	45
第七节 PGE_2 的大量生物合成	53
第八节 前列腺素的结构鉴定	54
第四章 前列腺素的化学合成	59
第一节 PGB 和 PGA 的合成	59
第二节 PGE_1 和 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 的合成	67
第三节 PGE_2 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的合成	104
第四节 PGE_3 和 $\text{PGF}_{3\alpha}$ 的合成	119

第五节 前列腺素的相互转化	121
一、PGE→PGF	122
二、PGF→PGE	123
三、PGE→PGA→PGB	124
四、PGA→PGE	125
五、异构体的相互转化	126
六、PG“2”→PG“1”	128
第六节 前列腺素类似物的合成	129
一、去氧 PGs 的合成	129
(一) 11-去氧 PGs 的合成 (129) (二) 9-去氧 PGs 的合成 (143)	
(三) 15-去氧 PGs 的合成 (145) (四) 9, 11-双去氧 PGs 的合成 (146)	
二、氢化及脱氢 PGs 的合成	147
(一) 二氢 PGE ₁ 的合成 (147) (二) 脱氢 PGE ₁ 的合成 (152)	
三、氧杂 PGs 的合成	154
四、15-甲基 PGs 的合成	157
五、其他类似物的合成	159
第五章 前列腺素的生物活性与生理作用	171
一、生殖系统	171
二、内分泌系统	173
三、心血管系统	174
四、呼吸系统	176
五、消化系统	177
六、神经系统	178
七、其他	179
八、前列腺素的作用原理及意义	180
九、目前和今后可能的临床价值	181
第六章 前列腺素在妇产科的应用	190
第一节 前列腺素的催产作用	190
一、静脉滴注法	191
二、阴道给药法	192
三、口服给药法	192
第二节 前列腺素的流产作用	193

一、静脉滴注法	193
二、阴道给药法	195
三、宫腔给药法	196
四、羊膜腔给药法	198
五、其他给药途径与方法	199
第三节 前列腺素的避孕作用	199

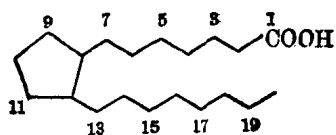
第一章 概 述

1930年,国外医学界发现新鲜男人精液能引起妇女子宫收缩和松弛。此后,又发现在人和猴、羊的精液中存在能兴奋平滑肌和降低血压的活性物质。由此设想这类物质可能由前列腺分泌而来,故命名为前列腺素(缩写PG)。1957年首次从羊的前列腺分离出第一个结晶 $\text{PGF}_{1\alpha}$, 过后证明了它的结构。1964年生物合成主要前列腺素的成功,为前列腺素的研究提供了足够纯的制品。1968年临床催产的突破,特别是1970年用前列腺素进行流产取得了成功,并于同年召开了讨论前列腺素的国际会议后,许多国家进一步纷纷研究前列腺素。

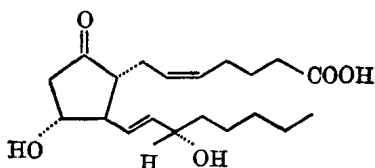
最近几年对前列腺素广泛的研究,不仅促进了药学和临床医学的发展,也使得对许多生理、生化基本理论问题的认识更加深化。目前,化学工作者主要致力于如何有效地合成前列腺素和合成比天然产物活性更高、作用时间更长以及选择性作用更强的前列腺素类似物。

第一节 前列腺素的命名与分类

在对人精液前列腺素的组成和化学结构进行系统分离鉴定后,发现它们都是具有一个五员环和二条边链的二十个碳的脂肪酸,若以二十个碳的酸为基本骨架,则可命名为前列酸(Prostanoic acid)。各种前列腺素再加上适当的官能基,命名时以数字表示位置,而环上取代基以 α (虚线)、 β (实线)表示,链上取代基以S(虚线)、R(实线)表示,至于链上双键的构型以“反”或“顺”字来表示,如:



前列腺酸(Prostanoic acid)

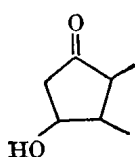


11 α , 15(S)-双羟基-9-酮基-5-顺-13-反前列双烯酸
(11 α , 15(S)-dihydroxy-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoic acid)

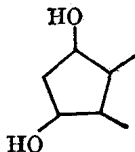
一般多采用习惯名称命名，例如根据环外双键的数目分为 PG1、PG2、PG3 类，以及根据环上结构不同分为 E 型、F 型、A 型、B 型四型。

