

· 产品信息 ·

前列腺素前体 - 廿二碳三烯酸的合成

解放军长春208医院 张恒弼 汤真

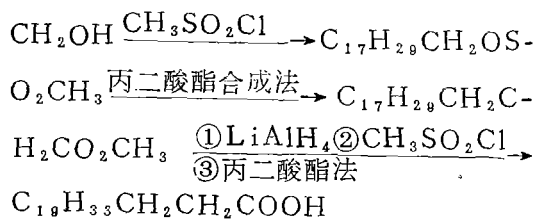
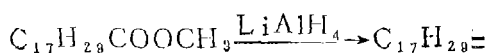
吉林省医药工业研究所 余元祥 朱同顺 何其伟

全顺式10、13、16-廿二碳三烯酸是前列腺素类生化合成的前体物，因其为全顺式双键结构，又是W-6多不饱和脂肪酸，适用于前列腺素合成酶而转变为前列腺素⁽¹⁾ (Dihomo-Prostaglandins)。目前国际上前列腺素药物广泛应用于心血管疾病、溃疡病及抗早孕等等。近年来国外为了探索新的前列腺素的研究，利用不同的化学途径合成不饱和脂肪酸作为前列腺素生化合成的前体物。本研究利用吉林省长白山区野生的月见草种子油提取的 γ -亚麻酸作为开始原料，经二次丙二酸二乙酯缩合得到全顺式10-13-16-廿二碳三烯酸，这对我国研究和开发前列腺素药物具有积极意义。

实验部分

仪器 气相色谱仪 岛津GC-9A，数据处理器C-R3A；红外光谱仪 美国Nicolet 5D×-FTIR；紫外光谱仪，岛津UV-260；质子核磁共振仪日本电子60MHZ；色谱-质谱联用仪，美国Finnigom 4510。

原料⁽²⁾ 用尿素包合法从月见草油中提取 γ -亚麻酸（全顺式6、9、12-十八碳三烯酸），经甲酯化后再高真空减压蒸馏收集165°C/0.2mmHg~175°C/0.3mmHg，得淡黄色 γ -亚麻酸甲酯，经气相色谱仪定量检测纯度为94%，保留时间，红外光谱、质谱与美国Sigma公司标准品一致。紫外测定约含有2%左右共轭双键化合物。

合成⁽³⁾

(1) 将 γ -亚麻酸甲酯20g与氢化铝锂10g，在无水乙醚内搅拌加热回流5h，在冰浴中加入蒸馏水分解多余的氢化铝锂，过滤、干燥，蒸出乙醚得全顺式6-9-12-十八碳三烯醇-1 16.5g。

(2) 羟基化合物16.5g溶于二氯甲烷中，加7ml甲基磺酰氯，在三甲基吡啶催化下，室温下搅拌了3h，加入蒸馏水、酸水，分出有机层，水洗，干燥，回收二氯甲烷，得甲基磺酸酯21g。

(3) 甲磺酸酯21g溶于无水乙醇中，加丙二酸二乙酯26ml，在乙醇钠催化下，加热回流4h，加入蒸馏水、酸水，用石油醚萃取，回收溶剂，缩合物再经水解、脱羧，甲酯化，得全顺式8-11-14-廿碳三烯酸甲酯9g。

(4) 廿碳三烯酸甲酯再经上述重复反应得全顺式10-13-16-廿二碳三烯酸甲酯粗品5.6g。

粗品经20%AgNO₃硅胶柱，用石油醚-乙醚洗脱得纯度为96%全顺式10、13、16-廿二碳三烯酸甲酯4.5g，总收率为21%。

产品鉴定（以廿二碳三烯酸甲酯鉴定）

(1) 红外光谱、V_{液膜} (Cm⁻¹) 720_{max}

(=CH面外弯曲振动); 1654 (C=C伸缩振动); 1740 (酯伸缩振动); 3015 (=CH伸缩振动), 没有反式双键特征吸收峰。

(2) 紫外光谱⁽⁴⁾ $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 268nm 没有吸收特征峰, 产品含极少共轭多烯杂质。用20% KOH 乙二醇异构化后, 在268nm 处有最大吸收, 证明有共轭三烯酸结构。

(3) 色质联用仪 (GC-MS)⁽⁵⁾

348 (M+9.9) 与计算值一致, 67(100)
 $\text{C}_5\text{H}_7^+\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}^+$

