

Protoberberine의 고급지방산 유도체합성 및 활성연구(V)

김신규* · 권창호 · 육창수 · 노영수 · 서성훈 · 정세영 ·

정성현 · 김동현 · 황순호

경희대학교 약학대학 부설경희동서약학연구소

(Received October 31, 1991)

Synthesis of Protoberberine Derivatives and Their Biological Activities

Sin-Kyu Kim*, Chang-Ho Kwon, Chang-Soo Yook, Young-Soo Rho, Seong-Hoon Seo,
Se-Young Choung, Sung-Hyun Chung, Dong-Hyun Kim and Soon-Ho Hwang

Research Institute of East-West Pharmacy Attached to College of Pharmacy
Kyung Hee University, Seoul 130-710, Korea

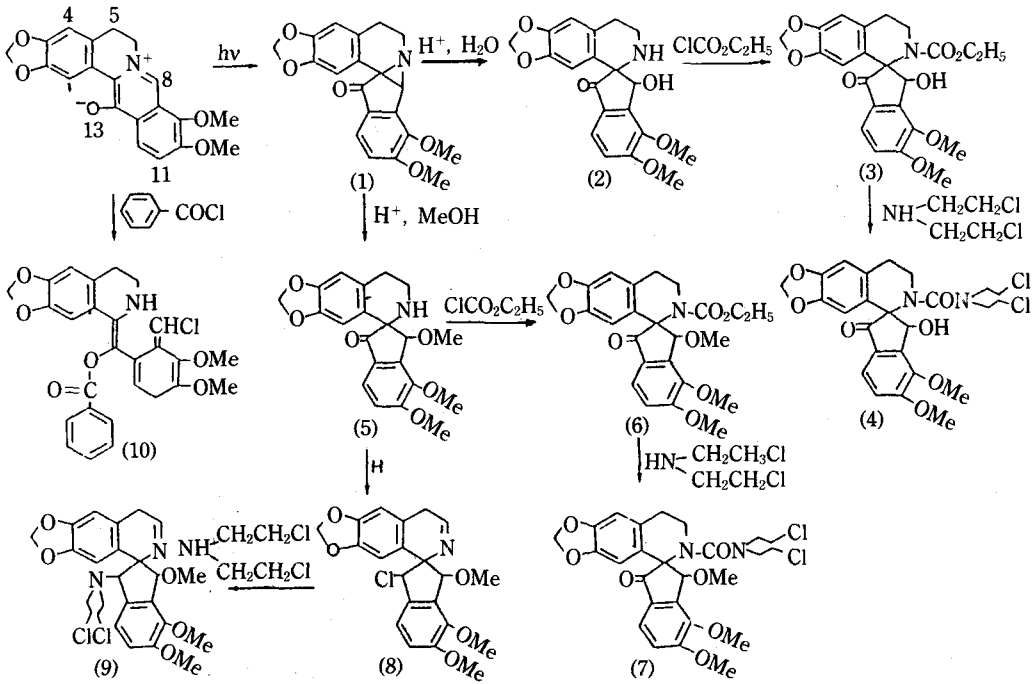
Abstract—Irradiation of phenolbetaine in a stream of nitrogen produced 8,14-cycloberberine[1]. Compound[1] was treated with 10% HCl solution to give the 8-hydroxycycloberberine[2] in 67.7% yield. Subsequently addition of ethylchloroformate to the compound[2] gave rise to the 8-hydroxy-7-ethylcarboxy-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[3] in 78% yield. Treatment of the compound[3] with bis-(2-chloroethyl)amine then lead to the 7-bis(2-chloroethyl)carbamyl-norochotensane[4]. On the other hand the compound[5], which is the 8-methoxynorochotensane, was derived when compound[1] was treated with methanol in a few drops of BF₃. Treatment of the compound[6], and the compound[7], 7-bis(2-chloroethyl)-carbonyl-8-methoxy-norocheyensane, was then synthesized by reaction of the compound[6] with bis(2-chloroethyl) amine. In the other synthetic pathway when compound[5] was treated with POC₃ in dried benzene, 13-chloro-6-ene-norochetensane[8] with 42% yield was formed. Finally the 13-bis-(2-chloroethyl) amino-8-methoxy-norochotensane[9] was produced when we treated the compound[8] with bis-(2-chloroethyl) amine. In another pathway, reaction between phenolbetaine which is the precursor of the compound[1] and benzoylchloride in dried chloroform gave us the 5,6,7 trihydro-2,3-methylene-dioxy-9-chloromethyl-10,11-dimethoxyphenylisoquinoline-8-benzoate[10] in 73% yield. The results of biological activities for these compounds are also presented in Table I and II.