十四个天然前列腺素构型：

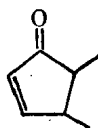
四型



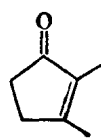
E 型



F 型

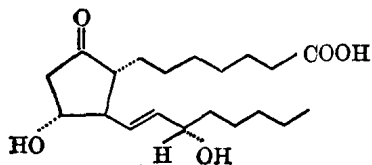


A 型

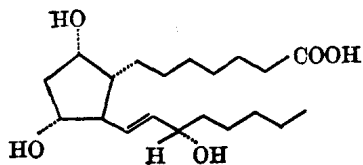


B 型

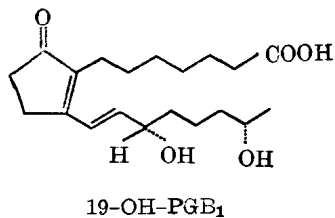
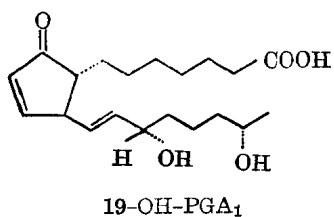
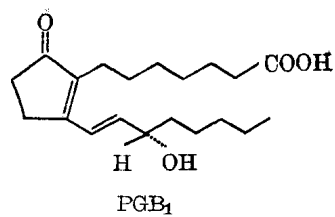
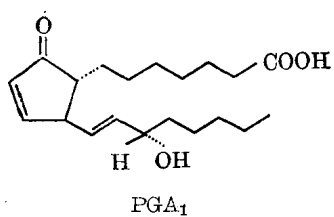
PG1 类



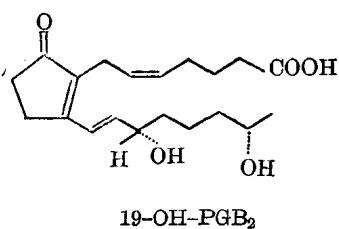
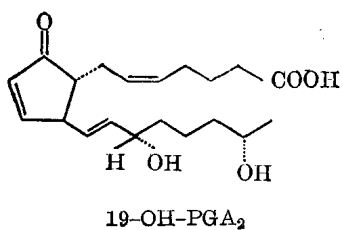
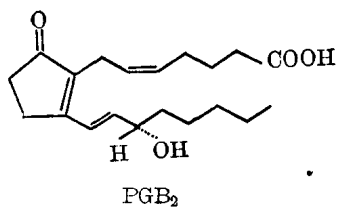
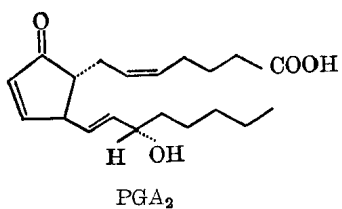
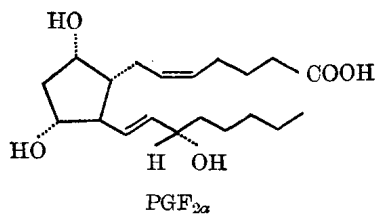
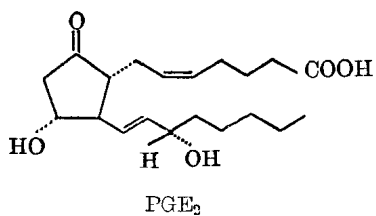
PGE₁



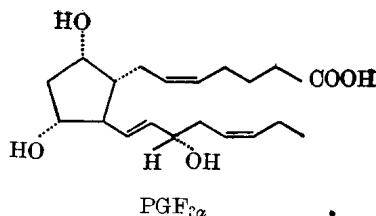
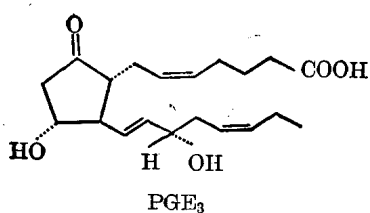
PGF_{1 α}



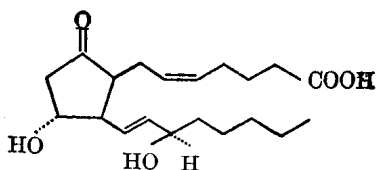
PG2 类



PG3 类



在采用习惯名称时,若取代基与天然前列腺素构型相反,则用“表”(epi)表示,若二条边链的构型与天然前列腺素相反则用“异”(iso)表示之。若用半系统的方法命名时,则可用 $\alpha(\beta)$ 、及 S(R) 来表示立体构型:



习惯命名:

15-表-8-异 PGE₂
(15-epi-8-iso-PGE₂)

半系统命名:

11 α , 15(R)-双羟基-9-羰基-5-顺-13-反-8 β -前列双烯酸
(11 α , 15(R)-dihydroxy-9-oxo-13-trans-8 β -prostadienoic acid)

第二节 前列腺素的分离与结构

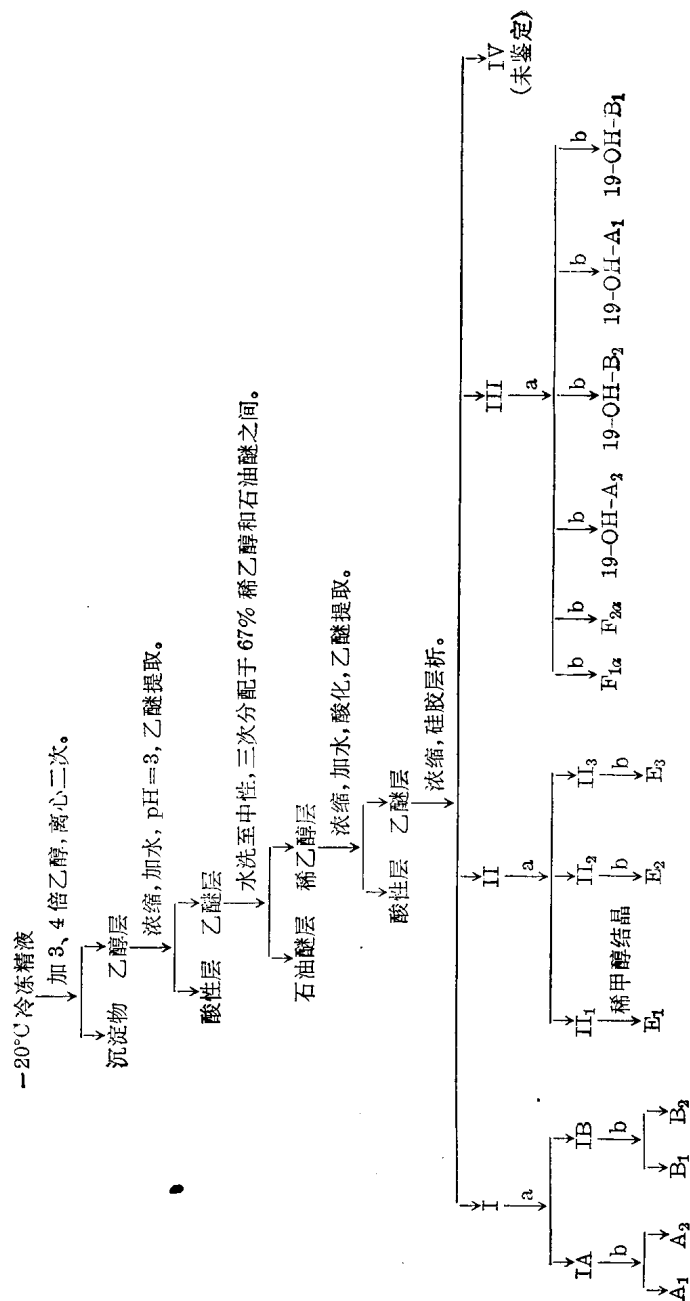
从人的精液中可分出十三个前列腺素,下面简单介绍分离的方法^[1,2]。下列表 1-1 说明分离程序。

由于 PGE 含有 β 羟基酮的结构,在酸、碱存在下极易脱水和异构化,所以在分离时,温度应保持在 45°C 以下, pH 值应保持在 4~8。最好将标记前列腺素先加入样品中,每步操作可用同位素稀释法测定回收率。提取的粗品,一般先用硅胶柱层析粗分,用苯中逐步增加乙酸乙酯的含量进行冲洗,这样易将 PGA(PGB)、PGE、PGF(19-OH-PGs)分离。进一步的分离则利用逆相分配层

表 1-1 从人精液中提取分离前列腺素程序

a. 逆相分配层析

b. 薄层层析或制备性薄层层析



析。分离仅相差双键数目的化合物,则是利用硝酸银能与双键形成 π 加合物的原理,用含硝酸银的硅胶制备性薄层层析来完成。

从羊前列腺可分得二个结晶物质 PGF 和 PGE^[3,4]。用超微量分析和质谱确定其分子式分别为 $C_{20}H_{34}O_5$ 、 $C_{20}H_{32}O_5$, 它们都是具有一个双键的不饱和酸。后来利用铬酸氧化及臭氧降解等方法证明了它们的结构^[5]。

