

## 피페린 유도체의 합성 및 중추 억제작용에 관한 연구(V)

### —Methylenedioxyphenylalkenoic Acid Amide 유도체—

都京三 · 林中基 · 禹源植\* · 李殷芳\*

成均館大學校 藥學大學 · \*서울大學校 生藥研究所

(Received March 5, 1986)

## Syntheses and Central Nervous Depressant Activities of Piperine Derivatives (V)

### Methylenedioxyphenyl Alkenoic Acid Amides

Gyong Sam Do, Joong Ki Lim, Won Sick Woo\* and Eun Bang Lee\*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Seoul 170 and

\*Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea

**Abstract**—Thirteen compounds were synthesized by condensing the N-heterocyclic amines (piperidine, pyrrolidine, morpholine) and secondary aliphatic amines (dimethylamine, diethylamine) with 3,4-methylenedioxyphenylalkenoic acid chlorides for developing CNS depressants. Among them, N,N-diethyl-3,4-methylenedioxycinnamamide (IX) and N,N-dimethyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid amide (XII) exhibited strong activity in antagonism against pentylenetetrazole-induced convulsion, strychnine-induced convulsion and maximal electroshock seizure. N,N-Dimethyl-3,4-methylenedioxycinnamamide (VIII) showed more potent activity in antagonism against strychnine-induced convulsion and maximal electroshock seizure and in the prolongation of hexobarbital sleeping time.

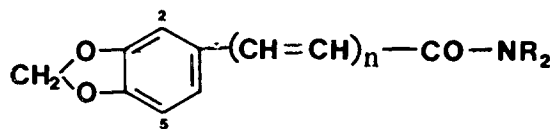
Piperine(이하 피페린)의 중추신경 억제작용이 있다는 사실이 밝혀진 이래에<sup>1-3)</sup>, 항경련제 개발을 위하여 많은 피페린유도체가 합성되었으나 이 합성물질들은 strychnine에 대해서는 강력한 항경련작용이 나타난 반면에, pentylenetetrazole에 대해서는 그 작용이 강력하지 못하였다.<sup>4-17)</sup>

이에 저자들은 3,4-methylenedioxyphenyl기를 모핵으로 하고 측쇄의 탄소수를 1개, 3개, 5개로 변화시킨 물질에, N-heterocyclic amine류(piperidine, pyrrolidine, morpholine), 2급 지방족 아민류(dimethylamine, diethylamine)을 결합시켜 합성한 화합물 13종(Fig. 1)에 대하여 중추신경억제작용을 조사하였다.

### 실 험 방 법

**합성**—3,4-methylenedioxybenzoic acid의 합성은 Cattelain 등의 방법<sup>8)</sup>에 준하였고, 3,4-methylenedioxycinnamic acid의 합성은 Grewe 등의 방법<sup>9)</sup>에 준하였으며, 5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid의 합성은殷 등<sup>5)</sup>의 방법에 준하였다.

상기의 각 산에 thionylchloride를 사용하여 일반적인 방법에 의하여 acid chloride를 합성하고 이 각 acid chloride 0.009mol을 아세톤 50ml에 용해한 것을 각 아민 0.008mol과 triethylamine 0.015mol을 아세톤 50ml에 용해한 용액에 병행 하에서 교반하면서 서서히 점적한 후, 상온에서 30분간 반응시킨 다음, 여과하고 그 여액을 감



| Compd | n | NR <sub>2</sub> | Compd | n | NR <sub>2</sub> |
|-------|---|-----------------|-------|---|-----------------|
| I     | 0 | a               | VIII  | 1 | d               |
| II    | 0 | b               | IX    | 1 | e               |
| III   | 0 | c               | X     | 2 | b               |
| IV    | 0 | e               | XI    | 2 | c               |
| V     | 1 | a               | XII   | 2 | d               |
| VI    | 1 | b               | XIII  | 2 | e               |
| VII   | 1 | c               |       |   |                 |

