

## 프로토베르베린 관련 화합물합성 및 항균작용

김신규<sup>#</sup> · 김동현 · 정경희 · 황순호 · 김재현  
경희대학교 약학대학

(Received December 16, 1993)

### Synthesis of Protoberberine Related Compounds and Their Antifungal Activities

Sin Kyu Kim<sup>#</sup>, Dong Hyun Kim, Kyung Hee Chung, Soon Ho Hwang, Jae Hyun Kim  
College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

**Abstract**—Irradiation of the berberinephenolbetaine [1] effected valence tautomerization to give 8,14-cycloberbine[2], which was converted to the spirobenzylisoquinolines by regioselective C-N bond cleavage. A variety of ring systems such as compounds [4], [5] and [6] were introduced by the structural modification of berberinephenolbetaine.

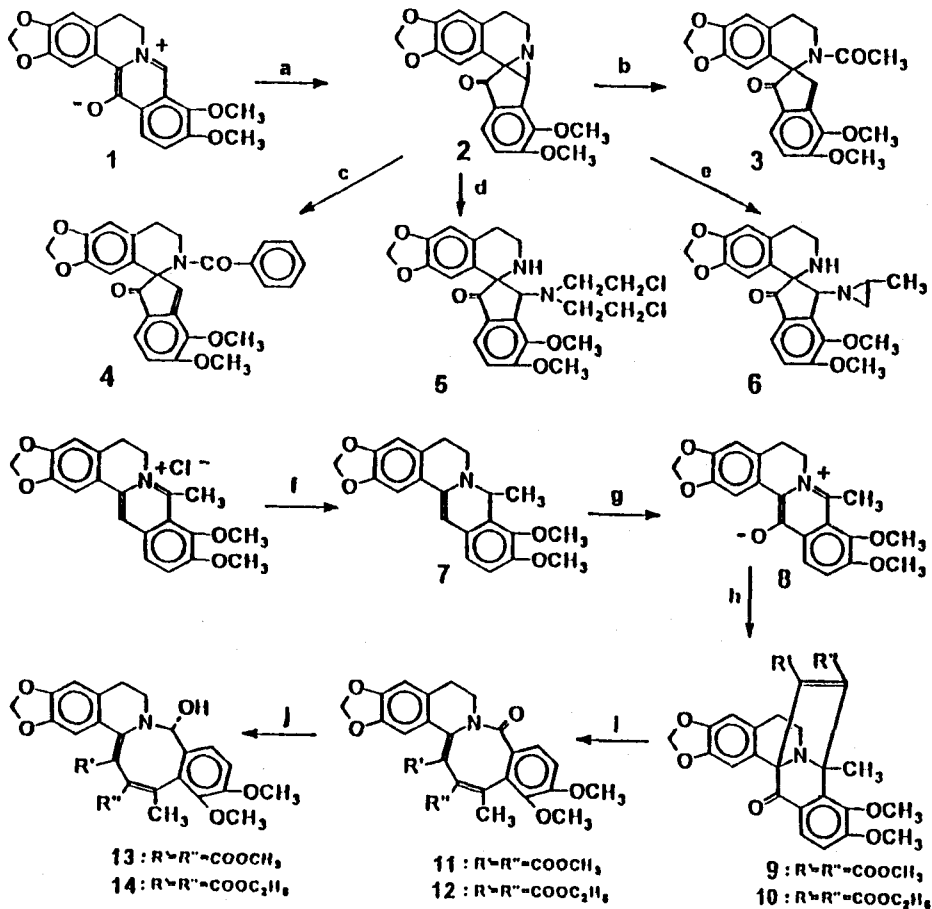
**Keyword** □ m-chloroperbenzoic acid, berberinephenolbetaine, benzoyl chloride, 8,14-cycloberbine, bis(2-chloroethyl)amine, 2-methylaziridine, N-C bond cleavage, dimethyl acetylenedicarboxylate, diethyl acetylenedicarboxylate.

관련된 논문은 앞에 보고된 바 있으며<sup>1-5)</sup> 본 논문에서 골격을 변화시켜 7,8번위치의 치환생성 화합물에 대한 활성을 검토할 목적으로 본 연구에 착수하였다. Berberine을 환원하여 dihydro체로 하고 저온(-30℃)에서 N<sub>2</sub>기류중 m-chloroperbenzoic acid(m-CPBA)로 산화하여 berberinephenolbetaine 유도한 후, 이 화합물을 광반응시켜(100W, 고압수은lamp, pyrex-filter) spiro체 [2]로 유도하고, 7, 8번위치의 불안정한 성질을 이용하여 구핵시약으로 acetyl chloride를 작용시켜 7, 8번위치가 개열되고 7번위치에 acetyl기가 도입되고 8번위치에 chloro가 도입된 화합물[3]을 합성하였다. 화합물[2]를 benzoyl chloride와 작용하여 7번위치에 benzoyl기가 도입된 화합물[4]를 합성하였다. 화합물[2]에 bis(2-chloroethyl)amine과 2-methylaziridine을 작용시켜 화합물[5]과 [6]을 얻을 수 있었다.<sup>8,10)</sup> 또한 berberine의 골격을 변화시킨 화합물로 유도할 목적으로<sup>6-7)</sup> 건조된 berberine을 무수 Et<sub>2</sub>O중에서 CH<sub>3</sub>MgI를 작용하여 8번 위치에 me-

thyl기가 도입된 8-methyldi-hydroberberine[7]을 합성한 후 이를 m-CPBA로 N<sub>2</sub>기류 중 -30℃에서 산화하여 8-methylberberinephenolbetaine[8]를 얻었다. 화합물[8]에 dimethyl acetylenedicarboxylate (DMADC)을 작용시켜 8-methyl-9,10-methylene dioxy-13-oxo-8,14-ethenodimethyldicarboxyberberine[9]을 합성하였다. 화합물[8]에 diethyl acetylenedicarboxylate (DEADC)를 같은 조작 방법으로 작용하여 화합물[10]을 합성하였다.<sup>11-13)</sup>

화합물[9]과 [10]을 각각 EtOH를 용매로 reflux하여 8원환으로 개열된 화합물 3,4-dimethoxy-9,10-methylenedioxytetrahydronaphthyl[c. f.]5-methyl-6,7-dimethyldicarboxy-14-oxoazocine[11]와 6,7-diethylcarboxy-2-oxozocine체[12]를 합성하였다. 이어서 본 화합물은 R<sup>1</sup>과 R<sup>11</sup>에서 전자이동이 R<sup>11</sup>와 8번탄소 사이로 이동되면서 7,8번의 결합이 개열과 동시에 환전환이 되어[11]이 형성된다고 생각하며, azocine의 2번위치의 C=O를 환원하고자 NaBH<sub>4</sub>로 처리하여 3,4-dimethoxy-9,10-methylenedioxytetrah-

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



## Reaction Conditions

**a**: hv, MeOH

**d**: HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>

**g**: m-CPBA

**j**: NaBH<sub>4</sub>

**b**: ClCOCH<sub>3</sub>

**e**: HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**h**: R'C ≡ CR''

**c**: ClCOPh

**f**: CH<sub>3</sub>MgI

**i**: EtOH

Scheme I

ydronaphthyl[c. f]-5-methyl-6,7-dimethyldicarboxy-14-hydroxyazocine[13]과 [14]를 합성하였다(scheme I). 이와 같이 합성한 화합물의 구조는 IR, NMR, 원소분석을 이용하여 확인하고 화합물 7-acetyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[3], 7-benzoyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylene-

dioxy-13-oxo-norochotensane[4], 8-[bis-(chloroethyl)amino]-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[5], 8-methyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-ethenodimethyldicarboxyberberine[9], 8-methyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-ethenediethylidicarboxybe-

rberine[10] 및 3,4-dimethoxy-9,10-methylenedioxy-tetrahydronaphthyl[c. f.]-5-methyl-6,7-diethyl-dicarboxy-14-hydroxyazocine[14]를 *Candida albicans*, *Aspergillus niger* 및 *Tricophyton mentagrophgtes*에 대하여 항세균실험을 실시하였다(Table 1).

시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 Aldrich Chemical Co와 덕산 Co. 것을 사용하였으며 사용전에 재증류하였으며, 융점측정은 junang melting point apparatus를 사용하고, 보정은 하지 않았다. NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하였으며, AM-200 YS Bruker와 Varian T-60A Spectrometer로 측정하였으며, 원소분석은 Hitach, M-003을 이용하고 광반응은 100W 고압수은등, pyrex filter, Riko Kagaku Co를 사용하고, 크로마토그래피는 alumina 중성, (70~230 Mesh, merck)을 사용하였다.

실험방법

**8,14-Cycloberbine[2]** - Berberine을 무수 THF 용매에서 LiAlH<sub>4</sub>로 환원한 후, -30°C 에서 N<sub>2</sub> 기류 중 m-CPBA로 산화하여 betaine체[1]을 합성하고, betaine체[1] 200 mg을 MeOH 500 ml에 용해하여 N<sub>2</sub> 기류 중에서 광반응(100W, 고압수은 lamp, pyrex-filter)하여 화합물[2] 138 mg를 얻었다(63%). 이 화합물은 불안정하므로 즉시 다음 반응에 이용하였다.

**7-Acetyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[3]** - 화합물[2] 100 mg을 MeOH 10 ml에 용해한 후 acetyl chloride 12 mg을 가한 후 Et<sub>3</sub>N 3 mg을 가하고 실온에서 차광하 5시간 교반하고 반응용액을 감압류거한후 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>용액으로 알카리성으로 하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하여 수세하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 탈수하고 여과하여 감압류거 하고 얻은 잔사를 TLC-Al<sub>2</sub>O : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제하여 백색결정성 물질 38 mg(38%)을 얻었다. mp.81~83°C, MS(m/e) 429, (M<sup>+</sup>), IR<sub>v</sub>(KBr), 1710(>C=O), NMR(in CDCl<sub>3</sub>), δ; 7.63, 7.55(2H, each, s, C<sub>11</sub>-H, C<sub>1</sub>-H), 6.30(2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 4.03, 3.99(6H, each, s, CH<sub>3</sub>Ox2), 3.61(3H, s, COCH<sub>3</sub>)

**Table I**—Antifungal Activity of Protoberberine derivatives

conppounds	MIC (ug/ml)		
	C. albicans	A. niger	T. mentagrophgtes
3	200	200	100
4	200	200	200
5	200	200	200
9	200	200	100
10	>200	>200	>200
14	200	200	100
Fluonazole	25	25	12.5

Anal. Calcd. for; C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N; C, 65.06; H, 5.60; N, 3.73 found, C, 65.10, H, 5.62 N, 3.70

**7-Benzoyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[4]** - 화합물[2] 373 mg을 MeOH 20 ml에 용해하고 benzoyl chloride 140 mg을 가한 후 Et<sub>3</sub>N 4 mg을 가하고 차광하 실온에서 3시간 교반 후, 반응용액을 감압류거하고 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>용액으로 알카리성으로한 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고 수세한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과한 후 감압류거 하여 얻은 잔사를 column chromatography [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: EtOAc, (10 : 1)] 분리하여 백색 결정성 고체 200 g(48%)를 얻었다.

mp.88~90°C, MS(m/e), 486(M<sup>+</sup>), C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>N; Anal, Calcd, for, C, 70.89; H, 5.03; N,3.06: found: C, 70.75; H, 5.01; N, 3.02

**8-[Bis(2-chloroethyl)amine]-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane[5]** - 화합물[2] 100 mg을 EtOH 50 ml에 용해하고, bis-(2-chloroethyl)amine 염산염 120 mg을 가하고, BF<sub>3</sub>O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 2적을 적가한 후, 3시간 reflux한다. 반응 용매를 감압류거한 후 잔사를 CHCl<sub>3</sub>로 추출하고, 포화 NaCl 수로 세척하고, 다시 수세하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과한 후, 감압류거 하여 얻은 잔사를 column chromatography [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-EtOAc: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>(3 : 1)]으로 분리하여 담황색 결정체 65 mg (62%) 얻었다.

mp. 146~148°C, IR(KBr): ν3420(=NH), 1715(C=O), MS(m/e), 492, 494(M<sup>+</sup>), NMR (in CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.86, 7.16(2H, each,s, C<sub>11</sub>-H, C<sub>12</sub>-H), 5.82(wH, s, OCH<sub>2</sub>O), 4.04, 4.10(6H, each, s, OCH<sub>3</sub>x2), 4.41(1H, s, C<sub>8</sub>-H) 1.98(1H, s, =NH), 2.98(2H, Bro, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 2.46

