

프로토베르베린 관련화합물 합성 및 활성검토

황순호 · 임형엽 · 우성주 · 김재현 · 김동현 · 김신규*
경희대학교 약학대학

(Received November 15, 1994)

Studies on the Synthesis of Protoberberine Related Compounds and its Activities

Soon-Ho Hwang, Hyung-Yub Yim, Seong-Ju Woo, Jae-Hyun Kim,
Dong-Hyun Kim, Sin-Kyu Kim*

College of pharmacy, Kyung Hee University, 130-701, Korea

Abstract—In order to investigate the biological activity of protoberberine derivatives, they were synthesized four derivatives (1-4) of 7,8 adduct of cycloberberine, two derivatives (5, 6) treated with alkylamine or phenylamine, four compounds (7, 8) and (9, 10) adduct with 1,3-dichloroacetone and oxalylchloride. Antibacterial activity of these synthesized compounds was tested.

Keywords □ 8,14-cycloberbine, C₈-N bond cleavage, C₈-methylamine, C₈-methoxy, 1,3-dichloroacetone, oxalylchloride, alkylamine, phenylamine

Protoberberine 관련 유도체 합성은 앞에서 보고한 바 있으며,^{1, 7} 문헌기재 방법에 따라 cycloberberine을 합성^{8, 13}하여 Aldehyde기를 함유한 화합물과 7,8 위치를 adduct시킨 화합물(1)에서 (4)까지 합성하고, 8번 위치에 Alkyl amine과 phenylamine을 도입시킨 화합물(5)와 (6)을 합성하였다(Scheme I). 8번 위치에 OCH₃와 -NHCH₃를 도입시킨 후 1,3-dichloroacetone과 oxalyl chloride를 작용하여 7,8 위치를 adduct시킨 화합물(7)에서 (10)을 합성하였다.^{14, 15} (Scheme II). 위에서 합성한 화합물(1)에서 (10)까지의 활성을 검토 하고자 C. albicans, T. mentagrahyte, S. aureus, 및 E. Coli에 대한 항균력 실험을 실시하였다(Table I).

시약 및 기기

본 연구에 사용한 시약은 Aldrich chemical Co.와 덕산 Co.것을 사용하고 사용전에 재증류 하였으며, 융점측정은 Jungang melting point apparatus를 사용하고 보정은 하지 않았다. NMR spectrum은 TMS

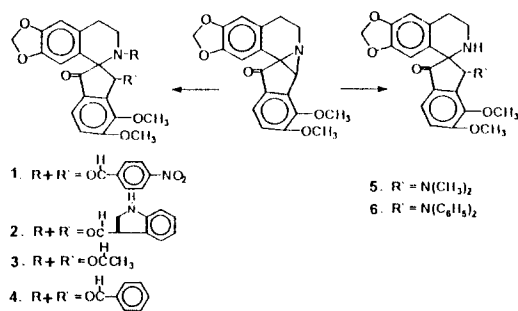
를 내부표준 물질로 사용하였으며, AM-200YS Bruker와 Varian T-60A spectrometer로 측정하고, 광 반응은 100w, 고압 수은 lamp, pyrex filter, Riko Kagaku Co.를 사용하고, Alumina 중성(70~230 Mesh, Merck)를 사용하였다.

실험방법

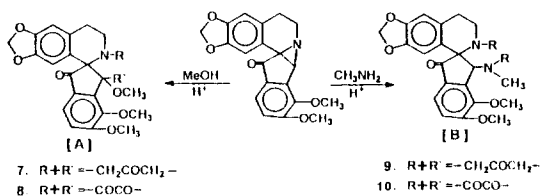
8,14-Cycloberbine의 합성—문헌기재 방법에 의하여 합성하였다.

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-p-nitrobenzaldehyde[1]의 합성—8, 14-Cycloberbine 220 mg을 CH₂Cl₂ 40 ml에 용해하고 빙욕에서 냉각한 CH₂Cl₂에 p-nitrobenzaldehyde 95 mg을 용해한 것을 서서히 적가하고 실온에서 차광 하에 3시간 교반한 후 후처리하고 Al₂O₃-CH₂Cl₂ : EtOAc(5 : 1)로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성화합물 150 mg을 얻었고, 수득율은 68%였다. mp. 110~112°C, IR(cm⁻¹) KBr; 1768(>C=O), 1500, 1343(NO₂), 2943(OCH₂O), 2830(OCH₃), 1613,1415,891(Arom-CH), NMR(in CDCl₃)δ; 7.98

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로



Scheme I



Scheme II

(4H,m,C₈-Arom-H), 7.60, 7.28(1H,each,s,C₁₂,C₁₁-H), 7.34(1H,s,C₁-H), 7.18, 7.12, 6.62(4H,m,Arom-H), 6.55(1H,s,C₄-H), 6.02(2H,s,OCH₂O), 4.16, 4.64(1H,m,O-CH), 3.97, 3.87(6H,each,s,OCH₃×2), 2.82,3.12(4H,m,C₅-2H,C₆-2H), MS.m/z: 502(M⁺)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-indol-3-carboxaldehyde[2]의 합성—8,14-Cycloberbine 130 mg을 CH₂Cl₂ 20 ml에 용해하고 여기에 indol-3-carboxaldehyde 54 mg을 작용하여 1시간 reflux한 후 이것을 후처리하고 Al₂O₃-EtOAc : CH₂Cl₂(1 : 4)로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성화합물 75 mg을 얻었고, 수득율은 57%였다. mp. 68~70°C, IR(cm⁻¹)_v KBr; 1768 (>C=O), 2914(OCH₂O), 2840(OCH₃), 3280(NH), 1612, 1416, 899(Arom-CH), NMR(in CDCl₃)δ; 7.93(4H, m, C₈-Arom-H), 7.62, 7.81, 6.60(4H,m, Arom-H), 4.20~4.65(1H,m,O-CH), 3.97, 3.87(6H, each,s,OCH₃×2), 2.82, 3.12(4H,m, C₅-2H C₆-2H), 7.93(4H,m,C₈-Arom-H), 1.67(1H,s,C₈-CH), MS.m/z: 496(M⁺)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-acetaldehyde[3]의 합성—8,14-Cyc-

cloberbine 125 mg을 CH₂Cl₂ 20 ml에 용해하고 여기에 acetaldehyde 16 mg을 빙욕중에서 서서히 적가하고 5시간 교반했다. 이것을 후처리하여 Al₂O₃-CH₂Cl₂ : EtOAc(4 : 1)로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성화합물 115 mg을 얻었고, 수득율은 92% 였다. mp. 54~56°C, IR(cm⁻¹)_v KBr; 1768(>C=O), 2939(OCH₂O), 1054(CHCH₃), 2820(OCH₃), 1504(Arom-CH), NMR(in CDCl₃)δ; 7.63, 7.27, 7.19(4H,m,Arom-H), 4.01(1H,t,O-CH), 3.98, 3.97(6H,each,s,OCH₃×2), 3.18, 2.83(4H,m,C₅-2H,C₆-2H), 1.13(3H,m,C₈-CHCH₃)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-benzaldehyde[4]의 합성—8,14-Cycloberbine 250 mg을 CH₂Cl₂ 40 ml에 용해하고 여기에 benzaldehyde 75 mg을 작용시키고 BF₃O(C₂H₅)₂ 7방울을 가한후 실온에서 3시간 교반했다. 이것을 후처리하고 Al₂O₃-EtOAc : CH₂Cl₂(1 : 5)로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성화합물 160 mg을 얻었고, 수득율은 64% 였다. mp. 72~73°C, IR (cm⁻¹)_v KBr; 1763(>C=O), 2969(OCH₂O), 2830(OCH₃), 1611, 899(Arom-CH), NMR(in CDCl₃)δ; 7.98(5H,m,C₈-Arom-H), 7.63, 7.18, 6.60(4H,m,Arom-H), 7.30(1H,s,C₁-H), 6.53(1H,s,C₄-H), 6.02(2H,s,OCH₂O), 3.15, 2.87(4H,m,C₅-2H,C₆-2H), 3.93(1H,t,O-CH), 3.97, 3.87(6H,each,s,Arom-H) MS.m/z: 457 (M⁺)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-dimethylamino-norochotensane-13-one[5]의 합성—8,14-Cycloberbine 120 mg을 CH₂Cl₂ 20 ml에 용해시키고 여기에 dimethyl-amine 15 mg을 가하고 BF₃O(C₂H₅)₂ 5방울을 가한후 실온에서 3시간 교반하였다. 이것을 후처리하고 그 잔사를 Al₂O₃-EtOAc로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성화합물 95 mg을 얻었고, 수득율은 79% 였다. mp. 87~89°C, IR (cm⁻¹)_v KBr; 3110(NH), 2942(OCH₂O), 2850(OCH₃), 1768(C=O), 1612, 1416(Arom-H), NMR(in CDCl₃)δ; 7.34(1H,s,C₁-H), 7.28(1H,s,C₁₂-H), 7.06(1H,s,C₁₁-H), 6.02(2H,s,OCH₂O), 3.97, 3.87(6H,each,s,OCH₃×2), 2.04, 2.14(6H,each,s,N(CH₃)₂), 1.75(1H,Br,NH), MS.m/z: 396(M⁺)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-diphenylamino-norochotensane-13-one[6]의 합성—8,14-Cyc-