(4) HNMR 谱 (溶剂 CCl_4 , 内标 T-MS)

δ 0.9 (3H, 22- CH_3 即端甲基质子)

δ 1.2~1.5 (18H, 3、4、5、6、7、8、19、20、21 即亚甲基质子)。

δ 1.9~2.2 (6H 即不饱和 α -位亚甲基质子及酯 α -位亚甲基质子)

δ 2.7~2.9 (4H, 12、15-亚甲基质子)

δ 3.6 (3H, $-\text{OCH}_3$ 即甲氧基的甲基

质子)

δ 5.2~5.4 (6H, 10、11、13、14、16、17、-CH 即不饱和 CH 质子)

以上结果与文献相符, 证明为全顺式 10、13、16-廿二碳三烯酸甲酯。

讨论

此合成路线从月见草油中提取 γ -亚麻酸经丙二酸二乙酯二次缩合而成, 这条路线有利于开发当地野生资源。合成方法可靠、安全、收率也较理想, 适合于我国前列腺素类药物研究、开发。提供生化合成的前体物。

参 考 文 献

1. ALDO, FERRÈTTI; J Chromatogr 1986; 383 (2): 241-50
2. 张恒弼; 药学情报通讯1988; 6 (3): 46
3. R, Van, der, Lmde; Rec trav Chim 1975; 94: 247-276
4. 吉林省地方标准: 吉卫药准字[87]15
5. C, B, STRUIJK; RÉCUIL1966; 85: 1233

国产小扁豆凝集素用于诊断早期肝癌

第二军医大学药学院 洪永福

小扁豆凝集素 (LCA) 是植物凝集素中的一员, 在细胞生物学和免疫学研究中具有多种用途。我室以国产小扁豆为原料, 研制生产 LCA, 产品质量经多项指标测定证明与进口品一致。从1985年以来, 作为肝癌早期诊断试剂一直提供临床应用, 取得良好效果。

甲胎蛋白 (AFP) 是原发性肝癌较为特异性的肿瘤标记物, 多年来一直把 AFP 含量 $\geq 400\text{ng/ml}$ 作为临床诊断的阳性标准, 但以 AFP 总体作为肝癌标记物的特异性不强, 其诊断的阳性率较低, 而假阳性也高。1970年, Purves 首次报道在 AFP 中存在多种异质体, 它们的含量与原发性肝癌病理过程直接相关, 而这些异质体因其结构中所含岩藻糖残基较多, 称岩藻糖化 AFP (Fuc-AFP), 它们和 LCA 有较强亲和力, 称 LCA 结合型 AFP, 而与 LCA 亲和力弱的 AFP, 称 LCA 非结合型 AFP。

FucAFP 在 AFP 总量中所占百分比对肝癌诊断具有指示意义。1985年, 长海医院肝胆外科建立 LCA-亲和双向放射免疫电

泳自显影法, 检测患者血清中 FucAFP 含量, 并根据 FucAFP 在 AFP 总体中所占百分含量建立肝癌临床诊断标准, 诊断阳性率达 86.0%, 而假阳性率低于 2%, 远胜于单纯测定 AFP 总含量法的结果。特别是对临早期肝癌诊断, 在 AFP $< 400\text{ng/ml}$, 并临床肝癌和小肝癌中, 此法检出阳性率仍高达 79.5%, 74.1% 和 71.4%。几年来, 本法已在国内多家医院, 肿瘤研究所推广应用, 获得较好社会效益, 特别是近年统计表明, AFP 含量正常的肝癌有逐年上升趋势 1971~1972年 AFP $< 20\text{ng/ml}$ 的肝癌患者仅占肝癌人数的 3%, 1983~1986年达 20~30%。重庆市肿瘤研究所曾将 21 例 AFP 含量正常 ($< 20\text{ng/ml}$) 的肝癌患者的血清于低温真空浓缩 4~6 倍, 再检测 FucAFP 含量, 结果 19 例为阳性, 非肝癌组的假阳性率则极低, 这就把检测敏感度的下限大为延伸了。因此, 用此法测定 AFP 含量正常者的 FucAFP 指数 (即 LCA 结合型 AFP 的百分含量), 对发现早期肝癌将有重大意义。