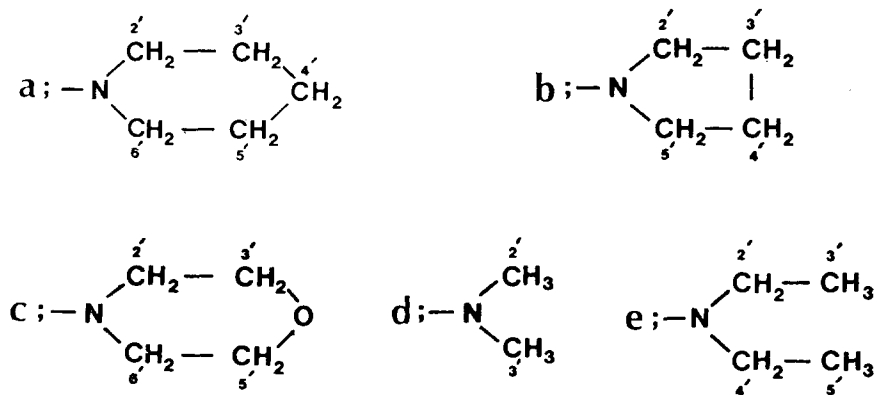


Fig. 1—Structures of acid amides.

압축축하여 얻은 결정을 벤젠으로 재결정하여 각 합성물질질을 얻었다.

**약리작용**— 전보<sup>4)</sup>와 동일하게 실시하였다.

#### 실험결과 및 고찰

**합성**—3,4-Methylenedioxybenzoic acid, 3,4-methylenedioxcinnamic acid, 5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid를 acid chloride로 합성한 물질에 아민류와 축합반응에 의하여 화합물 13종을 합성하였으며 (Table I ~ III), 축합반응시에 triethylamine을 Scavenger로

사용하여 반응을 촉진시켰다.

아민류중 dimethylamine(40~50% 수용액)은 가스로 발생시켜 합성반응에 사용하였다. 수득량은 N-heterocyclic 아민류가 2급 지방족 아민류보다 많았다.

**약리작용**—화합물 13종의 약리작용 실험에 관한 결과는 Table IV에 표시하였다.

급성독성에 있어서 N-[5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoyl]morpholine(**XI**)은 LD<sub>50</sub>이 2,000mg/kg이상이고, N-(3,4-methylenedioxybenzoyl)morpholine(**III**), N-(3,4-methylenedioxcinnamoyl)piperidine(**V**), N-

Table I—Yields, analytical and IR data of acid amides.

| Compound | Mp (°) | Formula   | Yield (%) | Analysis (%) |      |      |       |      |      | IR C=O (cm <sup>-1</sup> ) |
|----------|--------|---|-----------|--------------|------|------|-------|------|------|----------------------------|
|          |        |   |           | Calcd.       |      |      | Found |      |      |                            |
|          |        |   |           | C            | H    | N    | C     | H    | N    |                            |
| I        | 52~3   | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> | 72        | 66.92        | 6.48 | 6.01 | 66.78 | 6.42 | 5.7  | 1,630                      |
| II       | 62~3   | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> | 65        | 65.72        | 5.99 | 6.39 | 65.41 | 5.93 | 6.28 | 1,625                      |
| III      | 81~3   | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> | 67        | 61.25        | 5.57 | 5.96 | 61.27 | 5.52 | 5.58 | 1,630                      |
| IV       | 65~6   | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> | 54        | 65.12        | 6.84 | 6.33 | 64.82 | 7.12 | 6.03 | 1,625                      |
| V        | 86~7   | C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> | 68        | 69.46        | 6.61 | 5.40 | 69.35 | 6.81 | 5.14 | 1,650                      |
| VI       | 144~5  | C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> | 67        | 68.54        | 6.61 | 5.71 | 68.33 | 6.41 | 5.51 | 1,650                      |
| VII      | 156~7  | C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> | 73        | 64.34        | 5.79 | 5.36 | 64.40 | 5.88 | 5.10 | 1,645                      |
| VIII     | 114~5  | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> | 59        | 65.72        | 5.98 | 6.36 | 65.76 | 5.96 | 6.36 | 1,650                      |
| IX       | 66~7   | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> | 45        | 67.98        | 6.93 | 5.67 | 67.83 | 6.90 | 5.38 | 1,645                      |
| X        | 141~2  | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> | 65        | 70.18        | 6.32 | 5.16 | 70.39 | 6.27 | 4.94 | 1,645                      |
| XI       | 170~1  | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> | 76        | 66.87        | 5.97 | 4.88 | 66.58 | 5.86 | 4.74 | 1,645                      |
| XII      | 162~3  | C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> | 70        | 68.54        | 6.17 | 5.71 | 68.25 | 6.03 | 5.54 | 1,645                      |
| XIII     | 94~5   | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> | 68        | 70.29        | 7.01 | 5.13 | 69.98 | 7.02 | 4.83 | 1,645                      |