loberbine 230 mg을 CH_2Cl_2 40 ml에 용해하고 di-phenylamine 80 mg을 CH_2Cl_2 10 ml에 용해한 것을 적가하고 여기에 $\text{BF}_3\cdot\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 5방울을 가하고 실온에서 교반했다. 이것을 후처리하고 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-EtOAc}$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성 화합물 200 mg을 얻었고, 수득율은 86% 였다. mp. 40~42°C, IR(cm^{-1}) ν KBr; 1768(>C=O), 2942(OCH_2O), 3280(NH), 2834(OCH_3), 1612, 1416, 898 (Arom-CH), NMR(in CDCl_3) δ ; 7.93, 7.74(10H,m, C_8 -Arom-H), 7.63, 7.09, 6.63(4H,m,Arom-H), 7.34(1H,s, C_1 -H), 7.29(1H,s, C_{12} -H), 7.07(1H,s, C_{11} -H), 6.01(2H,s, OCH_2O), 3.93(6H,s, $\text{OCH}_3\times 2$), 2.82, 3.12(4H,m, C_5 -H, C_6 -H), 1.78(1H,Bro,NH)

2,3-methylenedioxy-8,9,10-trimethoxy-norochotensane-13-oneA의 합성—8,14-cycloberbine 160 mg을 MeOH 15 ml에 용해하고 이것을 3시간 reflux한 후 이것을 후처리하고 그 잔사를 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-EtOAc}$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성 화합물 67 mg을 얻었고, 수득율은 42% 였다. mp. 120~122°C, IR(cm^{-1}) ν KBr; 3105(NH), 2942(OCH_2O), 1765(C=O), NMR(in CDCl_3) ν ; 7.27(1H,s, C_{12} -H), 7.19(1H,s, C_{11} -H), 7.10(1H,s, C_1 -H), 6.61(1H, s, C_4 -H), 6.02(2H,s, OCH_2O), 3.94(3H,s, $\text{C}_8\text{-OCH}_3$), 3.86(6H,s, $\text{OCH}_3\times 2$), 3.19, 3.03(2H,bro, C_6 -H), 2.87, 2.81(2H,bro, C_5 -H), 1.67(1H,s,NH)

2,3-methylenedioxy-8,9,10-trimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-propanone[7]의 합성—화합물 [A] 120 mg를 CH_2Cl_2 30 ml에 용해한후 빙욕중 교반하면서 1,3-dichloro-acetone 18 mg을 가한후 방치하고 실온에서 1시간 교반한 후 후처리하여 그 잔사를 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성 화합물 78 mg을 얻었고, 수득율은 65% 였다. mp. 130~132°C, IR(cm^{-1}) ν KBr; 1760, 1710(C=O), 2960(OCH_2O), NMR(in CDCl_3) δ ; 7.55, 7.35(4H,each,s,Arom-H), 6.60(1H,s, C_4 -H), 4.32, 4.13(2H, each,s,OC-CH₂), 3.97(6H,s, OCH_2O), 3.85(6H,s, $\text{OCH}_3\times 2$), 3.64(3H,s, OCH_3), 3.64(3H,s, OCH_3), 3.46(3H,s, OCH_3), 3.18, 3.01(2H,bro, C_6 -H), 2.85, 2.80(2H,bro, C_5 -H)

2,3-methylenedioxy-8,9,10-trimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-oxalate[8]의 합성—화합물 [A] 150 mg을 CH_2Cl_2 35 ml에 용해한 후 빙욕중 교반하

