

Protoberberine 유도체합성 및 활성연구

이마세 · 정성현 · 김동현 · 정세영 · 김신규

경희대학교 약학대학

(Received August 21, 1990)

Synthesis of Protoberberine Derivatives and Studies on Their Biological Activities

Ma Sae Lee, Sung Hyun Chung, Dong Hyun Kim,
Se Young Choung and Sin Kyu Kim

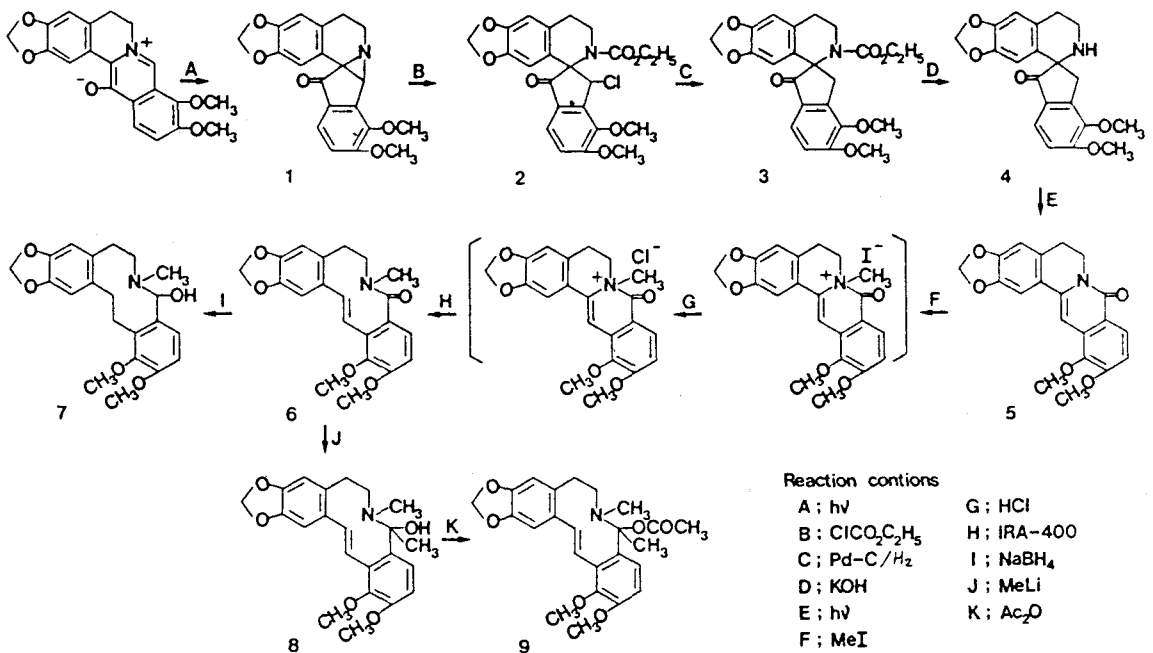
College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701

Abstract—Irradiation of the berberinephenolbetaine in a stream of argon produced the 8,14-cycloberberines [1]. On treatment with ethylchloroformate C₈-N bond cleavage of the compound [1] occurred, accompanied with dehydrochlorination to give 7-ethylcarboxyisoquinoline [3], and the product [3] treated with strong alkali solution to give the 13-oxonorotensane [4] in 64% yield. Irradiation of the compound [4] converted easily to dihydro-8H-dibenzo[a, g] quinolizine-8-one [5], and then the compound [5] was treated with methyl iodide to give the 8-oxo-quinolizinium methiodide. The intermediate column chromatography on IRA-400 afforded the benzo[c, g]azecine-5-one[6] in 63% yield. The results of biological activities for these compounds are also presented.

Keywords □ protoberberine derivatives, biological activities

Berberine 은 천연물 중에 함유하는 Alkaloid 의 일종으로 황백, 황련 등의 성분의 하나로 알려진 것으로 오래전부터 여러 학자들에 의하여 많은 연구 보고된 바 있으며, 유도체합성, 골격변형, 생리활성 및 반응성에 이르기까지 많은 검토가 이루어지고 있다. 1962년 Takemoto 등¹⁾은 Protoberberine Alkaloid 반응에 관한 것을 보고하였으며, 1963년 Kondo²⁾는 Berberine 의 13-oxo 유도체에 관한 화합물을 합성 보고하였으며, 1965년 Iwasa 등³⁾은 Neoxyberberine acetone 구조와 관련화합물에 대한 것을 보고한 바 있다. 최근에 M. Hanaoka 등⁴⁻¹⁰⁾은 Berberine 의 7, 8 위의 개체생성체합성과 8위에 여러 가지 구핵체를 도입시킨 화합물을 합성 보고하였으며, 김 등¹¹⁻¹⁴⁾은 Berberine 을 원료로 하여 Benzophenanthridinealkaloid 를 합성 보고하였으며, Berberine 의 14위와 8위의 cycloadduct 된 화합물과 dibenzoazecine 체도 합성하여

각각을 생리활성을 검토한 바 있다. 저자 등은 protoberberine 계 화합물이 생리활성이 있다는 것을 지금까지 보고된 여러 보문을 토대로하여 Berberine 을 원료로 하여 Berberine 을 LiAlH₄로 환원하여 Dihydro체로 유도한 후 Argon 기류 중에서 -40~-30°C에서 m-chloroperbenzoic acid로 처리하여 Betaine 체를 합성하고 이것을 Argon 기류 중에 광화학반응하여 9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-cycloberberine[1]을 합성하고, 이것을 ethyl chloroformate와 반응하여 7-ethoxycarbonyl-13-oxo-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-8-chloronorochotensane [2]를 합성하고, 화합물 [2]를 10% Pd-c로 접촉환원하여 7-ethoxycarbonyl-13-oxo-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-norochotensane[3]을 합성하였다. [3]을 KOH 수용액으로 가수분해하여 13-oxo-9, 10-dimethoxy- 2,3- methylenedioxy-norochotensane



Scheme 1

Table I—Antibacterial activities of synthetic protoberberine derivatives.

Microorganism	Compound	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>E. Coli</i> NIHJ		>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 65389		>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490		>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400

[4]로 유도한 후 이것을 Argon 기류 중에서 광반응시켜 11,12-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5,6-dihydro-8H-dibenzo[a,g]quinolizine-8-one[5]를 합성하였다. [5]를 MeOH에 용해한 후 MeI를 가하고 reflux하여 N을 4급화한 것을 취하여 다시 MeOH에 용해 후 HCl gas 처리한 후 잔사를 H_2O 에 용해하여 Ion 교환수지 IRA-400를 통하여 얻은 수용액을 감압농축하고 잔사를 Argon 기류 중 $110\sim 120^\circ\text{C}$ 로 가열하여 7,8-dihydro-1,2-dimethoxy-6-methyl-10,11-methylenedioxybenzo[c,g]azecine-5-one[6]을 얻고, 이것을 MeOH 용액 중에서 NaBH_4 로 환원하여 7,8-dihydro-1,2-dime-

thoxy-6-methyl-5-hydroxy-10,11-methylenedioxybenzo[c,g]azecine[7]을 합성하였다. 화합물 [6]을 MeLi 용액과 반응하여 7,8-dihydro-1,2-dimethoxy-5,6-dimethyl-5-hydroxy-10,11-methylenedioxybenzo[c,g]azecine[8]을 합성하여 이것을 탈수 pyridine 중에서 Ac_2O 와 처리하여 7,8-dihydro-1,2-dimethoxy-5,6-dimethyl-10,11-methylenedioxy-5-acetoxybenzo-[c,g]-azecine[9]를 합성하였다.