Keywords □ 8,14-Cycloberberine, bis(2-chloroethyl) amine, norochotensane, regioselective ring cleavage, ethylchloroformate, berberinephenolbetaine borontrifluoridethylether.

Protoberberine 유도체의 합성은 Takemoto,¹⁾ Kondo,²⁾ Iwasa³⁾ Hanaoka 등⁴⁾의 최근까지의 보고에 의하면 protoberberine alkaloid의 반응성, 또는 berberine의 13위치에 여러가지 유도체를 도입시킨 화합물 및 neoberberine acetone 유도체 등에 관한 화합물이 합성보고 된 바 있다. M. Hanaoka 등⁴⁻⁷⁾ berberine의 7, 8위치의 개열생성체와 8위치에 여러가지 alkyl 화합물 도입시킨 화합물을 합성보고 하였다. 김 등⁸⁾은

berberine을 8-methyl-8,14-cycloberberine으로 유도하고 13위치를 NaBH₄로 환원하여 13-hydroxy-8,14-cycloberberine을 합성하고, 이것을 다시 CH₂O와 가열처리하여 7, 8위치를 adduct한 화합물로 유도하고, cycloberberine을 10% HCl로 처리하여 7, 8위치가 개열되고 8위치에 OH기가 도입된 화합물(hydro체)을 합성하였으며, 이 화합물에 CH₂O를 작용하여 7, 8위치가 CH₂O-로 adduct된 9,10-dimethoxy-8-methyl-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane-7, 8-epoxy-methane을 합성하였으며, hydro체에 다시 ClCO₂C₂H₅

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1—Synthesis of protoberberine derivatives

를 작용시켜 7, 8위치가 adduct된 화합물 9, 10-dimethoxy-8-methyl-2, 3-methylenedioxy-13-oxo-norchoctensane-7, 8-carbolactone을 합성하여 각각에 대한 활성을 검토보고 하였으며 최근에 김 등⁹⁻¹¹⁾은 berberine을 8-alkylphenolbetaine체로 유도 후 dimethylacetylenedicarboxylate와 작용하여 8, 14-ethanoberberine으로 유도하고, 이것을 EtOH와 reflux하여 8H-isoquinolino-[2, 1-b]-benzazocine을 합성한 후 화합물 각각에 대한 활성을 보고하였으며, 또한 protoberberine 유도체합성에서 골격변환생성물 11, 12-dimethoxy-2, 3-methylenedioxy-5, 6-dihydro-8H-dibenzo[a, b]-quinolizine-8-one을 합성하고 이 화합물을 7, 14위치를 개열한 화합물로 7, 8-dihydro-1, 2-dimethoxy-6-methyl-10, 11-methylenedioxybenzo[c, g]-azocine-5-one을 합성하고 5위치를 환형성화합물로 5-hydroxyazocine체로 유도하였다. azocine-5-one을 MeLi과 작용하여 7, 8-dihydro-1, 2-dimethoxy-5, 6-dimethyl-5-hydroxy-10, 11-methylenedioxybenzo[c, g]-azocine을 합성하여 다시 OH기를 acetyl화한 화합물을 합성하여 각각 화합물에 대한 생리활성을 보고한 바 있다. M. Hanaoka 등¹²⁻¹⁴⁾은 protoberberine

유도체의 활성에 많은 관심을 갖고 연구를 추진하던중 화합물[1]과 [3]이 항암작용과 항세균작용이 인정되어 저자 등은 여기에 관심을 갖고 더욱 연구검토하고자 본 연구에 착수하였으며, 8, 14-cycloberberine[1]을 합성하여 acetone 용액중에 회염산과 처리하여 8위치에 OH기를 도입시킨 화합물[2]로 유도하고 이것을 ethylchloroformate와 작용하여 7위치에 ethoxy carbonyl기 도입 화합물[3]을 합성한 후 [3]에 bis-(2-chloroethyl)amine을 작용시켜 7위치에 bis-(chloroethyl)amine이 도입된 화합물[4]를 합성하였다. 화합물[1]의 8위치에 OMe기를 도입시킬 목적으로 MeOH용매중 10% HCl과 또는 BF_3Et_2O , MeOH와 reflux하여 8위치에 $-OCH_3$ 가 도입된 화합물[5]를 합성하고 7위치내에 ethoxy carbonyl기를 도입목적으로 ethylchlorocarbonate와 작용하여 화합물[6]을 얻을 수 있었다.