PGE 用钠硼氢还原得二个结晶物质 PGF₁ 和 PGF₂, PGF₁ 与从羊前列腺分得的 PGF 相同, PGF₂ 则与 PGF₁ 是立体异构物。

从 PGE 的红外光谱,证明其存在一个五员环酮。三个化合物催化氢化均吸收一分子氢,其反式双键的红外特征峰(10.30 微米或 971 厘米⁻¹)全消失。

从定量酰化计算 PGF₁ 和 PGF₂ 含三个易酰化的羟基,而 PGE 含二个易酰化的羟基。

PGE 用铬酸氧化得高产率的辛二酸,证明分子中含有六个相联的—CH₂—链的酸, PGE 甲酯化和乙酰化后进行臭氧降解分得 α -乙酰氧基庚酸,证明分子中存在=CHCH(OH)C₅H₁₁单元。这样分子的结构有二种可能:这个=CHCH(OH)C₅H₁₁单元可被认为直接通过双键联于五员环,另外八个碳为一链,不存在第三链;另一种可能是=CHCH(OH)C₅H₁₁单元通过—CH=联于五员环,而辛二酸的一个羧基碳来源于五员环。

PGF₁ 的三甲醚甲酯用过碘酸-高锰酸钾氧化,分得两个化合物,其一甲酯化后质谱分子量为 174,系 α 甲氧基庚酸甲酯,另一个甲酯化后质谱分子量为 330。若=CHCH(OH)C₅H₁₁是直接联于五员环则从双键破断后应生成一个酮和一个酸的化合物。PGF₁ 的三甲醚甲酯分子量为 412,按计算两化合物甲酯化后分子量之和应增 62 单位,即 474,而实际上是增加 92 单位,即 504,这证明=CHCH(OH)C₅H₁₁是通过—CH=再联于五员环,因此所得的氧化产物是两个酸,五员环中的另一侧链则可被认为是—(CH₂)₆CO₂H。由此说明:

1. PGE 是含有一个五员环酮和

$-(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-\text{CH} \xrightarrow{\text{反}} \text{CHCH}(\text{OH})\text{C}_5\text{H}_{11}$
 的边链以及一个环上羟基。

2. PGF_1 是含有一个五员环和

$-(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-\text{CH} \xrightarrow{\text{反}} \text{CHCH}(\text{OH})\text{C}_5\text{H}_{11}$
 的边链以及两个环上羟基。

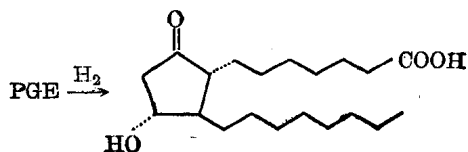
3. PGF_2 结构与 PGF_1 相同, 彼此只是一个环上羟基的立体异构物。

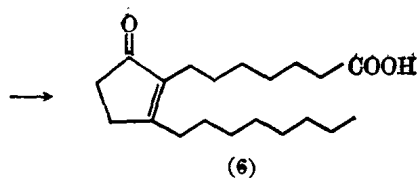
PGE 用碱处理得一个紫外吸收峰为 278 毫微米的化合物, E_{278} 。甲酯化、乙酰化后再臭氧化获得辛酸单甲酯(1)、 α -乙酰氧基庚酸(2)和丁二酸(3), 从而捕获分子中 19 个碳。生成(1)、(2)与铬酸氧化 PGE 的结果相符, 化合物(3)的生成证明 E_{278} 五员环上存在二个相联的未取代的 $-\text{CH}_2-$, 而环上羰基与 $-\text{CH}_2-$ 相联, 二条侧链一定存在于其它两个相邻的碳上。化合物(1)中的羧基碳来自于五员环羰基相邻的碳, 即在臭氧化后生成的邻二酮进一步氧化的结果。若七碳酸与五员环羰基的 β -位相联, 则应生成 4-酮-十一烷双酸单甲酯, 与获得化合物(1)的结果不符。

PGE 吸收 1 克分子氢后, 用碱在 100°C 处理得一紫外吸收为 237 毫微米的化合物, E_{237} 。甲酯化、乙酰化后再臭氧化获得(1)和(4), 从而获得分子中的 20 个碳。这可以看作是臭氧进攻四取代的双键得两个酮基, 邻二酮进一步氧化而产生(1)和(4)。