Table II—<sup>1</sup>H NMR data of acid amides (ppm from TMS).

| Comp. | CH <sub>2</sub> <O (s) | Arom. & Olef. (m) | Base  |
|-------|------------------------|-------------------|---|
| I     | 5.95                   | 6.70~6.95(3H)     | 3.45(4H, bs, H-2', 6'); 1.62(6H, bs, H-3', 4', 5')              |
| II    | 5.95                   | 6.70~7.10(3H)     | 3.45(4H, bs, H-2', 5); 1.87(4H, m, H-3', 4')                    |
| III   | 5.95                   | 5.75~6.95(3H)     | 3.65(8H, s, H-2', 3', 5', 6')                                   |
| IV    | 5.95                   | 6.70~6.95(3H)     | 3.33(4H, q(J=7Hz), H-2', 4'); 1.20(6H, (J=7Hz), H-3', 5')       |
| V     | 5.95                   | 6.55~7.60(5H)     | 3.57(4H, bs, H-2', 6'); 1.60(6H, bs, H-3', 4', 5')              |
| VI    | 5.95                   | 6.40~7.70(5H)     | 3.58(4H, t-like(J=6.2Hz), H-2', 5'); 1.96(4H, m, H-3', 4')      |
| VII   | 5.95                   | 6.50~7.70(5H)     | 3.70(8H, s, H-2', 3', 5', 6')                                   |
| VIII  | 5.95                   | 6.55~7.65(5H)     | 3.08(6H, bs, H-2', 3')  |
| IX    | 5.95                   | 6.50~7.75(5H)     | 3.30(4H, q(J=7Hz), H-2', 4'); 1.20(6H, t-like(J=7Hz), H-3', 5') |
| X     | 5.95                   | 6.15~7.60(7H)     | 3.55(4H, t(J=6.2Hz), H-2', 5'); 1.90(4H, m, H-3', 4')           |
| XI    | 5.94                   | 6.25~7.65(7H)     | 3.65(8H s, H-2', 3', 5', 6')                                    |
| XII   | 5.94                   | 6.25~7.55(7H)     | 3.05(6H, bs, H-2', 3')  |
| XIII  | 5.95                   | 6.25~7.65(7H)     | 3.42(4H, q(J=7Hz), H-2', 4'); 1.23(6H, t(J=7Hz), H-3', 5')      |

(3,4-methylenedioxyphenyl) pyrrolidine(VI) 및 N,N-dimethyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid(XII)는 LD<sub>50</sub>이 1,000mg/kg 이상으로서 독성이 비교적 약한 화합물이다. 그 밖의 화합물은 LD<sub>50</sub>이 350~870mg/kg로서

피페린에 비하여는 급성독성이 강하다.