(2H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl) Anal, Calcd, For: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 58.53; H, 5.28; N, 2.84: Found: C, 58.61; H, 5.31; N, 2.91:

**8-(2-Methylaziridine)-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-norochotensane [6]** - 화합물[2] 100 mg을 THF 40 ml에 용해하고 2-methylaziridine 94 mg 가하고, BF<sub>3</sub>O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 3적을 가하고 3시간 reflux한다. 반응용매를 감압류거한 다음 잔사에 H<sub>2</sub>O 10 ml을 가하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 추출액을 NaCl 수로 세척하고 수세한 후, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 감압류거하고 잔사를 column chromatography (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 분리하여 백색 분말 47 mg(45%)를 얻었다.

mp. 154~155°C, IR(KBr): ν1710(C=O), 3410(=NH), MS(m/e), 407(M<sup>+</sup>), NMR (in CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.68, 7.17(2H, each, s, C<sub>11</sub>-H), C<sub>12</sub>-H), 5.99(2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 3.10(3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.51, 3.54(4H, Bro, CH<sub>2</sub>), 4.32(1H, s, C<sub>8</sub>-H), 3.87, 3.96(6H, each, s, OCH<sub>3</sub>x2), 1.76(1H, Bro, =NH) Anal, Calcd, For: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>: C, 67.81; H, 5.65; N, 3.43: Found: C, 67.74; H, 5.56; N, 3.46:

**8-Methyl-2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxydihydroberberine[7]** - 건조한 berberine 5.0 g을 무수 Et<sub>2</sub>O 100 ml에 현탁시킨후 N<sub>2</sub> 기류중에서 CH<sub>3</sub>MgI 용액 150 ml를 적가한다(Mg 1.9 g과 CH<sub>3</sub>I 9.5 g, 무수 Et<sub>2</sub>O 150 ml로 제조), 1시간 reflux하고 실온까지 방치한 후 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 200 ml 중에 소량씩 적가하고 Et<sub>2</sub>O층을 취하고, 수층을 Et<sub>2</sub>O로 추출하여 Et<sub>2</sub>O 층을 합한후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하여 유기층을 감압류거하고 얻은 잔사를 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 column chromatography로 분리하여 화합물[7]을 4.1 g(86%) 얻었다. 전에 보고한 보문과 기기분석치가 일치하였으며 혼용실험에서도 융점변화가 없었다.

**8-Methyl-berberinephenolbetaine[8]** - 화합물[7] 4.1 g을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml에 용해하고 -30°C로 냉각하면서 N<sub>2</sub> 기류하에 교반하면서 m-CPBA 3.0 g을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml에 용해한것을 적가하였다. 같은 온도에서 1시간 동안 교반한 후 0°C까지 방치하고 NaHSO<sub>3</sub> 1.22 g을 가하고 다시 1시간 교반후 여과하고 여액을 감압류거하여 얻은 잔사를 MeOH로 재결정하여 화합물[8]을 3.8 g(89%)을 얻었다. 본 화합물도 전에 보고한 보문과 기기분석치가 일치하였으며, 혼용실험에서도

융점의 변화가 없었다.

**8-Methyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-etheno dimethyldicarboxyberberine[9]** - 화합물[8] 300 mg을 THF 50 ml에 용해하고, dimethyl acetylenedicarboxylate 140 mg를 가하고 실온에서 1시간 반응후 반응용매를 압류거하고 얻은 잔사를 column (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>: EtOAc-1:1)으로 분리하여 담황색분말 270 mg 얻었다(90%). mp. 103~105°C, IR (KBr): ν1716(C=O), MS(m/e), 507(M<sup>+</sup>) NMR(in CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.72(1H, s, C<sub>11</sub>-H), 6.75(1H, s, C<sub>4</sub>-H), 6.43(1H, s, C<sub>12</sub>-H), 5.90(2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 5.10, 4.98(1H, m, CH=CH), 3.98(6H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>x2), 3.81, 3.71(6H, each, s, CH<sub>3</sub>Ox2). Anal. Calcd, For: C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>9</sub>N: C, 63.90; H, 4.93; N, 2.76: Found : C, 63.89; H, 4.84; N, 2.80:

**8-Methyl-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-etheno diethyldicarboxyberberine[10]** - 화합물[8] 160 mg을 원료로하여 화합물[9]합성과 같은 조작 방법으로 합성하여 화합물[9]를 250 mg을 얻었다(86%). IR(KBr), ν1718(C=O), MS(m/e), 535(M<sup>+</sup>), NMR(in CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.73(1H, s, C<sub>11</sub>-H), 6.76(1H, s, C<sub>4</sub>-H), 5.90(2H, S, OCH<sub>2</sub>O), 3.72(6H, each, s, CH<sub>3</sub>Ox2), 0.97(2H,q,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.87(3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**3,4-Dimethoxy-9,10-methylenedioxytetrahydro-naphthyl[c. f]** - 5-methyl-6,7-dimethyldicarboxy-14-oxo-azocine[11]화합물[9] 200 mg을 EtOH 30 ml에 용해하고 1시간 reflux한 후, 반응용매를 감압류거하고 잔사를 column(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-EtOAc)으로 분리하며 담황색 결정성 분말 182 mg(90%) 얻었다.

mp. 80~81°C IR(KBr): ν1710(C=O), MS(m/e), 507(M<sup>+</sup>), NMR(in CDCl<sub>3</sub>) δ, 7.25(1H, s, C<sub>11</sub>-H), 6.90(1H, s, C<sub>12</sub>-HO), 7.19(1H, s, C<sub>1</sub>-H), 6.62(1H, s, C<sub>4</sub>-H), 5.90(2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 3.91(6H, s, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>x2), 3.72, 3.19(6H, each, s, CH<sub>3</sub>Ox2), 2.50(3H, s, CH<sub>3</sub>) Anal. Calcd. For: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>N; C, 63.90; H, 4.93; N, 2.76: Found: C, 63.87; H, 4.80; N, 2.69:

**3,4-Dimethoxy-9,10-methylenedioxytetrahydro-naphthyl[c. f]** - 5-methyl-6,7-dimethyldicarboxy-14-hydroxy-azocine[13]화합물[11] 100 mg을 MeOH 30 ml에 용해하고, NaBH<sub>4</sub> 76 mg를 가한 후, 실온에서 3시간 교반하고, 감압류거하여 얻은 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로

추출하고 수세한 후, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고 감압 류거하여 얻은 잔사를 p-TLC로  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CHCl}_3\text{:EtOAc}$  (18 : 1)분리하여 담황색 결정체 46 mg를 얻었다.(46 %)

mp. 226~227°C ( $\text{CH}_3$ ), IR(KBr):  $\nu$ 3430(OH). NMR (in  $\text{CDCl}_3$ ): 7.25(1H, s,  $\text{C}_{11}\text{-HO}$ ), 6.90(1H, s,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ), 7.19(1H, s,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 6.61(1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5.90(2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 3.91(6H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{x}2$ ), 2.05(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.72, 3.19(6H, each, s,  $\text{CH}_3\text{Ox}2$ ), 1.25(1H, m, OH) Anal. Calcd, For:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}$ : C, 61.66; H, 5.33; N, 2.76: Found: C, 61.50; H, 5.26; N, 2.64:

**3,4-Dimethoxy-9,10-methylenedioxytetrahydro-naphthyl[c. f] - 5-methyl-6,7-diethyl-dicarboxy-14-hydroxy-azocine[14]** 화합물[12]을 원료로 하여 화합물 [13] 합성하는 방법과 같은 조작 방법으로 합성하여 화합물[14]을 45 mg를 얻었다.(45%) IR(KBr):  $\nu$ 3430(OH), M.S. 536( $\text{M}^+$ ), NMR(in  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.25(1H, s,  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 6.90(1H, s,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ), 7.19(1H, s,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 6.61(1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5.90(2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 3.02(3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21(2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) Anal. Calcd, For:  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{N}$ ; C, 64.92, H, 5.59, N, 2.61 Found: C, 64.87, H, 5.52, N, 2.57 Anal. Calcd For:  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_9\text{N}$ ; C, 64.56; H, 6.12; N, 2.59: Found : C, 64.60; H, 5.20; N, 2.61

#### 항균실험 및 결과

*Candida albicans* 10231과 *Aspergillus niger* KCTC 1231, *Trycophyton mentagrophytes* KCTC 6085 균주를 사용하여 각 화합물에 대한 최소발육 처리농도(MIC)를 고체배지회석법으로 측정하였다. 배지는 Sabouraud agar를 사용하였으며, 대조약물은 fluconazole을 사용하였고 그 결과는 Table 1에 나타내었다.

