

墨西哥鼠尾草活性成分的结构修饰

彭静*, 傅明花 (兰州军区乌鲁木齐药品器材供应站, 乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R284;R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)35-3289-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.08

摘要 目的:对墨西哥鼠尾草的活性成分 Salvinorin A 进行结构修饰,以获得新的化合物。方法:选择性水解 Salvinorin A C-2 位的酯,将得到的 Salvinorin B 分别与甲基丙二酰氯和苯甲酰氯进行酯化反应;选择性水解 C-18 位的酯后进行还原反应。结果:成功合成了两种新的酯类衍生物和一种醇类衍生物。结论:对 Salvinorin A 进行结构修饰是寻找新的镇痛药物的有效途径,本实验为进一步研究奠定了基础。

关键词 墨西哥鼠尾草; Salvinorin A; 结构修饰; 镇痛

Structure Modification of Effective Components of *Salvia divinorum*

PENG Jing, FU Ming-hua (Urumqi Drug & Equipment Supply Station, Lanzhou Military Command, Urumqi 830002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To modify the structure of Salvinorin A in *Salvia divinorum* in order to get new chemical compound. METHODS: Salvinorin A was selectively hydrolyzed in C-2 position to obtain salvinorin B, which served as the starting material of esterification with methyl malonyl chloride and benzoyl chloride; reduction happened after salvinorin A was selectively hydrolyzed in C-18 position. RESULTS: 2 kinds of ester derivatives and an ether derivative had been synthesized successfully. CONCLUSIONS: Structural modification of salvinorin A is an effective path to develop new analgesic medicine. All of these works will be the basis of further study.

KEY WORDS *Salvia divinorum*; Salvinorin A; Structure modification; Analgesic effect

墨西哥鼠尾草 (*Salvia divinorum*) 原产于墨西哥,对神经系统的作用非常强烈,具有致幻、欣快、镇静等作用,但持续时间较短,约能维持 1 h。现代药理学研究表明,墨西哥鼠尾草的活性成分 Salvinorin A 是选择性 κ -阿片受体激动药,具有镇静、镇痛等作用,但也存在焦虑、致幻、利尿等不良反应^[1-2]。构效关系研究表明,C-2 位和 C-18 位的取代基团对其活性有重要影响。为了筛选具有更强选择性、更少副作用的非成瘾性镇痛药物,笔者对 Salvinorin A 的 C-2 位和 C-18 位进行了结构修饰,获得了几种新的化合物,现报道如下。Salvinorin A 的结构式见图 1。

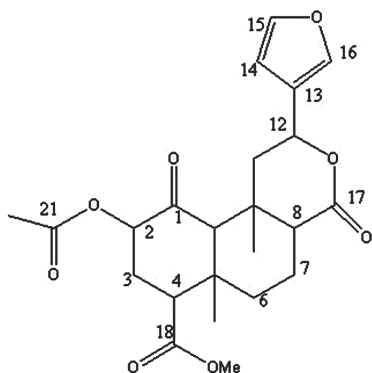


图 1 Salvinorin A 的结构式
Fig 1 Structure of Salvinorin A

1 材料

1.1 仪器

SZCL-2A 型数显智能控温磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); Busher 旋转蒸发器 (德国 IKA 公司); SHB-3 型真空水泵 (郑州长城仪器厂); BT124S 型电子分析天平 (北京赛多利斯仪器有限公司); QTRAP 型质谱仪 (美国 ABI 公司); AVANCE II 300 型核磁共振仪 (美国 Bruker 公司)。

1.2 药品与试剂

Salvinorin A (购于美国圣克鲁斯生物技术公司,批号: sc-204260,纯度 >99%); 甲基丙二酰氯 (济南晶海化工有限公司,批号: 20111218); 苯甲酰氯 (上海至鑫化工有限公司,批号: 20120209); 碘化锂 (上海中锂实业有限公司,批号: 0811101061); 硼烷四氢吡喃 (上海格物致知医药科技有限公司,批号: 20100730); GF254 薄层层析硅胶、300-400 目柱层析硅胶 (青岛海洋化工厂,批号分别为 20111105、20110427); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 C-2 位的结构修饰

将 Salvinorin A 水解,以所得产物 Salvinorin B 为原料,与不同的酰氯反应,制备新的酯类衍生物。

2.1.1 Salvinorin B 的制备 将 3.5 g (8.0 mmol) Salvinorin A 溶于 100 ml 无水甲醇中,加入 3.4 g (32.2 mmol) 碳酸钠,室温反应 4 h,减压蒸去甲醇,加入 150 ml 二氯甲烷,50 ml (2 mol/L) 盐酸洗涤 2 次,50 ml 饱和氯化钠洗涤 1 次,无水硫酸钠干燥,减压蒸去二氯甲烷,无水甲醇重结晶后得到白色固体 2.4 g,收率为 77%。IR (cm⁻¹): 3 469、2 953、1 734、1 204、1 162、879; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=4.5, 11.4$ Hz,

* 副主任护师。研究方向:药学。电话:0991-4995452

1H), 4.88 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=3, 13.5$ Hz, 1H), 2.42~2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.08~1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.55~1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (70.5 MHz, CDCl_3) δ : 206.2, 173.6, 172.4, 143.5, 139.5, 123.4, 108.5, 75.1, 69.9, 62.9, 52.1, 51.2, 48.1, 45.3, 42.8, 34.4, 34.2, 32.8, 24.5, 17.5, 15.2; 电子轰击质谱(EI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 413.17. Salvinorin A的水解见图2。

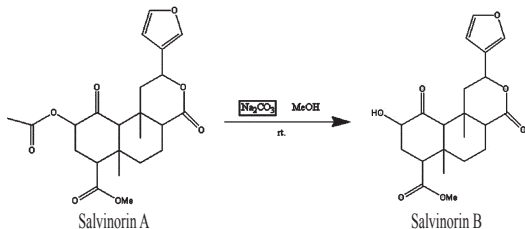


图2 Salvinorin A的水解

Fig 2 Hydrolysis of Salvinorin A

2.1.2 Salvinorin B与甲基丙二酰氯的酯化反应 将1.5 g(5 mmol) Salvinorin B和催化剂量的三乙胺溶解于100 ml二氯甲烷中,加入甲基丙二酰氯(12.5 mmol),室温反应3 h,薄层色谱检测反应完全后加入50 ml水除去水溶性原料和杂质,有机相用50 ml 0.01 mol/L 盐酸溶液洗涤1次,再用50 ml饱和碳酸氢钠洗涤1次,无水硫酸钠干燥后减压蒸去二氯甲烷,粗品用柱色谱进行纯化,流动相为环己烷-乙酸乙酯(1:1, V/V),得白色固体1.47 g,收率60%。IR(cm^{-1}): 3 469, 2 956, 1 762, 1 734, 1 204, 1 162, 879, 765; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=4.5, 11.4$ Hz, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.80 (dd, $J=3, 13.5$ Hz, 1H), 2.42~2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.08~1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.55~1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (70.5 MHz, CDCl_3) δ : 206.2, 173.6, 172.4, 167.08, 143.5, 139.5, 123.4, 108.5, 75.1, 69.9, 62.9, 52.9, 52.1, 51.2, 48.1, 45.3, 42.8, 41.1, 34.4, 34.2, 32.8, 24.5, 17.5, 15.2; EI-MS m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 513.24。Salvinorin B与甲基丙二酰氯的酯化反应见图3。

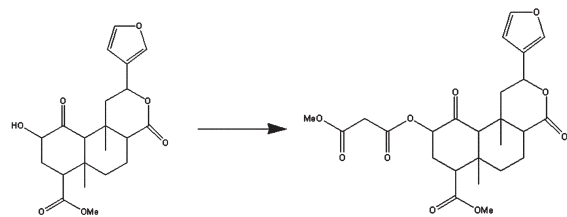


图3 Salvinorin B与甲基丙二酰氯的酯化反应

Fig 3 Esterification of methyl malonyl chloride and Salvinorin B

2.1.3 Salvinorin B与苯甲酰氯的酯化反应 将1.5 g(5 mmol) Salvinorin B和催化剂量的三乙胺溶解于100 ml二氯甲烷中,加入苯甲酰氯(12.5 mmol),室温反应3 h,薄层色谱检测反应完全后加入50 ml水除去水溶性原料和杂质,有机相用50 ml 0.01 mol/L 盐酸洗涤1次,再用50 ml饱和碳酸氢钠洗涤1次,无水硫酸钠干燥,减压蒸去二氯甲烷,粗品用柱色谱进行纯化,流动相为环己烷-乙酸乙酯(3:1, V/V),得淡黄色固体1.11 g,收率45%。IR(cm^{-1}): 3 469, 2 953, 1 734, 1 690, 1 300, 1 204, 1 162, 879, 750; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 2H), 7.44

(t, 1H), 7.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.35~7.16 (m, 3H), 6.31 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=4.5, 11.4$ Hz, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.80 (dd, $J=3, 13.5$ Hz, 1H), 2.42~2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.08~1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.55~1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (70.5 MHz, CDCl_3) δ : 206.2, 173.6, 172.4, 162.4, 143.5, 139.5, 134.5, 130.5, 128.9, 128.8, 123.4, 108.5, 75.1, 69.9, 62.9, 52.1, 51.2, 48.1, 45.3, 42.8, 34.4, 34.2, 32.8, 24.5, 17.5, 15.2; EI-MS m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 517.27. Salvinorin B与苯甲酰氯的酯化反应见图4。

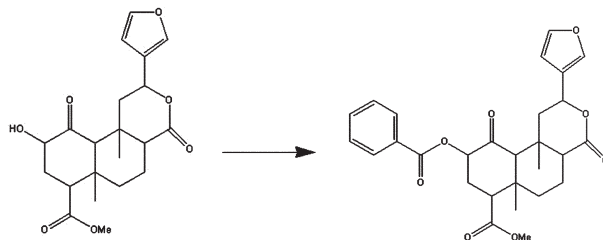


图4 Salvinorin B与苯甲酰氯的酯化反应

Fig 4 Esterification of benzoyl chloride and Salvinorin B

2.2 C-18位的结构修饰

2.2.1 Salvinorin A C-18位酯的水解 将3.5 g(8.0 mmol) Salvinorin A溶于100 ml吡啶中,加入碘化锂2.5 g(18.7 mmol),室温反应2 h,冷却至室温,减压蒸馏除去吡啶,残留物加入盐酸(1 mol/L)100 ml搅拌15 min,过滤析出的固体并用乙醚洗涤,重结晶后得到白色固体2.78 g,收率82%。

2.2.2 Salvinorin A C-18位酸的还原反应 将3.52 g水解产物(8.4 mmol)加入100 ml干燥四氢呋喃中,在氩气保护下滴加硼烷四氢呋喃(1.0 mol/L, 11 ml, 11 mmol),55 $^{\circ}\text{C}$ 反应2 h,薄层色谱检测反应完全后待溶液冷却至室温,滴加水以分解硼烷,减压除去溶剂后得到黏稠状物体,加入饱和碳酸氢钠后,用50 ml二氯甲烷提取3次,无水硫酸钠干燥,减压蒸去二氯甲烷,得到白色固体2.01 g,收率64%。IR(cm^{-1}): 3 468, 2 944, 1 727, 1 237, 1 162, 875; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=4.5, 11.4$ Hz, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.94 (dd, $J=10.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J=10.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=3, 13.5$ Hz, 1H), 2.42~2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08~1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.55~1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (70.5 MHz, CDCl_3) δ : 206.2, 173.6, 169.7, 143.5, 139.5, 123.4, 108.5, 75.1, 69.9, 62.9, 61.7, 50.2, 47.1, 45.3, 42.8, 34.4, 34.2, 32.8, 21.1, 17.9, 16.7, 15.3; EI-MS m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 427.17. Salvinorin A C-18位的结构修饰见图5。

3 讨论

κ -阿片受体为阿片受体的3个主要亚型(μ 、 κ 、 δ)之一,属于G蛋白偶联受体家族。由其介导的激动药不仅具有较强的镇痛、抗焦虑、抗抑郁和器官保护作用 $^{[3-4]}$,而且能降低呼吸抑制、便秘、成瘾性、耐受性等吗啡样(μ 受体)副作用,已成为一类新的具有开发前景的镇痛药 $^{[5-6]}$ 。

鼠尾草属(*Salvia*)植物隶属于唇形科(Labiatae),全球约有1 000种,药用的近30种,传统中药丹参以其根入药,具有多种药理学活性,并广泛应用于临床。墨西哥鼠尾草由于其对 κ -阿片受体的强烈作用及独特的结构受到药学界的关注,且许多

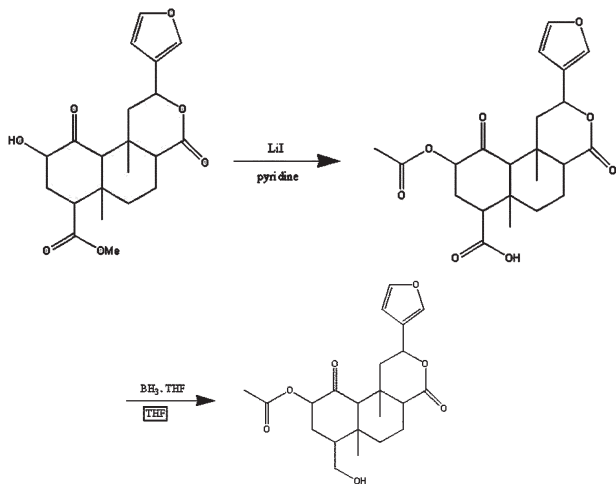


图5 Salvinorin A C-18位的结构修饰

Fig 5 Structure modification of Salvinorin A in C-18 position

学者认为其致幻作用不足以使人成瘾,反而可以用来开发新的镇静药,用于治疗疼痛、帕金森病以及各种精神性疾病^[7]。

目前,国内对鼠尾草的研究甚少,因此笔者就此展开了一系列工作。墨西哥鼠尾草活性成分 Salvinorin A 的分子中,存在C-2位、C-18位和C-17位3个酯键,构效关系研究显示,这几个位点的取代基团对活性有重要影响。又因为C-18位空间位阻较大、C-17位内酯开环条件较为苛刻,因此可以通过控制反应条件对几个酯键进行选择性水解。如,采用碳酸钠作为催化剂,仅水解C-2位的酯;采用碘化锂作为催化剂在吡啶中反应,可选择性裂解C-18位的酯键,生成锂盐和碘甲烷,由于C-2位没有甲基,因此不会参与反应。此外,水解反应会使C-8位的氢发生差向异构化,可通过柱色谱除去该杂质。

笔者合成了 Salvinorin A 的两种酯类衍生物和一种醇类衍生物,其对κ-阿片受体的亲和力、选择性尚有待考察;而C-8位的氢发生差向异构化是否会改变其生物活性也有待进一步实验证明,笔者拟通过测定化合物与小鼠卵巢细胞的作用以及

热板法、扭体法等进行镇痛药理作用的实验研究。

综上所述,由于 Salvinorin A 具有不同于其他κ-阿片受体激动药的独特结构,使得其研发具有更为深远的意义。希望笔者的一系列工作能为筛选具有更强活性、更少副作用的新型化合物提供新的思路和实验基础。

参考文献

- [1] Ranganathan M, Schnakenberg A, Skosnik PD, *et al.* Dose-related behavioral, subjective, endocrine, and psychophysiological effects of the opioid agonist salvinorin A in humans[J]. *Biol Psychia*, 2012, 72(10):871.
- [2] Tidgewell K, Harding WW, Schmidt M, *et al.* A facile method for the preparation of deuterium labeled salvinorin A[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 7(8):5 099.
- [3] Marchand F, Ardid D, Chapuye E, *et al.* Evidence for an involvement of supra-spinal D-and spinal L-opioid receptors in the anti hyperalgesic effect of chronically administered clomipramine in monon-europathic rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(1):268.
- [4] Nadal X, Banos JE, Kieffer BL, *et al.* Neu-rothatic pain is enhanced in delta-opioid receptorknockoutm ice[J]. *Eur J Neurosc*, 2006, 23(3):830.
- [5] Quock RM, Burkey TH, Varga E, *et al.* The D-opioid receptor: molecular pharmacology, signal transduction, and the determ ination of drug efficacy[J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(3):503.
- [6] Haven D, Hudkins DL, Dolle RE. Peripherally restricted opioid agonist as novel analgesic agents[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(7):743.
- [7] 张正付,陈鸿珊,李卓荣.鼠尾草属植物化学成分及活性研究新进展[J].*中国新药杂志*, 2007, 16(9):665.

(收稿日期:2013-06-26 修回日期:2013-07-16)

香港食物及卫生局局长高永文率团访问国家中医药管理局

本刊讯 2013年8月12日,国家卫生和计划生育委员会副主任、国家中医药管理局局长王国强在京会见了来访的香港食物及卫生局局长高永文一行。

王国强对高永文局长时隔一年再次率团访问国家中医药管理局表示欢迎,并回顾了双方在中医药领域的交流合作成果。王国强指出,近年来,内地与香港中医药交流与合作越来越紧密,两地中医药合作正面临前所未有的发展机遇。为适应新的形势发展需要,双方正在研究签署新一轮中医药合作协议。王国强表示,希望双方能以签署新一轮协议为契机,实现优势互补、深化合作、扩大交流,进一步推动两地中医药事业共同发展。王国强还对协议文本的草拟工作提出了两点希望:一是要从实处着手,多办实事,深化双方的务实合作,将协议的内容落到实处,使合作的成果惠及两地民众;二是要整合

思路,集思广益,重视和采纳两地相关业务部门和单位的意见建议,让新一轮协议的结构更严谨、内容更充实,使协议成为促进两地中医药领域合作的指导性文件。

高永文对国家中医药管理局长期以来对香港中医药事业的大力支持表示感谢。他介绍了香港近期推动中医药发展的一系列举措。他指出,加强与内地在中医药领域的交流合作,是香港食物及卫生局的一贯政策,希望双方尽快签署新一轮中医药合作协议,促进中医药在内地与香港共同发展。

双方还就共同推动中医药标准化建设、科学研究、人才培养等领域合作交换了意见与看法。

国家中医药管理局副局长于文明、国家中医药管理局国际合作司、人事教育司等部门负责人陪同会见。