면서 oxalyl chloride 37 mg을 무수 CH_2Cl_2 에 용해하여 가하고 방치한 후 실온에서 1시간 교반하고 후 처리하여 그 잔사를 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성 화합물 62 mg을 얻었고, 수득율은 41% 였다. mp. 114~116°C, IR(cm^{-1}) ν KBr; 1760, 1710(C=O), 2940(OCH_2O), NMR(in CDCl_3) δ ; 7.72, 7.63, 7.27(4H,each,s,Arom-H), 7.29(1H,s, C_{12} -H), 7.70(1H,s, C_{11} -H), 6.59(1H,s, C_4 -H), 6.02(2H,s, OCH_2O), 3.97, 3.68(6H,each,s, $\text{OCH}_3\times 2$), 3.46(3H,s, OCH_3), 3.19, 3.02(2H,bro, C_6 -H), 2.86, 2.81(2H,bro, C_5 -H), MS.m/z:437(M^+)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-8-methylamine-norochotensane-13-one[B]의 합성—8,14-Cycloberbine 110 mg을 EtOH 30 ml에 용해하고 여기에 methylamine 10 ml를 가하여 2시간 동안 reflux한 후 후처리하고 그 잔사를 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-benzen} : \text{EtOH}(7 : 1)$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성 화합물 62 mg을 얻었고, 수득율은 56% 였다. mp. 80~82°C, IR(cm^{-1}) ν KBr; 3230(NH), 2942(OCH_2O), 1768(C=O), 1613, 1415(Arom-H), NMR(in CDCl_3) δ ; 7.45, 7.27(4H,m,Arom-H), 7.30(1H,s, C_{12} -H), 7.08(1H,s, C_{11} -H), 6.55(1H,s, C_4 -H), 4.04, 3.89(6H,each,s, $\text{OCH}_3\times 2$), 2.95(3H,s, NHCH_3), 3.45(1H,bro,NH), 2.86(2H,t, C_5 -H), 3.14(2H,t, C_6 -H)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-N-methylpropanone[9]의 합성—화합물 [B] 140 mg을 CH_2Cl_2 30 ml에 용해한후 냉각하에서 1,3-dichloroacetone 21 mg을 가하고 방치한 후 실온에서 1시간 교반하고 후처리하여 그 잔사를 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성 화합물 85 mg을 얻었고, 수득율은 61% 였다. mp. 108~110°C, IR(cm^{-1}) ν KBr; 2970(OCH_2O), 2820(OCH_3), 1763(C=O), NMR(in CDCl_3) δ ; 7.71, 7.63, 6.60(4H,m,Arom-H), 7.28(1H,s, C_{12} -H), 7.07(1H,s, C_{11} -H), 6.56(1H,s, C_4 -H), 6.02(2H,s, OCH_2O), 4.33, 4.15(4H,each,s, COCH_2), 3.97(3H,s, CH_3), 3.94(6H,s, $\text{OCH}_3\times 2$), MS.m/z: 435(M^+)

2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-13-oxo-7,8-norochotensane-N-methylalate[10]의 합성—화합물 [B] 70 mg을 무수 CH_2Cl_2 15 ml에 용해후 냉각하, 교반하면서 oxalyl chloride 60 mg를 냉각한 무수 CH_2Cl_2 에 용해하여 가했다. 실온에서 2시간 교반하

Table I—Antimicrobial activity of protoberberine related compounds

Compound	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	C. albicans	T. mentagrahyte	S. aureus	E. coli
1	400	200	100	400
2	200	200	100	400
3	200	200	100	400
4	200	200	200	400
5	100	50	200	400
6	100	100	100	400
7	200	200	200	200
8	200	100	100	400
9	400	400	200	400
10	200	100	200	200

Compound	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	C. albicans	T. mentagraphyte	S. aureus	E. coli
Ketoconazole	12.5	6.3	—	—
Ampicillin	—	—	12.5	50

배지: (S.aureus, E.coli)----Muller-Hinton broth 배양시간: 22시간

배지: (C. albicans, T. mentagraphyte)----RPMI medium 배양시간: 48~72시간

후 감압유거한 잔사를 K_2CO_3 포화용액으로 Alkali성으로 하여 후처리하고 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-EtOAc}$ 로 column chromatography로 분리하여 황색의 결정성화합물 20 mg을 얻었고, 수득율은 29% 였다. mp. 111~113°C, IR (cm^{-1}) ν KBr; 1758,1710(C=O), 2940(OCH₂O), 1620, 1430(Arom-H), NMR(in CDCl_3) δ ; 7.32(1H,s,C₁-H), 7.28(1H,s,C₁₂-H), 6.95(1H,s,C₁₁-H), 6.65(1H,s,C₄-H), 4.01(3H,s,NCH₃), 3.95, 3.84(6H,each,s,OCH₃ \times 2), 3.13(2H,t,C₆-H), 2.86(2H,t,C₅-H)

결과 및 고찰

Cycloberbine을 CHO기 함유한 화합물과 차광하에 반응 시켰을때 7,8위치를 첨가(adduct)시킨 화합물로 [1]에서 [4]를 합성할수 있었으며, Alkylamine과 phenylamine을 반응시켰을 때는 8번 위치에 alkylamine기와 phenyl-amine기가 도입된 화합물[5]와 [6]을 합성할 수 있었다. 8번 위치에 OCH₃기와 -NHCH₃기를 도입시킨 후 1,3-dichloroacetone과 oxalylchloride와 작용하여 7,8위치가 첨가된 화합물로 [7]에서 [10]을 합성할 수 있었다.