항 pentylenetetrazole경련작용 실험에서 피페린의 ED<sub>50</sub>은 211.5mg/kg인데, N,N-diethyl-3,4-methylenedioxyphenylamide(IX)의 ED<sub>50</sub>이 109.6mg/kg, 화합물 XII는 107.2mg/kg으로

**Table III**-<sup>13</sup>C NMR data of acid amides (ppm from TMS).

| Carban              | I     | II                | III   | IV    | V                 | VI                | VII   | VIII              | IX                | XI    | XIII              |
|---------------------|-------|-------------------|-------|-------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|
| C-1                 | 129.5 | 130.8             | 128.8 | 130.3 | 129.9             | 129.5             | 129.2 | 129.7             | 129.5             | 130.8 | 130.5             |
| C-2                 | 107.2 | 107.8             | 107.9 | 106.8 | 106.2             | 106.0             | 106.0 | 106.2             | 106.0             | 105.5 | 105.0             |
| C-3                 | 146.8 | 143.7             | 147.6 | 147.0 | 148.0             | 148.0             | 148.2 | 148.0             | 147.8             | 148.2 | 147.8             |
| C-4                 | 148.0 | 148.9             | 148.0 | 148.0 | 148.8             | 148.8             | 149.0 | 149.0             | 148.5             | 148.4 | 147.8             |
| C-5                 | 107.5 | 107.9             | 108.0 | 107.5 | 108.3             | 108.3             | 108.3 | 108.3             | 108.0             | 103.3 | 108.0             |
| C-6                 | 120.0 | 121.5             | 121.3 | 120.0 | 123.3             | 123.3             | 123.3 | 123.7             | 123.0             | 124.8 | 122.0             |
| C- $\alpha$         | —     | —                 | —     | —     | 115.8             | 114.4             | 114.4 | 115.5             | 115.5             | 118.8 | 120.0             |
| C- $\beta$          | —     | —                 | —     | —     | 141.8             | 142.6             | 142.6 | 142.0             | 141.4             | 143.3 | 142.0             |
| C- $\gamma$         | —     | —                 | —     | —     | —                 | —                 | —     | —                 | —                 | 124.8 | 125.0             |
| C- $\delta$         | —     | —                 | —     | —     | —                 | —                 | —     | —                 | —                 | 139.0 | 138.0             |
| C=O                 | 169.0 | 169.2             | 170.0 | 170.3 | 165.5             | 164.6             | 165.8 | 167.0             | 164.5             | 159.8 | 165.8             |
| C-2'                | 45.5  | 49.2 <sup>a</sup> | 45.2  | 40.7  | 46.5 <sup>c</sup> | 46.2 <sup>d</sup> | 44.6  | 37.0 <sup>f</sup> | 41.2 <sup>g</sup> | 44.0  | 41.5 <sup>i</sup> |
| C-3'                | 25.4  | 26.0 <sup>b</sup> | 66.5  | 13.0  | 26.0              | 25.8 <sup>e</sup> | 66.5  | 35.5 <sup>f</sup> | 14.2 <sup>h</sup> | 66.8  | 14.2 <sup>j</sup> |
| C-4'                | 23.9  | 24.3 <sup>b</sup> | —     | 40.7  | 24.6              | 24.0 <sup>e</sup> | —     | —                 | 40.2 <sup>g</sup> | —     | 40.2 <sup>i</sup> |
| C-5'                | 25.4  | 46.0 <sup>a</sup> | 66.5  | 13.0  | 26.0              | 45.7 <sup>d</sup> | 66.5  | —                 | 12.6 <sup>h</sup> | 66.8  | 12.8 <sub>j</sub> |
| C-6'                | 45.5  | —                 | 45.2  | —     | 43.0 <sup>c</sup> | —                 | 44.6  | —                 | —                 | 44.0  | —                 |
| CH <sub>2</sub> <O— | 100.8 | 101.3             | 101.3 | 101.0 | 101.4             | 101.2             | 101.2 | 101.3             | 101.0             | 101.2 | 100.9             |

a-j, Assignment may be reversed.