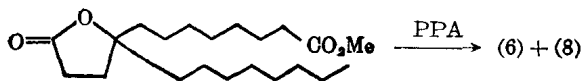
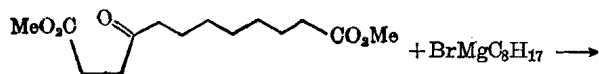
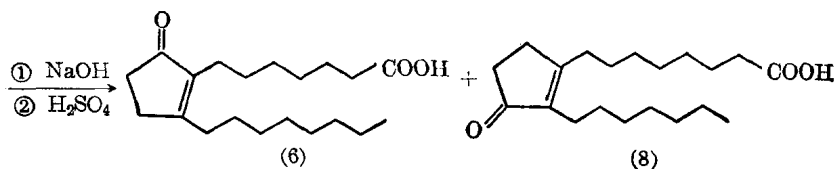
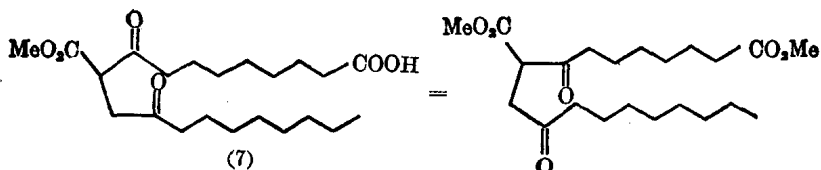
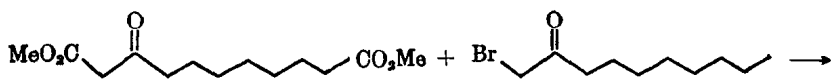
PGE 甲酯化后再用醋酐乙酰化, 得一紫外吸收为 220 毫微米的化合物, E_{220} 。臭氧化获得(2)和(5), 这是双取代环戊烯酮氧化的结果。

上述各种化学反应证明了 PGE 的结构, 用合成方法可以更进一步证明其骨架结构。PGE 在酸性条件下催化氢化, 同时发生丙烯系羟基的氢解, 经碱处理得一化合物(6)。





它经下述两个不同的合成方法获得，证明与从 PGE 所得的 (6) 结构相同：



从上述的结果证明 PGE 的骨架及两个侧链联于五员环的位置，剩下的问题是五员环上羟基的位置。由于羟基易酰化，和在核

磁共振谱中出现质子峰(CHOH), 证明它是仲羟基。又由于 PGE 、 PGF_1 、 PGF_2 用过碘酸或四醋酸铅氧化均未起反应, 证明羟基与羰基不在邻位而只能是在 β -位。此外由于 PGE 易消除生成一个紫外吸收为 220 毫微米的化合物, E_{220} , 也证明羟基是在 β -位。至此可以说完全证明了 PGE 、 PGF_1 、 PGF_2 的结构, 至于它们的立体构型是由下述方法加以确定的。

PGF_2 的溴代苯甲酸酯的 X-射线晶体分析确定了 PGF_2 的相对构型^[6, 7]。如图 1-1 所示:

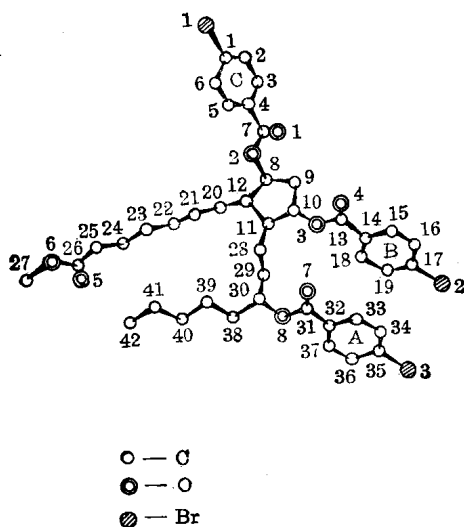


图 1-1 $\text{F}_2(\text{F}_{1\beta})$ 三(对溴苯甲酸)酯分子立体构型

五员环的四个碳原子(8、9、10、12)居于 0.07 埃以内的同一平面, 第五个碳原子距该平面 0.71 埃, 即环戊烷为信封式(Envelope)构象。它们的绝对构型是通过测定 α -羟基庚酸的绝对构型而确定^[8]。 E_{278} 即 PGB_1 的甲酯醋酸酯的臭氧化获得 α -羟基庚酸的比旋度为 $[\alpha]_D^{20} + 6^\circ$, 已知为 L 型的羟基庚酸, 因此根据用 X-射线晶体分析所确定的相对构型, $\text{PGE}(\text{PGE}_1)$ 、 $\text{PGF}_1(\text{PGF}_{1\alpha})$ 及 $\text{PGF}_2(\text{PGF}_{1\beta})$ 的绝对构型如下所示: