

原小蘗鹼型生物鹼衍生物鎮靜及鎮痛活性之評估

江睿玲¹ 吳錦生² 何禮剛⁴ 謝明村¹ 黃克峰³ 張永勳¹

中國醫藥學院¹ 中國藥學研究所；² 藥物化學研究所

³ 靜宜大學 應用化學研究所

台中

⁴ 國立陽明大學 藥理學研究所

台北

(1999年5月29日受理，1999年7月30日收校訂稿，1999年8月2日接受刊載)

本研究以 palmatine (I) 及 tetrahydropalmatine (II) 為起始物質，利用化學合成方法合成：7,8-dihydropalmatine (III)、7,8-dihydropalmatine methyl iodide (IV)、tetrahydropalmatine methyl iodide (V)、palmatinephenolbetaine (VI)、2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (VII)、1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (VIII)、1-spiroisoquinoline (IX) 等九個化合物，並進行其鎮靜及鎮痛之藥理活性之評估。實驗結果顯示，所有化合物對腹腔注射 (i.p.) pentobarbital (50 mg/kg) 所誘發之睡眠時間都具有延長作用，在 1 mg/kg, i.p. 時以化合物 I 效果最好；而在 1% 醋酸 (0.1 ml/10g, i.p.) 誘發扭體反應之鎮痛實驗中，所有化合物在 1 mg/kg 下均有相似之鎮痛作用，但以化合物 I、II、III、IV 及 V 等五個化合物在腹腔給予 10 mg/kg 時可以完全抑制醋酸所引起之小鼠扭體反應。綜合上述化學與藥理二方面之實驗結果，可推得下列兩個結論：(1) 保存母核四個環的完整很重要；當母核上的第 B、C 兩環分別裂開但仍保持環型三級胺時其鎮靜及鎮痛之藥理活性減弱。(2) 在母核氮上具甲基形成四級銨鹽時，會使其鎮靜之藥理活性減弱，但對鎮痛作用沒有影響。

關鍵字：小蘗鹼型生物鹼、鎮靜、鎮痛、palmatine (巴馬汀)。

前 言

異喹啉類 (isoquinoline) 生物鹼廣泛分佈於如小藥科 (Berberidaceae)、罌粟科 (Papaveraceae)、毛茛科 (Ranunculaceae) 及防己科 (Menispermaceae) 等不同種類之植物中，其中異喹啉類生物鹼含量較高的植物有黃連 (*Coptis chinensis* Franch)、黃柏 (*Phellodendron wilsonii* Hayata et Kanehira) 及延胡索 (*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang) 等。此類生物鹼分屬於原小藥鹼型 (protoberberine type alkaloid) 及阿片鹼型 (protopine type alkaloid)。其中屬於原小藥鹼型生物鹼的小藥鹼 (berberine) 其結構與抗微生物活性作用之關係已被廣泛的探討^{1,2}；但有關同屬於原小藥鹼型生物鹼之 palmatine 及 tetrahydropalmatine 二者之結構與活性關係，則至近年來才逐漸被重視，目前研究證實兩者的分子平面及所帶之官能基與 dopamine 接受器具有良好的親合力³，可作用在 D₁、D₂ 以及 5-HT₂ 接受器上，並可降低 dopamine、serotonin 的釋放，達到鎮靜、鎮痛、降血壓等作用⁴⁻⁶；此外亦藉由干擾 DNA、RNA 的合成，而達到抗微生物活性的效果¹，及具有細胞毒性⁷。1998 年 Kinuko Iwasa 等學者證實 palmatine 抗微生物的活性與其支鏈上的碳數有關²。但 palmatine 類衍生物結構與其他藥理活性間的關係，則尚未見有報告提出。因此本研究擬在 palmatine 及 tetrahydropalmatine 既有的研究基礎上，對其結構與藥理活性間的關係進一步加以研究。

本實驗以 palmatine 為起始物質，主要針對 palmatine 四個基本六圓環及中間含氮原子的結構加以修飾變化，並以鎮靜及鎮痛之藥理活性比較 palmatine 及其他衍生物間因為基本母環改變而使得化合物藥理作用及強度改變，期望能找出藥理活性佳，效果具專一性的活性成分。

方 法

實驗藥材之製備

本實驗使用之藥材經鑑定為罌粟科 (Papaveraceae) 植物延胡索 (*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang) 的塊莖。由靜宜女子大學應用化學研究所黃克峰副教授負責，分離出 protoberberine type alkaloids 經純化得 tetrahydropalmatine 及 palmatine 所製成之 iodide salt 供作本實驗。

合成之實驗方法

(一) 7,8-Dihydropalmatine (III)⁸⁻⁹：

取 tetrahydrofuran (THF) 90 ml，經過重蒸餾後，加入 Lithium aluminium hydride (LAH) 1.5 g，於 0 °C 下攪拌，並通入氮氣，在 10 分鐘內分次加入 palmatine iodide (I) 3.42 g，室溫下反應三小時。所得黃色液體倒入冰水中，以氯仿萃取，用水洗有機層，有機層減壓濃縮，以氯仿再結晶，得到 2.8 g 黃色產物，融點為 254~256 °C。產率為 82%。

化合物 III 之光譜資料整理如下：

^1H – NMR (CDCl_3/ppm) :

2.91 (2H, *t*, $J=6.0\text{Hz}$, H-5), 3.36 (2H, *t*, $J=6.0\text{Hz}$, H-6),
3.85, 3.85, 3.89, 3.94 (each 3H, *s*, $\text{OCH}_3 \times 4$), 4.33 (2H, *s*, H-8),
6.00 (1H, *s*, H-13), 6.60 (1H, *s*, H-4), 6.75 (2H, *s*, H-1、11),
7.18 (1H, *s*, H-12)

EIMS (20ev, m/z , %): 353[M+] (100)

(\Rightarrow) 7,8-Dihydropalmatine methyl iodide (IV)^{8,10} :

取 25 ml 甲基碘 (methyl iodide) , 加入 7, 8-dihydropalmatine (III) 1 g , 於室溫下避光反應 24 小時後倒入乙酸乙酯中, 過濾後得到 1g 的白色產物, 融點為 260~263 °C。產率為 95%。

化合物IV之光譜資料整理如下:

^1H – NMR (CDCl_3/ppm):

3.33 (2H, *t*, $J=6.0\text{ Hz}$, H-5), 3.90 (3H, *s*, N- CH_3),
3.93 , 4.25 (2H, *AB-q*, $J=12.5\text{ Hz}$, H-8),
3.94, 4.00, 4.08, 4.10 (each 3H, *s*, $\text{OCH}_3 \times 4$), 5.02 (2H, *t*, $J=6.0\text{ Hz}$, H-6),
6.91 (1H, *s*, H-4), 7.44 (1H, *s*, H-1), 7.94 (1H, *AB-q*, $J=9.0\text{ Hz}$, H-11),
8.09 (1H, *AB-q*, $J=9.0\text{ Hz}$, H-12), 8.52 (1H, *s*, H-13)

FAB – MS (NBA) (m/z , %): 368[M+] (14)

(\Rightarrow) Tetrahydropalmatine methyl iodide (V)⁸ :

取 25 ml 甲基碘, 加入 tetrahydropalmatine (II) 1 g , 於室溫下避光反應 24 小時後倒入乙酸乙酯, 過濾後得到 1 g 的白色產物, 融點為 266~268 °C。產率為 97%。

化合物V之光譜資料整理如下:

^1H – NMR (CDCl_3 , DMSO/ ppm):

3.01 (2H, *t*, $J=6.0\text{ Hz}$, H-5), 3.20-3.80 (4H, *m*, H-5、6),
3.89 (2H, *d*, $J=6.0\text{ Hz}$, H-8), 3.91, 3.93, 3.95, 3.95 (each 3H, *s*, $\text{OCH}_3 \times 4$),
4.95 (3H, *t*, $J=6.5\text{ Hz}$, H-13, 13a), 6.81 (1H, *s*, H-4),
6.85(2H, *s*, H-1), 7.05 (1H, *AB-q*, $J=9.0\text{ Hz}$, H-11),
7.17 (1H, *AB-q*, $J=9.0\text{ Hz}$, H-12)

FAB – MS (G) (m/z , %): 370[M+] (100)

(\Rightarrow) Palmatinephenolbetaine (VI)⁸ :

取 1.18 g 7, 8-dihydropalmatine (III) , 溶於 50 ml 氯仿, 於 - 40 °C 下通入氮氣, 在 15 分鐘內滴加含 1.1 g *meta*-chloroperoxybenzoic acid (m-CPBA) 之氯仿溶液 30 ml , 反應 1 小時, 所得棕色溶液減壓濃縮, 產物以 Aluminium oxide 90 neutral column 分離純化, 得到 480 mg 黃色產物。化合物VI, 融點為 186~189 °C 產率為 44%。又分離到 420 mg 橙色產物。化合物VII, 融點為 195~197 °C 產率為 38%。

化合物VI之光譜資料整理如下：

^1H – NMR (CDCl_3 , $\text{CD}_3\text{OD/ppm}$):

3.28 (2H, *t*, $J=6.0$ Hz, H-5), 3.97, 4.06, 4.07, 4.22 (each 3H, *s*, $\text{OCH}_3 \times 4$),
5.04 (2H, *t*, $J=6.0$ Hz, H-6), 6.81 (1H, *s*, H-4), 7.54 (1H, *s*, H-1),
7.84 (1H, *AB-q*, $J=9.0$ Hz, H-11), 8.06 (1H, *AB-q*, $J=9.0$ Hz, H-12),
8.73 (1H, *s*, H-8)

EIMS (20ev, m/z , %): 367[M⁺] (30)。

化合物 2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (VII) 之光譜資料整理如下：

^1H – NMR (CDCl_3/ppm):

2.92 (2H, *t*, $J=6.0$ Hz, H-5), 3.55 (2H, *d*, $J=6.0\text{Hz}$, H-6),
3.92, 3.93, 4.00 (each 3H, *s*, $\text{OCH}_3 \times 4$), 4.22 (1H, *s*, H-8)
5.04 (2H, *t*, $J=6.0$ HZ, H-6), 6.68 (1H, *s*, H-1), 7.55 (1H, *s*, H-4),
7.29 (1H, *AB-q*, $J=9.0$ Hz, H-11), 7.68 (1H, *AB-q*, $J=9.0$ Hz, H-12)

EIMS (20ev, m/z , %): 367[M⁺] (100)。

(五) 1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (VIII)¹¹：

取 150 ml 醋酸酐，加入 25 g 無水醋酸鈉，攪拌後加入 12.46 g palmatine iodide (I)，加熱至 110-115 °C，通入氮氣攪拌 48 小時，取出反應物倒入冰水中，以氯仿萃取，用水洗有機層，將有機層減壓濃縮得褐色反應物，將反應物以矽膠管柱層析分離純化，得 5.6g 黃色螢光產物，融點為 177~178 °C。產率為 45%。

化合物VIII之光譜資料整理如下：

^1H – NMR (CDCl_2/ppm):

2.04 (6H, *s*, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.54 (2H, *s*, H-5), 3.55 (2H, *m*, H-6)
3.89, 3.91, 3.99, 4.03 (each 3H, *s*, $\text{OCH}_3 \times 4$), 6.37 (1H, *s*, H-4),
6.79 (1H, *s*, H-1), 6.97 (3H, *s*, H-13、16、 $\text{CH}=\text{C}-\text{H}$),
7.55 (1H, *s*, H-11), 8.41 (1H, *s*, H-12)

EIMS (20ev, m/z , %): 519[M⁺] (100)。

(六) 1-spiroisoquinoline (IX)¹²：

取 25 ml dimethyl sulfoxide (DMSO)，加入 79 mg sodium methyl-sulfinylmethanide 攪拌，加入 1 g tetrahydropalmatine methyl iodide (V)，攪拌 5 小時，將反應物倒冰水中，以氯仿萃取，用水洗有機層，將有機層濃縮，通過矽膠管柱層析分離純化，得到 760 mg 白色產物，融點為 277~278 °C。產率為 76%。

化合物IX之光譜資料整理如下：

^1H – NMR (CDCl_3/ppm):

3.00 (3H, *s*, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.06 ~ 3.45 (4H, *m*, H-5、6),

3.97, 4.06, 4.07, 4.22 (each 3H, *s*, OCH₃ × 4), 4.55 (2H, *s*, H-8),

4.83, 4.96 (2H, *AB-q*, *J*=15.0 Hz, H-13),

6.83 (1H, *s*, H-1), 6.87 (1H, *s*, H-4),

7.07 (1H, *AB-q*, *J*=9.0 Hz, H-11), 7.18 (1H, *AB-q*, *J*=9.0 Hz, H-12)

EIMS (20ev, *m/z*, %): 369[M⁺] (27)

藥理實驗方法

秤取九個化合物各 10 mg 於研鉢中研磨，溶於 10 ml 的生理食鹽水中形成懸浮液，腹腔注射的劑量為 10 mg/kg (0.1 ml/10 g)，其餘劑量之製備方法相同。

