

消旋 15(R)-15-甲基 PGE₂ 甲酯的合成

金碧燕 吴元鏊 张守仁 徐瑞明

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

前列腺素是一类存在于人体内, 有广泛生理活性的重要内源性物质。PGE 衍生物已被证实除有抑制胃酸及胃泌素分泌的作用外, 还有独特的细胞保护作用, 因此是一类新型治疗消化道溃疡的药物^[1-3]。

由于天然 PG 生理活性广泛, 作用的特异性较低, 在临床应用中必然有多种副作用, 结构上的不稳定性使其在体内代谢可通过多种途径迅速失活。15-甲基 PGE₂ 是在 PGE₂ 的 C₁₅ 上引入甲基取代的衍生物, 故能阻断 PG15-脱氢酶对 C₁₅ 羟基的脱氢所致的代谢失活, 从而增强疗效, 且作用持久, 是口服有效的胃酸抑制剂。据报道 15(S)-15-甲基-PGE₂ 甲酯抑制胃酸分泌作用是天然 PGE₂ 的 40~100 倍, 但口服给药副作用大, 如呕吐、恶心、发热及催产等。而 15(S)-15-甲基-PGE₂ 的异构体 15(R)-15-甲基 PGE₂ (arbaprostil) 本身虽不能抑制胃酸分泌, 口服后由于受胃酸的催化作用, 其 15 位的丙烯叔醇结构可进行差向异构化, 缓慢地转化为 15(S) 化合物, 即 15(S)-15-甲基-PGE₂^[4]。故经口服给药亦有抑制胃酸分泌作用, 且作用持久, 副作用较轻, 临床试验对愈合胃及十二指肠炎有效。

我们从消旋 15(R)-15-甲基 PGF_{2α} 甲酯(I) 出发, 参考 Yankee 合成光学活性 15-甲基 PGE₂ 甲酯的方法^[5], 合成了 15(R)-15-甲基 PGE₂ 甲酯*, 希望得到一种较理想的治疗消化道溃疡的药物。其合成路线见图 1。

15(R)-15-甲基 PGF_{2α} 甲酯(I) 的无水丙酮溶液, 在 N₂ 保护下, 与 N-(三甲基硅)-二乙胺反应。由于 C₁₁ 位和 C₉ 位羟基的立体位阻不同, 可选择性地保护 C₁₁ 位羟基。得到的硅醚化合物(II) 不需纯化处理, 立即用 Collins 氧化试剂氧化, 所得氧化物粗品(III) 直接经水解脱保护基团, 得 IV, 后者经硅胶柱色谱分离得纯品 15(R)-15-甲基 PGE₂ 甲酯(IV)。

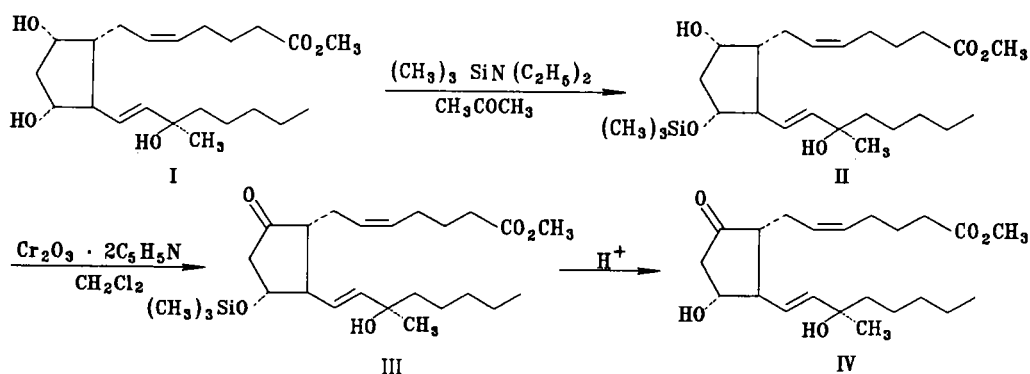


Fig 1 Route of synthesis of the title compound.

本文于 1996 年 3 月 28 日收到。

* 本文合成的化合物均为消旋体

IV 的动物抗消化道溃疡活性试验结果表明,在口服较小剂量($40\sim 80\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)时即可对抗多种实验性大鼠溃疡模型的形成,对胃蛋白酶活性有一定抑制作用,减少各种刺激物引起的胃酸分泌,对胃肠蠕动无明显影响。

实 验 部 分

核磁共振谱用 JOEL-FX 90Q 型核磁共振仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标;质谱用 ZAB-2F 型质谱仪测定;薄层色谱用硅胶为青岛海洋化工厂产品。

11-三甲基硅醚-15(R)-15-甲基-PGF_{2 α} 甲酯(II)

15(R)-15-甲基-PGF_{2 α} 甲酯(I) 97 mg(0.2539 mmol)溶于无水丙酮 3 ml,外用干冰—丙酮浴冷却,搅拌下滴入硅试剂(CH_3)₃SiN(C₂H₅)₂ 442 mg(3.05 mmol),反应 2 h,用甲醇处理,减压浓缩除去溶剂,得硅醚化合物(II) 127 mg,为油状物。¹H-NMR δ ppm: 5.32~5.64(4H, m, C_{5,6}-H, C_{13,14}-H), 3.82~4.30(2H, m, C_{9,11}-H), 3.68(3H, s, CO₂CH₃), 1.26(3H, s, C₁₅-CH₃), 0.86(3H, t, C₁₉-CH₃), 0.1[9H, s, Si(CH₃)₃]。

11-三甲基硅醚-15(R)-15-甲基-PGE₂甲酯(III)

搅拌下将经过预先冷却的硅醚化合物(II) 127 mg(0.2797 mmol)溶于二氯甲烷 5 ml 的溶液,一次加入 CrO₃ 280 mg(2.80 mmol)制成的 Collins 氧化试剂中,室温搅拌反应 10 min,反应液经硅胶 H 过滤,乙醚洗涤,合并滤液,减压浓缩除去溶剂,得氧化物粗品(III) 171 mg。

15(R)-15-甲基-PGE₂甲酯(IV)

氧化物粗品(III) 171 mg(0.3783 mmol)溶于甲醇 5 ml,加入 5% HAc 5 ml,反应 15 min,用乙醚提取,水洗,乙醚液浓缩后得浅黄色油状物 69 mg。经硅胶柱色谱分离,用石油醚—乙醚(1:4)洗脱,得 15(R)-15-甲基-PGE₂甲酯纯品(IV) 17 mg,总收率 18%(由 I 至 IV)。¹H-NMR δ ppm: 5.34~5.80(4H, m, C_{5,6}-H, C_{13,14}-H), 4.00~4.28(1H, m, C₁₁-H), 3.72(3H, s, CO₂CH₃), 1.30(3H, s, C₁₅-CH₃), 0.88(3H, t, C₁₉-CH₃)。MS m/z: 362(M⁺ - H₂O), 344(M⁺ - 2H₂O), 309(M⁺ - C₅H₁₁), 291(M⁺ - C₅H₁₁ - H₂O), 43(基峰)。

致谢 核磁共振谱及质谱均由本所仪器分析室测定。

关键词 前列腺素合成;15-甲基 PGE₂ 甲酯;抗胃溃疡

参 考 文 献

- 1 Sontag SJ. 前列腺素治疗消化性溃疡——现状和展望. 国外药学, 1988, 9:14
- 2 Collins PW. Development and therapeutic role of synthetic prostaglandins in peptic ulcer disease. *J Med Chem*, 1986, 29:441
- 3 陆美贞. 国外发展中的抗溃疡新药. 国外药学, 1985, 6:267
- 4 Merritt MV, Bronson GE. Kinetics of epimerization of 15(R)-methylprostaglandin E₂ and of 15(S)-methylprostaglandin E₂ as a function of pH and temperature in aqueous solution. *J Am Chem Soc*, 1978, 100:1891
- 5 Yankee EW, Axen Udo, Bundy GL. Total synthesis of 15-methylprostaglandins. *J Am Chem Soc*, 1974, 96:5865

SYNTHESIS OF *d, l*-15(*R*)-15-METHYL-PGE₂ METHYL ESTER

BY Jin, YL Wu, SR Zhang and RM Xu

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences
and Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT *d, l*-15(*R*)-15-Methyl-PGF_{2α} methyl ester 11-trimethylsilyl ether (II) was prepared from selective monosilylation of *d, l*-15(*R*)-15-methyl-PGF_{2α} methyl ester (I) with trimethylsilyldiethylamine in acetone. Oxidation of (II) with Collin's reagent gave *d, l*-15(*R*)-15-methyl-PGE₂ methyl ester 11-trimethylsilyl ether (III) which, without purification, was converted to *d, l*-15(*R*)-15-methyl-PGE₂ methyl ester (IV) under mild acidic conditions.

Key words Prostaglandin synthesis; 15-Methyl-PGE₂ methyl ester; Antigastric ulcer