이 화합물[6]을 bis(2-chloroethyl)amine과 작용하여 7위치에 bis(2-chloroethyl)amine이 도입되고 8위치에 OMe기가 도입된 화합물[7]을 합성하였다. 13위치에 bis(2-chloroethyl)amine기를 도입할 목적으로 화합물[5]를 $POCl_3$ 와 가열처리하여 13위치에 Cl기가

도입된 화합물[8]을 합성한 후 여기에 bis(2-chloroethyl)amine을 작용시켜 13위치에 bis(2-chloroethyl)amine이 도입된 화합물[9]를 합성할 수 있었다. Phenolbetain을 7, 8위 개열되고 13위치에 구전자체를 도입시킬 목적으로 betaine체를 benzoylchloride와 처리하여 화합물[10]을 합성할 수 있었다(Scheme 1).

상기와 같이 합성한 화합물[1]-[10]을 각각에 대하여 항암작용(Table I)과 항균작용(Table II)을 검토하여 몇가지 흥미있는 화합물이 발견되었기에 보고하는 바이다.

실험방법

시약 및 기기—시약은 Aldrich Co. 제품을 구입 사용하고 용매는 일급시약을 사용하였다. 용점측정은 Jungang melting point apparatus로 측정하였으며 보정은 하지 않았다. NMR스펙트럼은 TMS를 표준물질로 하고, 일본전자 FX-100과 Jeol PMX60SI를 사용하였으며, MS스펙트럼은 Hitach-80을 사용하고, Alumina는 중성(70~230 Mesh, Merck)를 사용하였다. 광반응은 100 W 고압수은등(Pyrex filter) Riko Kagaku Co.를 사용하였다.

9,10-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-cyclobcbine[1]—betain체 120 mg(0.34 mmol)을 MeOH 300 ml에 용해 후, argon 기류하에 광화학반응(100 W, High pressure mercuri lamp pyrex filter)후 차광하에 감압류거하고 얻은 잔사를 Al_2O_3 -AcOEt로 column하여 담황색의 결정성 화합물[1]을 85 mg(70.8%) 얻었다.

문헌에 기재된 기기분석치와 일치하였다.

8-Hydroxy-9, 10-dimethoxy-2, 3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[2]—화합물(1) 410 mg(1.17 mmol)을 acetone 10 ml에 용해한 후, 10% HCl 40 ml를 가하여 60~70°C에서 3시간 교반하였다. 반응액을 K_2CO_3 로 alkali성으로 한 후 CH_2Cl_2 로 추출, 수세, 건조한 후 감압류거하고 얻은 잔사를 Al_2O_3 : AcOEt로 column하여 담적색의 결정성 화합물[2]를 290 mg(67.7%) 얻었다. mp 181~182°C, IR_{max}^{KBr} 3350 (-NH), 3230(-OH), 1710(<C=O) NMR(in $CDCl_3$) δ : 7.03, 7.12(2H, ABq, J=8.0 Hz, C_{12} -H, C_{11} -H), 5.80(2H, s, OCH_2O), 3.92, 3.82(3H, each, s, OCH_3 -2), 5.38(1H, s, C_8 -H), 5.75(1H, s, C_1 -H), 1.68(1H, s, <NH)