**Table IV**-Pharmacological effects of acid amides.

| Compound | Acute toxicity <sup>1)</sup>     | scPTZ <sup>2)</sup>     |                | scSTN <sup>3)</sup>     |               | MES <sup>4)</sup>       |                | RR <sup>5)</sup>        |               | ipHB <sup>6)</sup>      |                           |
|----------|----------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|---------------|-------------------------|----------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------|
|          | LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>p.o. | dose<br>(mg/kg)<br>p.o. | conv./<br>used | dose<br>(mg/kg)<br>p.o. | died/<br>used | dose<br>(mg/kg)<br>p.o. | conv./<br>used | dose<br>(mg/kg)<br>p.o. | drop/<br>used | dose<br>(mg/kg)<br>p.o. | sleeping<br>time<br>(min) |
| Control  | —                                | —                       | 8/10           | —                       | 8/8           | —                       | 10/10          | —                       | 0/10          | —                       | 19.8±3.65                 |
| Piperine | 1,636.8                          | 200                     | 4/10           | 75                      | 4/8           | 1,300                   | 10/10          | 90                      | 6/10          | 18.0                    | 42.2±5.96**               |
| I        | 350(172~714)                     | 128                     | 7/10           | 75                      | 5/8           | 75                      | 10/10          | 128                     | 6/10          | 30                      | 44.5±3.97**               |
| II       | 740(592~925)                     | 200                     | 10/10          | 6.9 <sup>7)</sup>       | —             | 200                     | 10/10          | 200                     | 9/10          | 30                      | 47.7±3.29**               |
| III      | >1000                            | 200                     | 8/10           | 75                      | 5/8           | 500                     | 10/10          | 200                     | 5/10          | 30                      | 26.3±5.46                 |
| IV       | 350(180~679)                     | 200                     | 9/10           | 75                      | 5/8           | 200                     | 5/10           | 200                     | 8/10          | 30                      | 59.9±5.12**               |
| V        | >1000                            | 200                     | 6/10           | 9.4 <sup>7)</sup>       | —             | 500                     | 6/10           | 200                     | 5/10          | 30                      | 27.2±4.35                 |
| VI       | >1000                            | 200                     | 6/10           | 75                      | 5/8           | 500                     | 8/10           | 200                     | 6/10          | 30                      | 18.0±7.73                 |
| VII      | 522(318~856)                     | 200                     | 10/10          | 75                      | 8/8           | 250                     | 10/10          | 200                     | 3/10          | 30                      | 27.3±5.71                 |
| VIII     | 870(744~1,018)                   | 200                     | 8/10           | 29.5 <sup>7)</sup>      | —             | 199.5 <sup>7)</sup>     | —              | 200                     | 4/10          | 30                      | 37.7±4.30*                |
| IX       | 760(576~1,003)                   | 109.6 <sup>7)</sup>     | —              | 14.3 <sup>7)</sup>      | —             | 100 <sup>7)</sup>       | —              | 200                     | 7/10          | 30                      | 35.5±8.34                 |
| X        | 760(500~1,175)                   | 200                     | 5/10           | 13.2 <sup>7)</sup>      | —             | 400                     | 8/10           | 200                     | 8/10          | 30                      | 43.5±3.05**               |
| XI       | >2000                            | 200                     | 7/10           | 53.5 <sup>7)</sup>      | —             | 1,000                   | 10/10          | 200                     | 9/10          | 30                      | 26.3±2.53                 |
| XII      | >1000                            | 107.2 <sup>7)</sup>     | —              | 7.2 <sup>7)</sup>       | —             | 500                     | 5/10           | 200                     | 1/10          | 30                      | 29.3±4.78                 |
| XIII     | 890(563~1,406)                   | 200                     | 8/10           | 5.1 <sup>7)</sup>       | —             | 450                     | 6/10           | 200                     | 0/10          | 30                      | 19.3±5.74                 |