위와 같이 합성한 화합물 [1]~[9]는 항세균실험을 실시하였으며 (Table I) 화합물 [6]~[9]는 용혈작용과 (Fig. 1), 항경련작용도 검토하였다 (Table II).

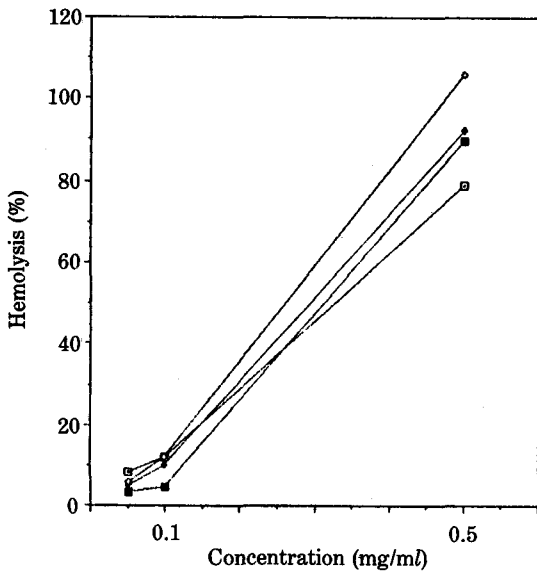


Fig. 1—Homolytic activities of protoberberine derivatives.
The following symbols are used in this graph;
◇, ◆, ■ and □ represent compound 9, 7, 8 and 6 respectively.

Table II—Anticonvulsant activities of protoberberine derivatives.

	Convulsion onset time (sec)	Time to death (sec)
Control	340	80
Compound 6	323	58
Compound 7	587	64
Compound 8	312	-a
Compound 9	389	22

a Two of them were survived and time to death for one mouse was 317 second.

실험방법

시약 및 기기—시약들은 대부분 Merck, Aldrich 또는 Sigma 사에서 구매하여 사용하였고 그 외는 일급시약을 사용하였다. IR은 JASCO A-102를, mass는 Hitachi M-80을, $^1\text{H-NMR}$ 은 JEOL FX-100 spectrophotometer를 사용하여 측정하였다. 용점 측정은 Yanaginoto Micro Melting point apparatus를 이용하였다. 광화학 반응시에는 100 W 고압수은램프-pyrex filter (Rico Kagaku

Co.)를 사용하였다.

검체의 합성—9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-13-oxo-8,14-cycloberbine[1]의 합성—Betaine 체 250 mg을 MeOH 500 ml에 용해하고 Argon 기류 중에서 광반응(100 W, 고압 Hg-lamp pyrex filter)시켜 차광하에서 증발농축하고 얻은 잔사를 차광하에서 column 정제하여 ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) 화합물 [1]을 200 mg을 얻었다(80%). IR, 1695($\text{C}_{13}\text{-C=O}$), NMR(CDCl_3), δ 7.09, 7.82(2H, ABq, $J=8$ Hz, $\text{C}_{11}\text{-H}$, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 6.74(1H, S, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.93(2H, S, OCH_2O), 3.38, 3.86(6H, S, $\text{MeO}\times 2$)

7-ethoxycarbonyl-13-oxo-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-8-chloronorochotensane[2]의 합성—8,4-cycloberbine[1] 1.0g을 탈수 THF 40 ml에 용해하고 ethylchloroformate 950 mg을 가하고 실온에서 일야방치 후 1시간 reflux 한 후 용매를 감압류거하고 잔사를 column 정제하여 ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CHCl}_3$: C_6H_6 : 20:1) 담황색고형물 640 mg(64%)를 얻었다. NMR(CDCl_3), δ 7.34, 7.09(2H, ABq, $J=8.5$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6.55(1H, S, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.40(1H, S, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.78(2H, S, OCH_2O), 4.15(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 3.90, 3.88(6H, S, $\text{OCH}_3\times 2$), 1.27(3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3)

7-ethoxycarbonyl-13-oxo-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-norochotensane[3]의 합성—화합물 [2] 375 mg을 MeOH 200 ml에 용해하고 5% Pd-c 460 mg을 가하여 수소기류 중 상압접촉 환원하여 이른 양의 수소를 흡수시킨 후 여과하고 여액을 감압농축하여 얻은 잔사를 column으로 정제하여 ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-EtOAc}$) 250 mg을 얻었다(76%). mp. 72~73°C 백색결정체, IR ν 1710($>\text{C=O}$), 1962(C-R), NBR(CDCl_3), 7.28, 7.02(2H, AB-q, $J=8$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 6.53(1H, S, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.90(1H, S, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.83(2H, S, OCH_2O), 3.92, 3.86(6H, S, $\text{MeO}\times 2$), 4.17(2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 1.38(3H, t, CH_3CH_3)

13-oxo-9,10-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-norochotensane[4]의 합성—화합물 [3] 500 mg을 EtOH 30 ml에 용해하고 20% KOH 수용액 25 ml를 가하여 30시간 환류한 후 반응용매를 감압류하고, 잔사를 CHCl_3 로 추출하여 수세하고 Na_2SO_4 로 건조 후 여과하여 액을 감압류거하고 잔사를

$Al_2O_3-CH_2Cl_2$ 로 P-TLC로 정제하여 담황색 결정체 320 mg 얻었다(64%). mp. 165~166°C, IR, ν 1710(>C=O), 3210(=NH), NMR($CDCl_3$), δ 7.28, 7.03(2H, AB-q, J=8 Hz, C_{12} -H, C_{11} -H), 6.53(1H, S, C_4 -H), 5.90(1H, S, C_1 -H), 5.83(2H, S, OCH_2O), 3.92, 3.80(6H, S, $MeO \times 2$), 1.93(1H, S, =NH), 3.60(1H, S, C_8 -H)

11,12-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5,6-dihydro-8H-dibenzo[a, b]-quinolizine-8-one [5]의 합성-화합물 [4] 200 mg을 MeOH 480 ml에 용해하고 Argon 기류 중에서 1시간 동안 광조사시켰다(100 W 고압수은 lamp, Pylex-filter). 차광하에서 반응용액에 감압류거하고 잔사를 column 정제하여($Al_2O_3-CH_2Cl_2$) 180 mg 얻었다(90%). 담황색 결정체 mp. 174~175°C, IR, ν 1710(>C=O), NMR($CDCl_3$), δ 8.10, 6.59(2H, AB-q, J=8.5 Hz, C_{19} -H, C_{10} -H), 7.18(1H, S, C_{13} -H), 6.69(1H, S, C_1 -H), 6.57(1H, S, C_4 -H), 5.89(2H, S, OCH_2O), 4.32(2H, t, J=6.5 Hz, C_6 -H), 3.90, 3.88(6H, S, $MeO \times 2$), 2.83(2H, t, J=6.5 Hz, C_8 -H)

7,8-dihydro-1,2-dimethoxy-6-methyl-10,11-methylenedioxybenzo[c, g]azecine-5-one[6]의 합성-화합물 [5] 300 mg을 MeOH 25 ml에 용해하고 MeI 3 ml를 가한 후 2시간 환류한 다음 실온에 방치하여 생성된 결정을 취하여 그대로 다음 조작을 실시하였다. 위에서 얻은 결정 340 mg을 MeOH 150 ml에 현탁시키고 HCl gas를 포화시킨 후 1시간 환류한 후 MeOH를 감압류거하고, 잔사에 다시 MeOH 25 ml를 가한 다음 감압류거한다. 이와 같은 조작을 반복 2회한 후 잔사를 H_2O 170 ml에 용해하여 불용성물을 여과하여 제거하고 여액을 Ion-교환수지 IRA-400을 충전한 column을 통과시킨 후 H_2O 500 ml를 통과시켜 합하고, 감압으로 H_2O 를 제거하고 잔사를 감압하여 110~120°C로 1시간 가열한 후 EtOAc 70 ml를 가하고 20분 환류한다. 불용물을 제거하고 여액을 1/3로 감압농축하고 방치하여 생성된 결정체를 여과하여 EtOAc로 2~3회 세척하면 azecine 체 [6]을 90 mg 얻었다(30%). 담황색분말상, mp. 162~163°C, IR ν 1683(>C=O), MS, m/e : 367(M^+), NMR($CDCl_3$), δ 2.92, 3.20(4H, m, C_{17} -H, C_8 -H), 3.69, 3.75(6H, S, $OMe \times 2$), 5.92(2H, S, OCH_2O),

1.88(3H, S, N- CH_3), 5.48(1H, S, C_{13} -H), 6.40(1H, S, C_{12} -H), 6.55(1H, S, C_9 -H), 7.24, 6.96(2H, AB-q, J=8 Hz, C_3 -H, C_4 -H)

7,8,13,14 tetra hydro-1,2-dimethoxy-6-methyl-5-hydroxy-10,11-methylenedioxy-benzo[c, g]azecine [7]의 합성-화합물 [6] 100 mg을 MeOH 20 ml에 용해하고, $NaBH_4$ 83 mg을 소량씩 가한 후 실온에서 3시간 교반 후 용매를 감압류거하고 잔사를 CH_2Cl_2 로 추출하고, 수세, 건조 후 감압류거하여 잔사를 column 정제하여($Al_2O_3-EtOAc$: C_6H_6 -1 : 2) 담황색결정체, 63 mg 얻었다(63%). mp. 170~171°C, Ms, m/e : 370(M^+), IR ν 3310(OH), NMR($CDCl_3$), δ 1.88(3H, S, N- CH_3), 2.92, 3.20(4H, m, C_7 -H, C_8 -H), 3.69, 3.75(6H, S, $MeO \times 2$), 5.92(2H, S, OCH_2O), 5.48(1H, S, C_{13} -H), 6.40(1H, S, C_{12} -H), 6.55(1H, S, C_9 -H), 7.24(2H, AB-q, J=8 Hz, C_3 -H, C_4 -H), 5.67(1H, S, C_5 -H)

7,8-dihydro-1,2-dimethoxy-5,6-dimethyl-5-hydroxy-10,11-methylenedioxybenzo[c, g]azecine[8]의 합성-화합물 [6] 150 mg를 무수 Et_2O 30 ml에 현탁시키고 냉각하여 MeLi 용액(MeI 5g)를 Li 500 mg와 무수 Et_2O 30 ml 제조 5 ml를 가하고 실온에서 6시간 교반 후 빙냉하면서 소량의 H_2O 를 적가하여 과잉의 MeLi를 분해시키고, 감압류거한다. 잔사에 H_2O 15 ml 가하고 포화 K_2CO_3 수용액으로 Alkali성으로 한 후 CH_2Cl_2 로 추출하고 수세, 건조 후 감압류거하고 잔사를 column으로 정제($Al_2O_3-CH_2Cl_2$)하여 황색결정체 120 mg 얻었다(80%). mp. 182~183°C, IR, 3240(-OH), NMR($CDCl_3$), δ 2.92, 3.20(4H, m, C_7 -H, C_8 -H), 3.69, 3.75(6H, S, $OMe \times 2$), 5.92(2H, S, OCH_2O), 5.48(1H, S, C_{13} -H), 6.40(1H, S, C_{12} -H), 6.55(1H, S, C_9 -H), 7.24, 6.96(2H, AB-q, J=8 Hz, C_3 -H, C_4 -H), 1.88(3H, S, N- CH_3), 1.32(3H, S, C_5 - CH_3)

7,8-dihydro-1,2-dimethoxy-5,6-dimethyl-5-acetoxy-10,11-methylenedioxybenzo[c, g]azecine[9]의 합성-화합물 [8] 100 mg pyridine 4 ml, Ac_2O 1 ml와 같이 4시간 가열 후, 반응액을 냉수 중에 가하여 석출하는 결정을 MeOH+ $CHCl_3$ 혼액으로 재결정하여 무색결정 40 mg을 얻었다(40%). mp. 191~192°C, IR ν 1640(C=O), NMR

(CDCl₃), δ 2.92, 3.20 (4H, m, C₇-H, C₈-H), 3.69, 3.75 (6H, s, OMe×2), 5.92 (2H, s, OCH₂O), 6.40 (1H, s, C₁₂-H), 6.55 (1H, s, C₉-H), 1.88 (3H, s, N-CH₃), 3.74 (3H, s, -COCH₃), 1.52 (3H, s, C₅-CH₃)

생리활성 실험

항세균 실험—상기에서 합성된 검체화합물(1번부터 9번까지 9개)에 대해서 액체배지 회석법을 이용해서 육안적으로 균의 발육을 판정하여 명확하게 저지된 최소 약제농도를 MIC로 하였다. 균주는 본 대학이 보존하고 있는 4가지를 공식균주로 사용하였다. 각 균주를 배양하기 위해 Brain Heart Infusion Medium (Difco)을 사용해서 배양액을 1 ml 씩 분주, 멸균한 후 각 배양액에 여과멸균시킨 검체를 첨가한 후 단계적으로 회석한 후 사용했다. 한편 검체를 함유하지 않은 배지에서 각 균주를 하룻밤 배양한 후 균주가 1×10^7 colonies/ml 가 되도록 생리식염수로 회석한 후 20 μl 를 검체가 있는 각 배양용 배지에 접종한 후 37°C에서 18~20시간 배양하였다.

용혈실험—건강한 rats (S.D. 계열)의 혈액을 심장으로부터 heparin 채혈하여 Tris Buffered Saline (이하 T.B.S.라 칭함)으로 회석하고 1,000g에서 5분간 원심분리 후 상등액과 buffy coat 를 제거하였다. 동일조작을 2회 반복하여 적혈구를 분리하였다. 분리된 적혈구 2×10^8 cells에 대해 합성한 화합물을(6번부터 9번까지 4개) 각각 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg 및 1 mg 을 가하고 T.B.S.를 가하여 전 용액이 1 ml 가 되도록 하였다. 37°C에서 30분간 incubation 시킨 후 30,000g에서 1시간 동안 원심분리하여 상등액을 취하여 415 nm 에서 흡광도를 측정하였다. 100% 용혈은 sodium dodecyl sulfate 5 mg/ml 를 가해서, 0%는 T.B.S. 용액만을 사용하여 비교하였다.

항경련 실험—본 실험에서는 ICR male mice (15~25g)을 사용하였고 경련유도 약물로는 tonic convulsion 을 일으키는 strychnine 이 선택되었는데 이 때 95% 이상의 mice 에서 경련을 일으키는 약물의 농도(0.005%, 0.2 ml/10g mouse body weight)가 결정, 사용되었다. 한편 각 검체화합물

(6번부터 9번까지)을 1% Tween 80 에 녹여 실험에 사용되었다. mouse 를 control group 과 test group 으로 나누고(각 group 당 3마리) control group 에는 1% Tween 80 을 test group 에는 각 검체를(0.1 mg/cc 조제하여 마리당 1 cc 투여) 경구로 투여한 후 30분 후에 각 group 에 strychnine 을 I.P.로 투여하였다. Strychnine 투여 후 경련이 일어날 때까지의 시간과(convulsion onset time) 경련이 일어난 때부터 죽을 때까지의 시간(time to death)을 측정하여 두 group 을 비교하였다.