결 론

본 실험에서 7,8번 위치의 선택개열되는 성질을 이용하여 CHO기 함유한 화합물과 처리하였을때 7,8번 위치가 첨가된 화합물로 유도하려면 CHO기 인접 Bulky가 크지 않은 것이 반응이 용이하였으며, 7,8위치 개열 후 7,8위치의 첨가 화합물생성은 1,3-dichloroacetone과 oxalylchloride로 예상한 첨가체를 합성할 수 있었다. 위에서 합성된 화합물에 대하여 항균 실험을 실시하여 기대되는 화합물은 얻을수 없었으나, 화합물[2], [3], [5] 및 [6]에 대하여 계속 검토하고자 한다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음을 감사하며 많은 도움을 주신 일본 Kanazawa대학 약학부 M. Hanaoka교수에게 감사드리는 바입니다.

문 헌

- 1) S. H. Hwang, J. H. Kim, H. Y. Yim and S. K. Kim: Synthesis of 8-methyl-8,14-cycloberbine derivatives. *Yakhak Hoeji. vol. 38*. No.4, 451-454 (1994).
- 2) M. Hanaoka, S. K. Kim, M. Inoue, K. Nagami, and S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines(VII). *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 1434 (1985).
- 3) M. Hanaoka, S. K. Kim, S. I. Sakurai, Y. Sato, and C. Mukai: Chemical transformation of protoberberines(XIV). *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 3155 (1987).
- 4) M. Hanaoka, W. J. Cho, M. Marutoni, and C. Mukai: Chemical transformation of protoberberines(XI). *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 195 (1987).
- 5) M. Inoue, M. Takahasi, M. Hanoka, and S. Yasuda : Ring D inversion of protoberberine alkaloids, conversion of berberine into Non-Naturally occurring 11,12-oxygenated protoberberines: *Heterocycles* **19** (1982).
- 6) M. Hanaoka, C. Mukai, K. Nagami, K. Kajima, and S. Yasuda: Chemical transformation of protoberberines(V). *Chem. Pharm. Bull.* **32**(6), 2230 (1984).
- 7) M. Hanoka, S. Yasuda, K. nagami, K. Okazima, and T. Imanish: Photo chemical Valence tautomerization of berberinephenolbetaines to 8,14-cycloberbines, Versatile aziridine derivatives for spirobenzyl isoquinolines: *Tetrahedron Letters*, **39**, 3749 (1979).
- 8) M. Hanaoka, T. Mitsuoka, S. Yasuda, and S. K. Kim: A convenient transformation of spirobenzylisoquinolines to dehydrophthalide isoquinolines, *Chem. pharm. Bull.* **36**(9), 3739 (1988).
- 9) M. Hanaoka, S. Ashimori, and S. Yasuda: A total synthesis of(±)-Corydaline from coptisine: *Heterocycles*, **22**, 2263 (1984).
- 10) T. Higashino, M. takemoto, and E. Hayash: Reaction of 4-Aroylquinazolines with Sodium hydroxide, *Chem. Pharm. Bull.* **33**(4), 1351 (1985).
- 11) B. D. Kran, M. O. Fagbule, M. Shamma, and B. Gozler: The benzophen anthridine alkaloids: *J. Nat. Prod.*, **47**(1), 1 (1984).
- 12) M. Hanaoka, M. Iwasaki, and C. Mukai: A highly Stereosec letive of (±)-dihydrofumariline-1.: *Tetrahedron Letters*, **26**(7), 917 (1985).
- 13) K. K. Lee, N. J. Kim, and S. K. Kim, Studies on the synthesis of benzo phenanthridine alkaloid from berberine: *These collection, Kyung Hee Univ.* **18**, 581 (1989).
- 14) 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 their biological activies: *Yakhak. Hoeji*, **36**(11), 1 (1992).
- 15) S. K. Kim, D. H. Kim, K. H. Chung, S. H. Hwang, J. H. Kim: Synthesis of protoberberine related compound and their Antifungal activities: *Yakhak. Hoeji*, **38**(1), 91 (1994).