(一)對 pentobarbital 誘發睡眠時間之影響¹³：

ICR 雄性小鼠 (18-23 g) 腹腔注射給予不同劑量之 palmatine (I) (1,10 mg/kg), tetrahydropalmatine (THP, II ; 1,10 mg/kg), 7,8-dihydropalmatine (DHP, III ; 1,10 mg/kg), 7,8-dihydropalmatine methyl iodide (PMI, IV ; 1,10 mg/kg), tetrahydropalmatine methyl iodide (TMI, V; 1,10 mg/Kg), palmatinephenolbetaine (PPB, VI ; 1, 10 mg/kg), 2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (TCB, VII ; 1,10,50 mg/kg), 1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (NDIVD, VIII ; 1,10,50 mg/kg), 1-spiroisoquinoline (1-SIQ, IX ; 1, 10, 50 mg/kg) 30 分鐘後，腹腔注射 pentobarbital (50 mg/kg) 誘發睡眠，觀察記錄從注射 pentobarbital 後至小鼠之翻正反射 (righting reflex) 消失時間 (onset) 及從翻正反射消失至恢復的時間 (sleeping time, duration)。對照組給予腹腔注射 pentobarbital (50 mg/kg) 做為 vehicle。

(二)對醋酸 (acetic acid) 誘發的扭體次數之影響¹⁴：

ICR 雄性小鼠 (18-23 g) 腹腔注射給予 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX 各 1, 10 mg/kg, 30 分鐘後，腹腔注射 1% 醋酸 (0.1 ml/10 g) 誘發扭體，觀察記錄小鼠在注射醋酸五分鐘後十分鐘內的扭體次數。對照組給予腹腔注射 1% 醋酸 (0.1 ml/10 g) 做為 vehicle。

(三)統計方法：

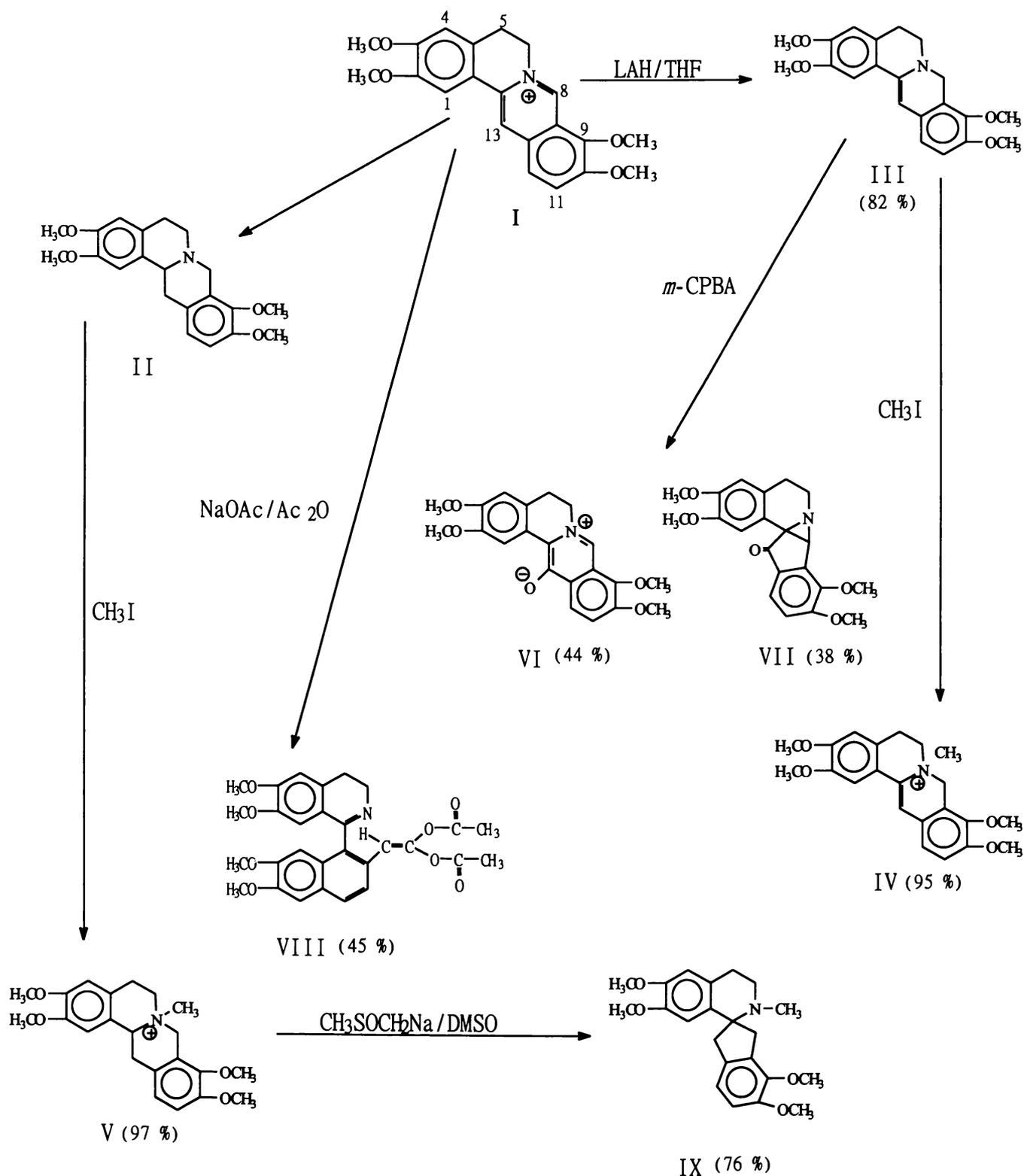
實驗數據均以平均值±標準誤差 (mean ± standard error) 表示。實驗結果先以 One way analysis of variance (ANOVA) 分析其變異數，再以 Duncan's multiple range test 進行檢定，統計並分析其間差異之顯著性，凡 P 值小於 0.05 以下時，則認為有統計意義。

結 果

化學修飾法

Palmatine (I) 及 tetrahydropalmatine (II) 經化學結構修飾後得到七個產物，經文獻比對為 7,8-dihydropalmatine (III), 7,8-dihydropalmatine methyl iodide (IV), tetrahydropalmatine

methyl iodide (V), palmatinephenolbetaine (VI), 2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (VII), 1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (VIII), 1-spiroisoquinoline (IX)⁸⁻¹²。結果如 scheme 1 所示，括弧內表示產率。



Scheme 1. Synthesis of palmatine related derivatives

延胡索成分 palmatine 及其衍生物之活性研究

將 palmatine (I) 及其衍生物 (II → IX) 等化合物進行下列二種藥理活性實驗。結果如圖 2 、圖 3 所示，所有化合物對腹腔注射 (i.p.) pentobarbital (50 mg/kg) 所誘發之睡眠時間都具有延長作用，在 1 mg/kg 下以 palmatine 效果最好 (圖 1)；而在 1% 醋酸 (0.1 ml/10 g, i.p.) (圖 2) 誘發扭體反應之鎮痛實驗中，所有化合物在 1 mg/kg 下均有相似之鎮痛作用，可以抑制由醋酸所引起的扭體反應達到大約 66%~70%，但以化合物 I、II、III、IV 及 V 等五個化合物在腹腔給予 10 mg/kg 時可以完全抑制醋酸所引起之小鼠扭體反應。

由以上鎮靜、鎮痛實驗可知 palmatine 衍生物仍保有 palmatine 的鎮靜作用，尤其是 7, 8-dihydropalmatine (III)，的作用幾乎和 palmatine (I)，tetrahydropalmatine (II) 相等，而破環結構 2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (VII)，1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (VIII)，1-spiroisoquinoline (IX) 其藥理活性則減弱很多。但在低劑量時其鎮痛作用卻幾乎相等。

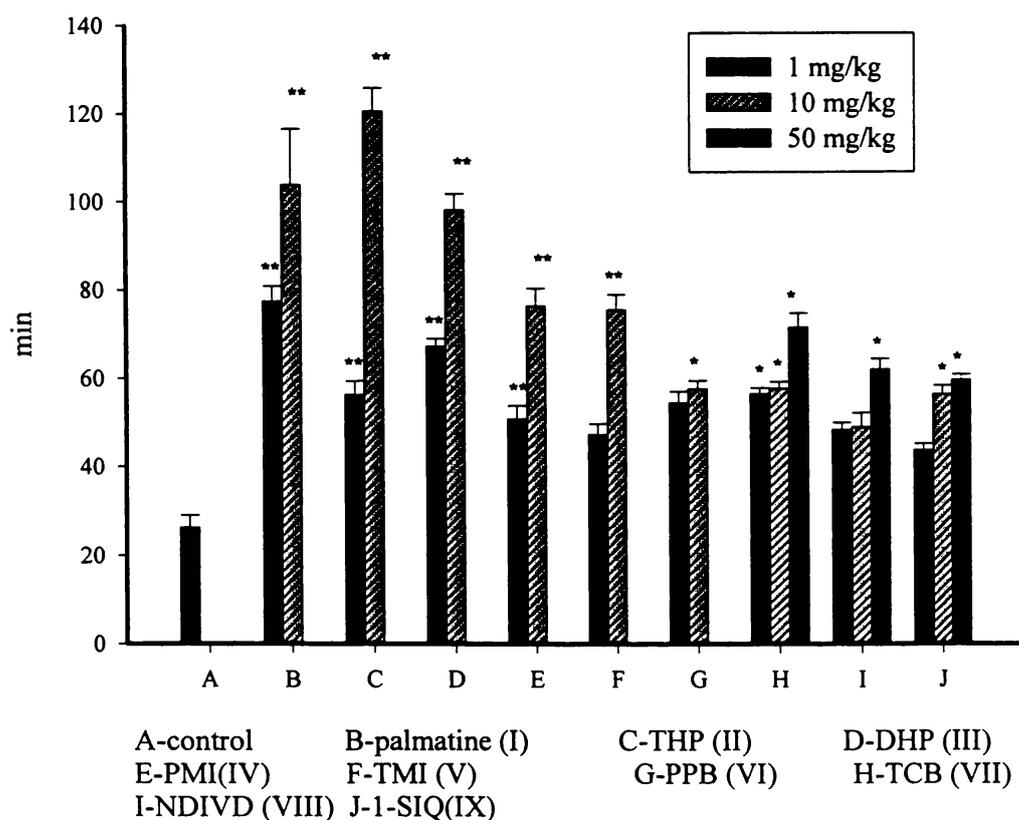


Fig. 1. Effect of Palmatine and Palmatine Dervatives Induces sedaton in Mice

1. mean \pm S.E. (n=6)

2. Duration: sleeping time of onset to righting reflex recover.

3. *P<0.05, **P<0.01, as compared with control group by Duncan's multiple range test.

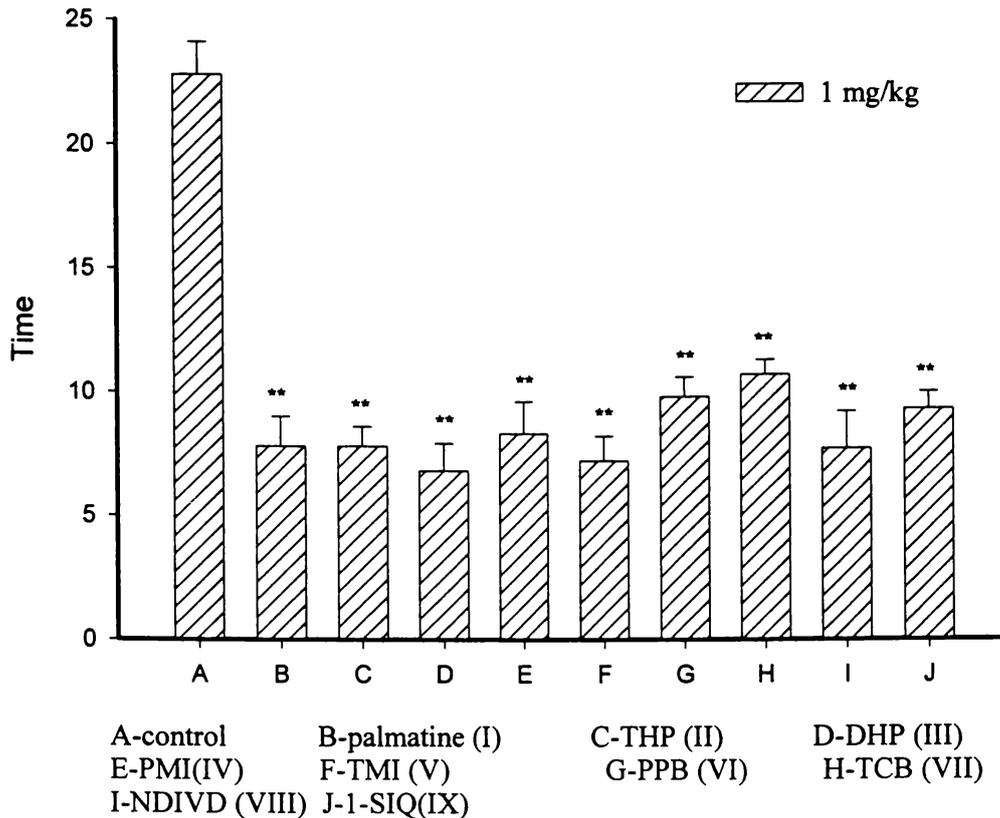


Fig. 2. Analgesic Effect of Palmatine and Palmatine Dervatives on The Writhing Response in Mice 1. mean \pm S.E. (n=6) 2. **P<0.01, as compared with control group by Duncan's multiple range test.

討 論

Palmatine (I) 屬原小藥鹼型生物鹼，結構中央含有四級氮原子及 2 個含雙甲基的芳香環；tetrahydropalmatine (II) 亦屬原小藥鹼型生物鹼，結構中央則具有三級氮原子；二者已知具有多種藥理作用¹⁻⁵。本實驗合成之化合物經核磁共振圖譜及質譜鑑定，再由文獻比對，證實為 7,8-dihydropalmatine (III)，7,8-dihydropalmatine methyl iodide (IV)，tetrahydropalmatine methyl iodide (V)，palmatinephenolbetaine (VI)，2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (VII)，1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (VIII) 及 1-spiroisoquinoline (IX)⁸⁻¹² 等，由於結構中均含氮故與生物鹼本身明顯的生理活性有著重要的關係。本研究先針對氮周圍環境進行改變，包含 (1) 三級氮及四級氮的轉換，例如 I \rightarrow III (2) 原來四個六員環基本結構開環及連接方式的改變，例如 I \rightarrow VII 以及 (3) 於環上加氧化基團等三種方式，例如 III \rightarrow VI。

早期的研究常以 berberine 為基本結構做成衍生物，再與 palmatine 及其他衍生物進行體內及體外抗瘧實驗，結果發現每個化合物在體內及體外均有抗菌作用，結構的抗菌活性與中心所帶的四級氮

原子和第 13 位碳上所接支鏈有關係¹⁵。另一方面，在抗菌活性上 isoquinoline 類化合物因其所接的支鏈不同，故呈現不同的抗菌活性，顯示支鏈改變後，其脂溶性亦隨之改變，對細胞膜上的脂質呈現不同的親和力，影響化合物進入細菌細胞膜內的能力，且藉由阻礙細菌 DNA、RNA 之合成而達到抗菌之作用，但其衍生物間抗菌作用仍有很大的差異⁵。相同的，palmatine 的活性亦與其脂溶性有關，因作用在中樞神經系統上之化合物必須通過血腦障壁才可達到作用，尤其是具有三級氮原子的化合物中樞藥理作用較強。

本研究中 palmatine 結構改變所形成之衍生物，其鎮靜作用相對於 palmatine 本身而言大多較弱，但鎮痛作用則與 palmatine 相似，顯示 palmatine 原來的母結構在鎮靜方面仍具有較好的作用。此外，結構改變對鎮靜作用方面，可能是因為 palmatine 結構改變使得化合物平面也有所改變，造成化合物與 D₁、D₂ 及 5-HT₂ 接受器間的親合力降低，使得鎮靜活性減弱³。在鎮痛方面，各衍生物對於抗發炎作用大致相同，所以作用強度改變不大。

綜合上述化學與藥理二方面之實驗結果，可推得下列兩個結論：(1) 保存母核四個環的完整很重要；當母核上的第 B、C 兩環分別裂開但仍保持環型三級胺時作用減弱。(2) 在母核氮原子與甲基形成四級銨鹽時，會使其鎮靜之藥理活性減弱，但對鎮痛作用沒有影響。

誌 謝

本研究承蒙行政院國科會專題研究計畫 NSC-81-0420-B-039-503 經費之補助，謹此表達感激之意。

參考資料

1. Schmeller T, Latz-Bruning B, Wink M. Biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores. *Phytochemistry* 44(2): 257-266, 1997.
2. Iwasa K, Nanba H, Lee D U, Kang S I. Structure-activity relationships of protoberberines having antimicrobial. *Planta Medica* 64:748-751, 1998.
3. Tang Y, Chen K X, Jiang H L, Jin G Z, Ji R Y. Molecular modeling of interactions between tetrahydroprotoberberines and dopamine receptors. *Acta Pharmacologica Sinica* (中國藥理學報) 17(1):8-12, 1996.
4. Chueh F Y, Hsieh M T, Chen C F, Lin M T. DL-Tetrahydropalmatine Produced Hypotension and Bradycardia in Rats Through the Inhibition of Central Nervous Dopaminergic Mechanisms. *Pharmacology* 51: 237-244, 1995.
5. Chueh F Y, Hsieh M T, Chen C F, Lin M T. Hypotensive and Bradycardic Effect of

- dl- Tetrahydropalmatine Mediated by Decrease in Hypothalamic Serotonin Release in the Rat. *Jpn J Pharmacol* 69: 177-180, 1995.
6. Hsieh M T, Su S H, Tsai H Y, Peng W H, Hsieh C C, Chen C F. Effects of palmatine on motor activity and the concentration of central monoamines and its metabolites in rats. *Japan J Pharmacol* 61:1-5, 1993.
 7. Sanders MM, Liu AA, Li T K, Wu H Y, Desai SD, Mao Y, Rubin EH, LaVoie EJ, Makhey D, Liu LF. Selective cytotoxicity of topoisomerase-directed protoberberine against glioblastoma cells. *Biochemical Pharmacology* 56(9): 1157-1166, 1998.
 8. Hanaoka M, Nagami K, Hirai Y, Sakurai S I, Yasuda S. Chemical transformation of protoberberines VIII . A novel synthesis of (±)-fumaricine and a formal synthesis of (±)-alpinigenine, *Chem Pharm Bull* 33(6): 2273-2280, 1985.
 9. Imai J, Kondo Y, Takemoto T. Reactions of protoberberine-type alkaloids-X I Synthesis of optically active Ochotensans. *Tetrahedron* 32:1973-1977, 1975.
 10. Hanaoka M, Cho W J, Yoshida S, Fueki T, Mukai C. Chemical transformation of protoberberines. XVI . Regioselective introduction of an oxyfunctionality at the C₁₂-position of the benzo [c] phenanthridine skeleton: A convenient synthesis of macarpine from oxychelirubine. *Chem Pharm Bull* 38(12): 3335-3340,1990.
 11. Shamma M, Moniot JL, Smeltz LA, Shores WA, Toke L. A one-step conversion of isoquinolinium salts into naphthalene derivatives. *Tetrahedron* 33: 2907-2911, 1977.
 12. Shinzo K, Tsutomu Y, Eiji K, Satoru T, Youko T, Shirishi S. Synthesis of ochotensine type 1-spiroisoquinoline dimethylsodium-induced rearrangement of N-methyltetrahydroprotoberberinium salt. *Chem Pharm Bull* 23(5):1171-1172, 1975.
 13. Fujimori H. Potentiation of barbital hypnosis as an evaluation method for CNS depressant. *Psychopharmacol* 7:374-377, 1965.
 14. 津田恭介, 藥效的評價 (1) 藥理試驗法 (上), 第一版, 弟人書館, 台北, p.283, 1971。
 15. Iwasa K, Km H S, Wataya Y, Lee D U. Antimalarial activity and structure-activity relationships of protoberberine alkaloids. *Eur J Med Chem* 33:65-69, 1998.

SEDATIVE AND ANALGESIC ACTIVITIES OF PROTOBERBERINE TYPE ALKALOID DERIVATIVES

Ruey-Ling Jiang¹, Chin-Sheng Wu², Li-Kang Ho⁴, Ming-Tsuen Hsieh¹,
Keh-Feng Huang³ and Yuan-Shiun Chang¹

¹*Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences,*

²*Graduate Institute of Pharmaceutical Chemistry, China Medical College,*

³*Institute of Applied Chemistry, Providence University,
Taichung, Taiwan*

⁴*Institute of Pharmacology, National Yang-Ming University,
Taipei, Taiwan*

(Received 29th May 1999, revised Ms received 30th July 1999, accepted 2nd August 1999)

Our studies used palmatine (I) and tetrahydropalmatine (II) as starting materials and synthesized seven different derivatives as follows: 7,8-dihydropalmatine (III), 7,8-dihydropalmatine methyl iodide (IV), tetrahydropalmatine methyl iodide (V), palmatinephenolbetaine (VI), 2,3,9,10-tetramethoxy-8,14-cycloberbin-13-one (VII), 1-(α -naphthyl)-3,4-dihydroisoquinoline vinyl diacetate (VIII), and 1-spiroisoquinoline (IX). They were evaluated for their sedative and analgesic activities. Results showed that they all lengthened the sleeping time which induced by pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) and the most potent one is palmatine (1 mg/kg; i.p.). The writhing response by injection of 1% acetic acid (0.1 ml/10g) was completely abolished when giving compound I, II, III, IV, and V at the dose of 10 mg/kg (i.p.), respectively. Comparison among these derivatives the following two conclusions were obtained: (1) It is important that the parent four ring skeleton is retained, effects diminished when the ring structure was opened. (2) Methylation of nitrogen on the parent nucleus to quaternary ammonium salt would reduce its activity.

Key Words: Protoberberine, Sedative, Analgesic, Palmatine.