결과 및 고찰

Berberinephenolbetaine 을 Argon 기류하 광화학반응시켜 8,14-cycloberberine 을 얻어 C⁸-B Bond 를 ethylchloroformate 로 개제시킨 화합물 [2]를 얻을 수 있으며, 화합물 [2]를 Pd-C 로 탈chloro 화하고 강한 알칼리로 처리하며 화합물 [4]를 얻은 후 광화학반응시켜 8-oxo-dibenzo-[a, g]-quinolizine 을 얻은 후 여기에 MeI 를 작용하여 N 에서 Me 기가 도입된 화합물을 얻어 이것은 즉시 HCl 과 처리하여 염화합물로 한 것을 IRA-400 를 통과 후 잔사를 120°C로 가열 처리하여 azocine-5-one[6]을 30% 수득량으로 얻을 수 있었다. 이것의 8위의 >C=O 를 각각 Me 기 OH 를 도입시켜 얻어진 각각의 화합물을 세포독성 및 진경작용을 검토하였으며, 화합물 [1]에서 [8]까지는 모두 항세균 작용시험 실시하였다.

결 론

화합물 [6]~[9]에 대하여 세포독성실험, 진경실험 및 항세균실험을 실시하였던 바 기대하였던 만큼 활성은 나타나지 않았으며, 계속하여 이 계열 유도체를 합성할 것이며, 활성을 검토하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 89년도 문교부 학술연구조성 지원금으로 이루어졌음을 감사드리며, 연구수행에 많은 협조를 주신 일본 Kanazawa 대학 약학부 M. Hanaoka 교수께 감사드리는 바입니다.

문헌

- 1) T. Takemoto, Y. Kondo: Reactions of protoberberin-type Alkaloids. 1. *Yakugaku Zassui*, **82**, 1408 (1962).
- 2) Y. Kondo: Reactions of protoberberine-type Alkaloids VII. *Ibid.*, **84**, 146 (1963).
- 3) J. Iwasa, S. Naruto: Structure of So-Called Neoxyberberine Acetone and Synthesis of its Related compounds. *Ibid.*, **86**, 534 (1966).
- 4) M. Hanaoka, C. Mukai and Y. Arata: A Novel transformation of tetrahydroberberine Methiodide to Allocryptopine by photo-Oxygenation. *Heterocycles*, **4**, 1685 (1976).
- 5) M. Hanaoka, S. Yasuda, Y. Hirai, K. Nagami and T. Imanish: A Novel Synthesis of (I) Fumaricine. *Heterocycles*, **14**, 1455 (1980).
- 6) M. Hanaoka, M. Inoue, K. Nagamiada: Conversion of Berberine into benzindanoazepines 8,14-cycloberbines. *Ibid.*, **19**, 2 (1982).
- 7) M. Hanaoka, K. Nagami, M. Inoue and S. Yasuda: Chemical Transformation of protoberberines (IV). *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2685 (1983).
- 8) M. Hanaoka, M. Inoue, C. Mukai and K. Nagami: Chemical transformation of protoberberines (V). *Ibid.*, **32**, 4431 (1984).
- 9) M. Hanaoka, A. Ashimori and S. Yasuda: A Total Synthesis of (\pm)-Corydalne form coptisine. *Heterocycles*, **22**, 2263 (1984).
- 10) M. Hanoka, S.K. Kim, M. Inoue, K. Hagmi, Y. Shouda and S. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1434 (1985).
- 11) S.K. Kim, S. Sakaurai, Y. Sata, M. Hanoka: Chemical transformation of protoberberines (XIV). *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3155 (1987).
- 12) S.K. Kim, M. Hanoka, T. Mitsuoka, S. Yasuda: A convenient transformation of spiroberzylisoquinoline to dehydrophalidic isoquinolines. *Ibid.*, **36**, 3739 (1988).
- 13) S.K. Kim, K. Lee, N.J. Kim: Studies on the synthesis of benzophenanthridine alkaloid from berberine. *mmmmmm mmm*, **18**, 581 (1989).
- 14) S.K. Kim, S.Y. Choung, S.H. Chung, D.H. Kim: Synthesis of berberinephenobetaine derivatives and studies on its biological activity (1). *Bull. K.H. Pharm. Sci.*, **17**, 1 (1989).