1) Figures in parentheses indicate 95% confidence limit. 2) scPTZ; Subcutaneous pentylenetetrazole(85mg/kg) seizure threshold test. 3) scSTN; Subcutaneous strychnine(1.5mg/kg) mortality test. 4) MES; Maximal electroshock(50mA, 0.2 sec.) seizure test. 5) RR; Rotarod test. 6) ipHB; Hexobarbital(50mg/kg, i.p.) hypnosis test. The data were expressed as mean±S.E. of 10 mice. \* p<0.05, \*\* p<0.01. 7) ED<sub>50</sub> value.

피페린의 작용보다 강력하였다. 특히 화합물 **XII**는 화합물 **IX**보다 독성이 적으며 서로의 항경련 작용의 강도는 유사하였다.

항 strychnine 경련작용실험에서는 피페린은 75mg/kg 투여량에서 마우스 8마리중 4마리가 경련이 억제되었으나 N-(3,4-methylenedioxybenzoyl)pyrrolidine(**II**)의 ED<sub>50</sub>은 6.9mg/kg, 화합물 **V**의 ED<sub>50</sub>은 9.4mg/kg, N, N-dimethyl-3,4-methylenedioxycinnamamide(**VIII**)의 ED<sub>50</sub>은 29.5mg/kg, 화합물 **IX**의 ED<sub>50</sub>은 14.3mg/kg, 화합물 **X**의 ED<sub>50</sub>은 13.2mg/kg, 화합물 **XI**의 ED<sub>50</sub>은 53.5mg/kg, 화합물 **XII**의 ED<sub>50</sub>은 7.2mg/kg, 화합물 **XIII**의 ED<sub>50</sub>은 5.1mg/kg로서 모두 피페린보다 강력한 억제작용을 나타내었다.

항電氣경련작용 실험에 있어서 피페린은 1,300mg/kg에서 작용이 전혀 없었으나 화합물 **IX**는 작용이 강하여 ED<sub>50</sub>이 100mg/kg, 화합물 **VIII**은 ED<sub>50</sub>이 199.5mg/kg으로 大發作에 강력한 억제작용이 있었다. 또 화합물 **IV**와 **XII**는 각각 200 및 500mg/kg에서 50%의 억제효과가 나타났다.

근육이완작용 실험에서는 각 화합물에 200mg/kg을 투여하였으나 대부분 약한 근육이완작용을 나타내었다. 항경련 효과에 있어서 골격근 이완작용은 기대하지 않는 부작용으로 알려져 있다. 피페린을 90mg/kg 투여시와 비교할때 각 화합물 200mg/kg이나 되는 대량을 투여했을때 항경련 작용을 나타내는 화합물 **V**, **VIII**, **XII** 및 N, N-diethyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid amide(**XIII**)은 더 약한 근육이완작용을 나타냈다. 또한 같은 용량에서 화합물 **IX**, **XII**, **X** 및 **XI**은 보다 강한 경향을 나타냈다.

Hexobarbital 수면시간에 대한 작용에서 피페린은 18mg/kg 투여시에 113%의 수면시간 연장작용이 나타났으나 각 화합물 30mg/kg을 투여시에 화합물 N-(3,4-methylenedioxybenzoyl)piperidine(**I**), **II**, N, N-diethyl-3,4-methylenedioxybenzamide(**IV**), **X**은 피페린보다도 강력하게 수면시간이 연장되었으며 특히 화합물 **IV**는 207.7%의 강한 작용을 나타냈다.

종합적으로 보면 화합물 **II**가 strychnine경련

에 대한 길항작용과 수면시간 연장작용이 강하였으나, pentetrazole경련 및 전기적 경련에 대한 길항작용이 없으며, Rotarod실험에 의한 근육이완작용이 나타났으며 화합물 **V**는 strychnine경련에 대한 억제작용이 있고 근육이완작용이 약하였다. 화합물 **VIII**은 strychnine경련 및 전기경련에 대한 길항작용이 강하며 수면시간 연장효과가 있으며 근육이완작용이 약하였다. 또 화합물 **IX**는 화학적 경련 및 전기적 경련에 모두 강력한 길항작용을 나타냈으며 hexobarbital수면시간에 대하여는 약간 연장하는 경향을 나타냈으나 유의성 있는 차이는 아니었다. 화합물 **X**도 화학적 및 전기적 경련에 모두 강력한 길항작용과 hexobarbital 수면시간의 연장효과를 나타냈다.

화합물 **XII**는 화학적 경련 및 전기적 경련에 모두 유효한 길항작용이 있었으며 수면시간은 약간의 연장경향을 나타내었으나 근육이완작용은 거의 없었다. 화합물 **XIII**은 strychnine경련에 대한 작용이 강하고 근육이완작용은 인정할 수 없었다.

## 결 론

1) 3,4-methylenedioxybenzoic acid, 3,4-methylenedioxycinnamic acid, 5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid의 acid chloride와 N-heterocyclic 아민류(piperidine, pyrrolidine, monopholine)와 2급지방족 아민류(dimethylamine, diethylamine)를 동일 조건하에 축합시켜 13종의 피페린 유도체를 합성하였다.

2) N, N-diethyl-3,4-methylenedioxycinnamamide(**IX**), N, N-dimethyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid amide(**XII**)는 항 pentetrazole 경련작용, 항 strychnine 경련작용, 항電氣경련작용이 강력하였고 급성독성도 적으므로 항전간약으로 기대할 만한 화합물이다.

3) N, N-Dimethyl-3,4-methylenedioxycinnamamide(**VIII**)은 strychnine경련과 전기경련에 대하여 항경련작용이 있고 수면연장작용이 있으며

로 기대할 화합물이다.

### 문 헌

- 1) Woo, W.S., Shin, K.H., Kim, I.C., and Lee, C.K.: A survey of the response of Korean medicinal plants on drug metabolism. *Arch. Pharm. Res.* **1**, 13 (1978).
- 2) Shin, K.H., Yun, H.S., Woo, W.S., and Lee, C.K.: Pharmacologically active principle of *Pipper retrofractum*. *Kor. J. Pharmacogn.* **10**, 69 (1979).
- 3) Woo, W.S., Lee, E.B., and Shin, K.H.: Central nervous depressant activity of piperine. *Arch. Pharm. Res.* **2**, 121 (1979).
- 4)林中基, 李東雄, 李眞榮, 金蓮順, 禹源植, 李殷芳: Piperine 유도체의 합성 및 중추억제작용에 관한 연구(I). 3,4-Methylene dioxycinnamic acid 유도체. 약학회지 **26**, 189 (1982).
- 5)殷載順, 林中基, 金完柱, 禹源植, 李殷芳: Piperine 유도체의 합성 및 중추억제작용에 관한 연구(II). Piperic acid 유도체. 약학회지 **27**, 283(1983).
- 6)李漢九, 林中基, 李殷芳, 禹源植: Piperine 유도체의 합성 및 중추억제작용에 관한 연구(III), N-Piperoyl acid 유도체. 약학회지 **27**, 289 (1983).
- 7)沈英基, 林中基, 李殷芳, 禹源植: 피페린 유도체의 합성 및 중추 억제작용에 관한 연구(IV). 피페리딘에 치환기를 도입한 피페린 유도체. 약학회지 **29**, 253 (1985).
- 8) Cattelain, E.: The preparation of piperonylic acid from piperonal. *Bull. Soc. Chim.* **39**, 1186 (1926).
- 9) Grewe, R., Freist, W., Neumann, H., and Kersten, S.: Über die Inhaltsstoffe des Schwarzen Pfeffers. *Chem. Ber.* **103**, 3752 (1970).