8-Hydroxy-7-ethylcarboxy-9, 10-dimethoxy-2, 3-methylenedioxy-13-oxynorochotensane[3]—화합물[2] 171(0.5 mmol)을 무수 benzene 20 ml에 용해후, 실온에서 $N(C_2H_5)_3$ 92 mg(0.91 mmol)와 $ClCOOC_2H_5$ 216 mg(2.0 mmol)을 가한 후, 120°C에서 6시간 reflux하고 감압증류거하고 얻은 잔사를 10% K_2CO_3 용액으로 alkali성으로 한 후 $CHCl_3$ 로 추출, 수세, 건조한 후, 다시 감압류거하고 잔사를 Al_2O_3 : $CHCl_3$ 로 column하여 백색의 결정성 화합물[3]을 135 mg(78%) 얻었다. mp 223~224°C, IR_{max}^{KBr} 3230(-OH), 1710(<C=O) NMR, (in $CDCl_3$) δ : 7.66, 7.12(2H, s, each, C_{12} -H, C_{11} -H), 5.80(2H, s, OCH_2O), 3.92, 3.82(3H, s, OCH_3 ×2), 5.38(1H, s, C_8 -H), 4.15(2H, q, J=7Hz, CH_2CH_3), 1.32(3H, t, J=7Hz, CH_2CH_3)

8-Hydroxy-7-bis(2-chloroethyl)-carbamido-9, 10-dimethoxy-2, 3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[4]—화합물[3] 100 mg(0.23 mmol)을 EtOH 30 ml에 용해한 후, bis-(2-chloroethyl)amine 36 mg(0.25 mmol)을 EtOH 10 ml에 용해한 것을 가한 후 3시간 reflux하고 감압류거하였다. 잔사를 10% K_2CO_3 용액으로 alkali성으로 하여 $CHCl_3$ 로 추출, 수세, 건조한 후 감압류거하고 얻은 잔사를 Al_2O_3 -AcOEt로 column하여 화합물[4]를 75 mg 얻었다. (75%) 담황색 결정체, mp 146~147°C, IR_{max}^{KBr} 3460(<NH), 1710(<C=O), MS, (m/z), 519(M^+) NMR(in $CDCl_3$) δ : 7.66, 7.16(2H, ABq, J=9Hz, C_{12} -H, C_{11} -H), 5.82(2H, s, OCH_2O), 4.01, 3.98(3H, s, each, OCH_3 ×2), 1.68(1H, s, <NH), 2.86(2H, t, J=5Hz, C_5 -H), 3.02~3.15(2H, m, CH_2CH_2Cl), 4.15(2H, s, C_6 -H), 3.60(2H, t, J=4, OHZ, CH_2CH_2Cl), 6.38(1H, s, C_1 -H), Anal. Calcd. For $C_{25}H_{25}O_7N_2Cl_2$; C, 56.07 : H, 4.67 : N, 5.23 : Found : C, 56.17 : H, 4.70 : N, 5.28

8, 9, 10-Trimethoxy-2, 3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[5]—화합물[1] 200 mg(0.58 mmol)을 MeOH 30 ml에 용해 후, $BF_3O(C_2H_5)_2$ 0.1 ml를 가하여 70°C에서 6시간 교반 후, 감압류거하고 얻은 잔사를 10% Na_2CO_3 용액으로 alkali성으로 한 후 CH_2Cl_2 로 추출, 수세, 건조하였다. 감압류거하고 얻은 잔사를 Al_2O_3 -AcOEt : $CHCl_3$ (1 : 10)로 column하여 백색의 결정성 화합물[5]을 125 mg(57.09%) 얻었다.

IR_{max}^{KBr} 1710(<C=O), 3350(<NH), NMR(in $CDCl_3$) δ : 7.66, 7.12(2H, s, C_{12} -H, C_{11} -H), 6.58(1H, s, C_4 -H),

5.81(2H, s, OCH₂O), 5.75(1H, s, C₁-H), 4.02, 3.90, 3.13(9H, s, OCH₃×3), 1.68(1H, s, NH).

8, 9, 10-Trimethoxy-7-ethylcarboxy-2, 3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[6] - 화합물[5] 100 mg(0.22 mmol)을 benzene 8 ml에 용해 후, N(C₂H₅)₃ 100 mg(0.1 mmol)과 ClCOOC₂H₅ 250 mg(0.27 mmol)을 가하여 5시간 reflux한 후 감압류거하고 얻은 잔사를 10% K₂CO₃용액으로 alkali성으로 한 후 CHCl₃로 추출, 수세, 건조한 후 다시 감압류거하였다. 잔사를 p-TLC-Al₂O₃-CHCl₃ : AcOEt(4 : 1)로 정제하여 백색의 결정성 화합물[6]을 72 mg(60.6%) 얻었다.

IR_{max}^vKBr 1710(<C=O) NMR(in CDCl₃) δ : 7.66, 7.12(2H, ABq, J=9Hz, C₁₂-H, C₁₁-H), 6.53, 6.40(1H, each, s, C₄-H, C₁-H), 5.80(2H, s, OCH₂O), 4.15(2H, q, J=7Hz, CH₂CH₃), 3.91, 3.81(3H, each, s, OCH₃×2), 3.16(3H, s, C₈-OCH₃), 1.30(3H, t, J=7Hz, CH₂CH₃)

8, 9, 10-Trimethoxy-7-bis(2-chloroethyl)carbamido-2, 3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[7] - 화합물[6] 150 mg(0.33 mmol)을 EtOH 20 ml에 용해 후, bis(2-chloroethyl)amine 93 mg(0.33 mmol)을 EtOH 15 ml에 용해시킨 것을 가하여 4시간 reflux하였다. 반응액을 감압류거후 잔사를 10% K₂CO₃용액으로 alkali성으로 하여 CHCl₃로 추출, 수세, 건조하고 다시 감압류거하고 얻은 잔사를 Al₂O₃-AcOEt로 column하여 화합물[7]을 63 mg(42%) 얻었다. 담황색분말, mp 178~179°C, IR_{max}^vKBr 1710(<C=O), 1723(-C-N=), MS (m/z), 535 (M⁺, +2) NMR(in CDCl₃) δ : 7.67, 7.17(2H, ABq, J=9Hz, C₁₂-H, C₁₁-H), 5.83(2H, s, OCH₂O), 4.02, 3.97, 3.13(3H, s, each, OCH₃×3), 2.68(2H, s, C₅-H), 3.03, 3.17(2H, m, CH₂CH₂Cl), 4.15(2H, s, C₆-H), 3.60(2H, t, J=3.5 Hz, CH₂CH₂Cl), 6.39(1H, s, C₁-H), Anal. Calcd. For C₂₆H₂₇O₇N₂Cl₂; C, 56.83 : H, 4.91 : N, 5.10 : Found : C, 56.80 : H, 5.03 : N, 5.14

8, 9, 10-Trimethoxy-2, 3-methylenedioxy-13-chloro-6-ene-norochotensane[8] - 화합물[5] 100 mg(0.26 mmol)을 탈수 benzene 20 ml에 용해 후 POCl₃ 5 ml를 넣고, 110~120°C에서 2시간 교반 후, 반응용액을 실온까지 방치한 후, 빙수 10 ml를 추가한 후, 포화 KHCO₃ 용액으로 alkali성으로 하여 CHCl₃로 추출, 수세, 건조한 후 감압류거하고 얻은 잔사를 Al₂O₃-CHCl₃로 column하여 [8]을 60 mg(44.1%) 얻었다.

IR_{max}^vKBr 2850(OCH₃), 3113(C=C-H), NMR(in CDCl₃) δ : 7.66, 7.12(2H, ABq, J=9Hz, C₁₂-H, C₁₂-H, C₁₁-H), 6.58(1H, s, C₄-H), 5.81(2H, s, OCH₂O), 5.75(1H, s, C₁-H), 4.02, 3.90, 3.13(3H, each, s, OCH₃×3), 5.61(1H, d, J=11.0 Hz, C₁₃-H)

8, 9, 10-Trimethoxy-13-bis(2-chloroethyl)amino-2, 3-methylenedioxy-6-enenorochotensane[9] - 화합물[8] 60 mg(0.11 mmol)을 EtOH 26 ml에 용해 후, bis(2-chloroethyl)amine 30 mg(0.21 mmol)을 EtOH 15 ml에 용해시킨 것을 가하여 3시간 reflux한 후 감압류거하였다. 잔사를 10% K₂CO₃ 용액으로 alkali성으로 하여 CHCl₃로 추출, 수세, 건조한 후 감압류거하고 얻은 잔사를 AcOEt : C₆H₆(3 : 1)로 column하여 [9]을 35 mg(43.7%) 얻었다.

IR_{max}^vKBr 3530(<NH), 1710(<C=O), MS(m/z), 490 (M⁺, +2) NMR(in CDCl₃) δ : 7.90(1H, s, C₁-H), 7.54, 7.76(2H, ABq, J=9 Hz, C₁₂-H, C₁₁-H), 6.39(1H, s, C₁-H), 6.04(2H, s, OCH₂O), 4.02, 3.90, 3.13(3H, each, OCH₃×3), 2.90, 3.05(4H, CH₂CH₂Cl), 3.52(2H, t, J=4 Hz, CH₂CH₂Cl), Anal. Calcd. For C₂₅H₂₆O₅N₂Cl₂; C, 59.52 : H, 5.15 : N, 5.55 : Found C, 60.10 : H, 5.21 : N, 5.58

5, 6, 7-Trihydro-2, 3-methylenedioxy-9-chloromethyl-10, 11-dimethoxyphenyl-isoquinoline-8-benzoate[10] - betaine체 70 mg(0.2 mmol)을 CHCl₃ 10 ml에 용해하고 빙수중에서 냉각하면서 benzoylchloride 30 mg(0.2 mmol)을 적가하고 실온에서 1시간 교반한 후, Et₂O 10 ml를 가하여 생성된 침전물을 filter하여 취하여 Et₂O로 3회 세척한 후 Al₂O₃-CHCl₃로 column하여 담황색 결정체 53 mg(75%)를 얻었다. mp 190~191°C, IR_{max}^vKBr 1710(<C=O), 3470(-HN>), NMR(in CDCl₃) δ : 7.79, 7.87, 7.59(5H, m, O=C-ph), 7.17(1H, s, C₁₃-H), 7.04(2H, s, C₁₂-H), 6.94(1H, s, C₉-H), 6.58(1H, s, C₄-H), 5.92(1H, C₁-H), 5.87(2H, s, OCH₂O), 3.85(6H, s, OCH₃×2), 3.13(2H, s, C₆-H), 2.61(2H, s, C₅-H), 1.42(1H, s, <NH>), Anal. Calcd. For : C₂₇H₂₄O₆NCl : C, 65.72 : H, 4.86 : N, 2.83 : Found, C, 65.82 : H, 4.94 : N, 2.87

항암실험

합성한 화합물을 소량의 DMSO에 녹이고 배양액

Table I—Anticancer activities of synthetic protoberberine derivatives

Compound	ED ₅₀ (M)
1	2.35 × 10 ⁻⁵
2	<1.36 × 10 ⁻³
3	2.60 × 10 ⁻⁵
5	9.60 × 10 ⁻⁵
6	7.10 × 10 ⁻⁵
7	1.30 × 10 ⁻³
8	2.70 × 10 ⁻⁴
9	6.20 × 10 ⁻⁵
10	1.10 × 10 ⁻⁵
Cisplatin	1.10 × 10 ⁻⁵

으로 희석하여 사용하였다. Positive control로는 cisplatin을 사용하였으며 negative control로는 세포만을 배양하였다. 배양액은 10% FCS(fetal calf serum), 40 µg gentamycin, 2.5 µg amphotericin B를 함유한 RPMI 1640 배지를 사용하였다. 사용한 세포주는 P-388 mouse lymphocyte leukemia이며 10⁴ cells/well을 100 µl를 가한 뒤 CO₂ incubator에서 48시간 incubation했다. incubation 후 MTT 용액 50 µl를 가하고 다시 CO₂ incubator에서 4시간 배양했다. 2000 rpm에서 15분간 원심분리하고 상등액을 제거한 뒤 DMSO 50 µl를 가하고 495 nm에서 흡광도를 측정하여 cytotoxicity를 ED₅₀(M)로 표시했다(Table I).

항균시험

앞에서 합성한 화합물에 대하여 Mueller-Hilton agar 배지에 최종농도가 200 µg/ml가 되게 한 후 단계적으로 2배씩 8단계 희석했다. 이 배지에 2 × 10⁵ 개의 시험균주를 이식한 후 하룻밤 배양한 후 육안적으로 균의 발육을 판정하여 명확하게 저지된 최소 발육저지농도(Minimum inhibitory concentration)으로 했다(Table II).

결과 및 고찰

Berberinephenolbetaine을 상법에 따라 합성한 후 광화학반응하여 8, 14-cycloberberine으로 유도하고 차광하 구핵시약을 작용하여 예상한 화합물[1]-[9]까지 합성을 확인할 수 있었으며, betaine체에 benzoyl ch-

Table II—Antibacterial activities of synthetic protoberberine derivatives

Compound	Minimum inhibitory concentration(µg/ml)			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>
1	<200	100	200	50
5	<200	200	<200	<200
6	200	<200	200	<200
7	<200	<200	200	<200
8	<200	<200	200	<200
9	<200	<200	200	<200
10	100	200	200	50

loride를 저온에서 작용시켜 7, 8위가 개열되고, 13 위치에 benzoyl기가 도입된 화합물[10]을 얻을 수 있었다. 화합물 [1]에서부터 화합물[10]을 항암작용과 항세균작용을 검토한 결과 화합물[1]과 화합물[3]이 흥미있는 화합물로 추정되며 그 결과는 Table I과 Table II와 같다.

결 론

합성한 화합물[1]에서 화합물[10]까지 활성을 검토한 결과, 화합물[1]과 [3]물질이 항세균작용과 항암작용에 유의성이 인정되었으며 계속하여 관련화합물을 합성하고 활성이 있는 화합물 [1]과 [3]에 여러가지 활성기를 도입시켜 연구를 계속하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 1990년도 학술진흥재단의 연구비에 의하여 수행되었음을 감사드리며, 기기분석에 많은 도움을 주신 KIST 박상우박사와 일본 Kanazawa대학 약학부 M. Hanaoka교수께 감사들 드리는 바입니다.

문 헌

- 1) Takemoto, T. and Kondo, Y.: Reactions of protoberberine-type Alkaloids, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 1408 (1962).
- 2) Kondo, Y.: Reaction of protoberberine-type alkaloids (VII), *ibid.*, **84**, 146(1963).
- 3) Iwasa, J. and Haruto, S.: Structure so-called neoxyberberine acetone and synthesis of its related compounds. *ibid.*, **86**, 534(1966).

- 4) Hanaoka, M., Mukai, C. and Yasuda, Y.: A novel transformation of tetrahydroberberine methiodide to allocryptopine by photo-oxygenation. *Heterocycles* **4**, 1685(1976).
- 5) Hanaoka, M., Yasuka, S., Hirai, Y., Nagami, K. and Imanish, T.: A novel synthesis of (I). Fumaricene *Heterocycles* **14**, 1455(1980).
- 6) Hanaoda, M. and Inoue, M.: Conversion of berberine into benzindanoazepine via 8, 14-cycloberbine. *ibid.*, **19**, 313(1982).
- 7) Hanaoka, M., Mukai, C. and Arata, Y.: photo-oxygenation of berberine. A novel conversion of Berberine to (\pm)-ophiocarpine, (\pm)- α - and (\pm)- β -hydrastine. *ibid.*, **6**, 895(1977).
- 8) Kim, S.K., Hanaoka, M., Inoue, M., Hagmi, K., Shouda, Y. and Yasuda, S.: Chemical transformation of protoberberines(VII). *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1434(1985).
- 9) Kim, S.K., Hanaoka, M., Sakurai, S. and Sada, Y.: Chemical transformation of protoberberine(XIV). *ibid.*, **35**, 3155(1987).
- 10) Hanaoka, M., Kim, S.K., Mitsuoka, T. and Yasuda, S.: A convenient transformation of spirobenzylisoquinoline to dehydrophthalide isoquinolines. *ibid.*, **36**, 3739(1988).
- 11) Kim, S.K., Choung, S.Y., Chung, S.H. and Kim, D. H.: Synthesis of berberinephenolbetaine derivatives and studies on its biological activity(I). *Bull. K. H. Pharm. Sci.*, **17**, 1(1989).
- 12) Hanaoka, M., Cho, W.J., Marutani, M. and Mukai, C.: Chemical transformation of protoberberines (XI). *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 195(1987).
- 13) Hanaoka, M., Inoue, M., Takahashi, M. and Yasuda, S.: Chemical transformation of protoberberines(VI). *ibid.*, **32**, 4431(1984).
- 14) Hanaoka, M., Sakurai, S., Sato, Y. and Mukai, C.: Simple conversion of 8-alkyl-8, 14-cycloberbines to spirobenzylisoquinolines by regioselective C-N bond cleavage. *Heterocycles* **19**, 2263(1982).
- 15) Kim, S.K., Choung, S.Y., Chung, S.H. and Kim, D. H.: Synthesis of protoberberine derivatives and studies on its biological activity[I]. *Bull. K. H. Pharm.*, **17**(1989).