#### 결과 및 고찰

8,14-cycloberbine의 N-C bond를 개열시켜 화합물 [3], [4], [5], [6]을 합성하였으며, 화합물[5]와 [6]은 항암계통을 실험할 목적으로 합성하였다. 화합물 [7], [8], [9], [10] 및 [14]를 *C. albicans*, *A. niger* 및 *T. menta-grophgtes*에 대한 항균실험한 결과 [3]과 [9]가 *T. mentagrophgtes*에 약간의 유의성있다고

생각되었으며, 계속 연구 검토하고자 한다.

#### 감사의 말씀

본 연구에 기기의 편의를 주신 KIST 박상우 박사와 일본 Kanazawa대학 약학부 M. Hanaoka교수께 감사드리며, 92년 한국과학재단 기초연구비 지원에 의한 것으로 감사를 드리는 바입니다.

#### 문헌

- 1) S. K. Kim, S. I. Sohn, K. H. Chung, and S. H. Hwang, J. H. Kim: Synthesis of 8,14-cycloberbine related compounds: *Bull. K. H. Pharma. Sci.* Vol. **20**, 37-34 (1992).
- 2) S. K. Kim, K. H. Chung, S. H. Whang, and J. H. Kim: Synthesis of berberinephenolbetaine derivatives: *Bull. K. H. Pharma. Sci.* Vol. **20**, 31-36 (1992).
- 3) S. K. Kim, D. R. Ryn, and D. H. Kim: Studies on the synthesis of berberine derivatives and their biological activities: *Bull. K. H. Pharma. Sci.* Vol. **19**, 5-11 (1991).
- 4) S. K. Kim, H. J. Lee: Synthesis of berberinephenolbetaine related compounds: *Bull. K. H. Pharm. Sci.* Vol. **19**, 31-36 (1991).
- 5) S. K. Kim, C. H. Kwon, C. S. Yook, Y. S. Rho, S. H. Seo, S. Y. Choung, S. H. Chung, D. h. Kim, and S. H. Hwang: Synthesis of protoberberine derivatives and thier biological activities: *Yakhak Hoeji.* Vol. **36**, No.1. 1-6 (1992).
- 6) K. O. Choung, D. H. Kim, S. Y. Choung, Y. S. Rho, and S. K. Kim: Studies on the synthesis of berberinephenolbetaine derivatives and its biological activity(III): *Kyung Hee University, Seoul, Korea* **19**, 429-442 (1990).
- 7) M. Hanaoka, S. K. Kim, S. I. Sakurai, Y. Sato, and C. Mukai: Chemical transformation of protoberberines. XIV: *Chem. pharm. Bull.* **35**(8) 3155-3165 (1987).
- 8) M. Hanaoka, K. Nagami, M. Inove, and S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines, IV: *Chem. Pharm. Bull.* **31**(8). 2685-2690 (1983).

- 9) M. Hanaoka, S. K. Kim, M. Inoue, K. Ngami, Y. Shimada, and S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines VII: *Chem. Pharm. Bull.* **33**(4). 1434-1443 (1985).
- 10) M. Hanaoka, K. Nagami, Y. Hirai, S. Sakura I, and S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines VIII: *Chem. Pharm. Bull.* **33**(6) 2273-2280 (1983).
- 11) M. Hanaoka, T. Mitsuoka, S. Yasuda, and S. K. Kim: A Convenient transformation of spirobenzylisoquinolines to dehydropthalideisoquinolines: *Chem. Pharm. Bull.* **36**(9) 3739-3743 (1988).
- 12) M. Inoue, M. Taxahasi, M. Hanaoka, and S. Yasuda: Ring D inversion of protoberberine alkaloids, conversion of berberine into Non-naturally occurring 11,12-oxygenated protoberberines: *Heterocycles*, Vol. **19**. No.1 (1982).
- 13) M. Hanaoka, S. Yasuda, Y. Hirai, K. Nagami, and T. Imanishi: A Novel synthesis of ( $\pm$ )-fumaricine: *Heterocycles*, Vol. **14**, No. 10(1980).