

(-)-Multiflorine をリード化合物とする血糖降下剤の合成研究

久 保 元

星薬科大学 医薬品化学研究所

A Research of basic structure of hypoglycemic agent from
(-)-Multiflorine as a lead compound

Hajime KUBO

Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

1. はじめに

現在、我が国では約600万人の糖尿病患者がいると考えられ、特に40歳以上の国民では、その10人に1人が糖尿病であるといわれている。糖尿病は、インスリン依存型糖尿病 (IDDM: insulin dependent diabetes mellitus) とインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus) の二つに大別される。前者は臓器特異的自己免疫疾患により膵β細胞が破壊され、インスリンの絶対的不足により発症するが、後者はインスリン分泌不全やインスリン抵抗性による相対的なインスリン不足により発症すると考えられている。日本における患者数としては後者であるNIDDMが95%以上占めると推定されており、主な症状としては共に口渇、多飲、多尿、倦怠感などを起こし、糖尿病性昏睡を経て死に至ることもある。また、合併症として高脂血症や高血圧を誘発しやすく、網膜症や神経障害、脳・心血管障害などが多発することから、早期の血糖コントロールが必要とされている¹⁾。

IDDMの治療にはインスリン療法を用い、一方、NIDDMの治療には一般的に食事療法、運動療法を軸に行われる。IDDMはインスリンの絶対的不足によるもののため、インスリン投与により顕著に改善を示すが、NIDDMの場合には前述の治療のみでは血糖コントロール不全であることも多く、その際には経口血糖降下薬による薬物療法が平行して行われている。現在使用されている経口血糖降下薬の構造は、ビグアナイド型、スルフォニルウレア型、アミノグリコシド型、チアゾリジン型、フェニルアラニン誘導体など5つに分類される (Fig. 1)。また、それぞれの生理活性は、インスリン抵抗性改善薬、インスリン感受性増強薬、α-グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬となっている。

糖尿病の新薬は次々に開発され後を絶たないが、現在用いられているこれらの糖尿病薬のうち、作用がインスリンに依存せずに血糖降下作用を示すものは、ビグアナイド型が唯一の医薬品である。他の薬物は最終的にはインスリンに依存するものか、あるいは糖の吸収抑制によるものであり、インスリン非存在下や空腹時の薬物投与による血糖降下作用は見られない。また、唯一インスリンに依存しないビグアナイド型の薬物においても、その血糖降下作用が比較的弱く、他の糖尿病薬の補助として用いられている。これらの背景から、現在、単独で血糖値を抑制するインスリン非依存型の新薬の開発が望まれている。

一方、我々の研究室では、これまでにマメ科植物に含有されているルピン系アルカロイドに関する化学的な研究を行っており、各アルカロイドの生理活性について検討を重ねている。このアルカロイド群には過去に子宮収縮薬として日本薬局方に収載され実際に臨床的に私用された(+)-sparteineも含まれていることから、医薬品への応用の可能性を秘めているものと考えている。また、クララ (*Sophora flavescens*, 生薬名 苦参) に含有される(+)-matrine並びに(+)-allomatrineはマウスに対してpentazocineと同程度の抗侵害作用を有していることを明らかにし、さらに活性部位の特定に至っている²⁻⁶⁾。

これらの研究の中で、エジプトにおいて古くから糖尿病の民間薬として用いられてきたマメ科植物である *Lupinus termis* の成分研究にて、本植物が含有する(-)-multiflorine (1) (Fig. 2) が、ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスに対して血糖降下作用を有すること、さらに、この作用がインスリンに依存することなく糖尿病マウスの血糖値を有意に抑制することを明らかにされた⁷⁾。

また、(-)-multiflorine (1)の構造に着目すると、その構造は、既存の糖尿病治療薬とは全く基本骨格が異なっ

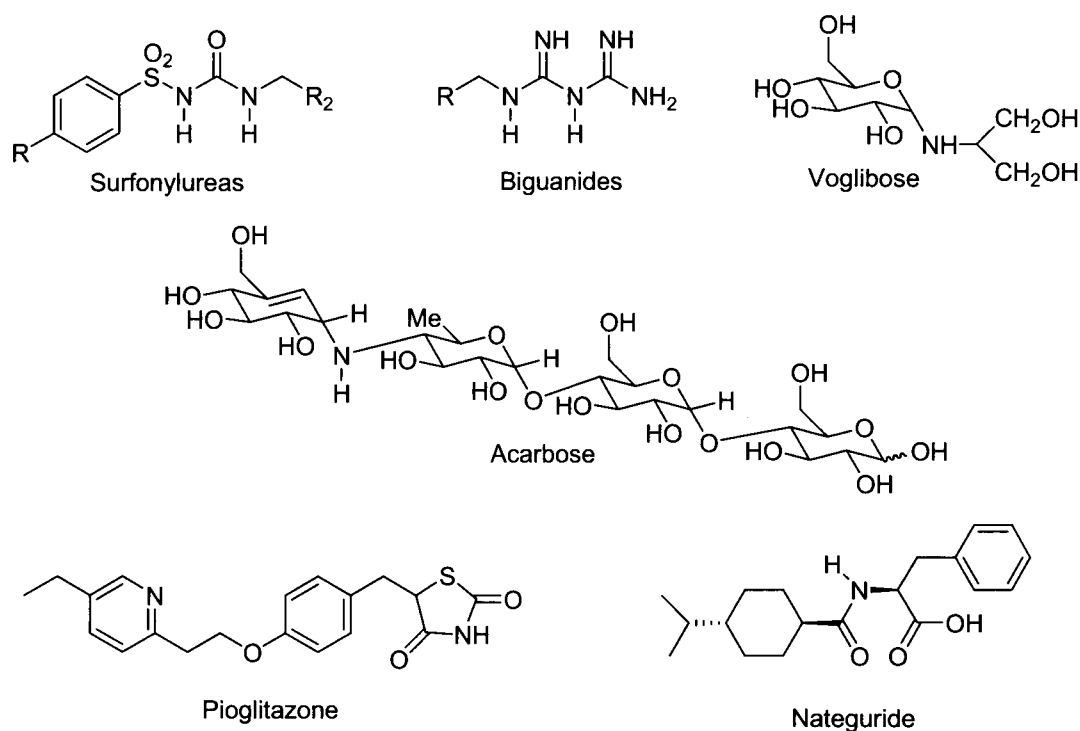


Fig. 1 A Series of Oral Antidiabetic Drugs

ている。その為、(-)-multiflorine(1)の血糖降下作用の作用機序は未だ解明されていないものの、従来の糖尿病治療薬とは異なった機序で、血糖値を抑制していることが期待出来る。そのような観点から私はこの(-)-multiflorine(1)に対して血糖降下作用の発現に必要な基本骨格を見いだすことを目的とした研究を開始した。

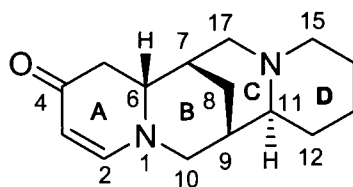


Fig.2 (—)-multiflorine (1)

2. (一)-multiflorine誘導体の半合成と血糖降下作用

2.1 (一)-multiflorineの単離

原料となる(-)-multiflorine(1)は、当研究室で所蔵していた、エジプトで食用として市販されている *Lupinus termis* の成熟種子から単離することとした。まず、この種子をミキサーで粉碎した後、75%MeOHで抽出し、Fig. 3に示す処理方法にてシロップ状の総塩基性成分18.2 gを得た。

次に、この総塩基成分を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより単離精製をおこない、(-)-multiflorine

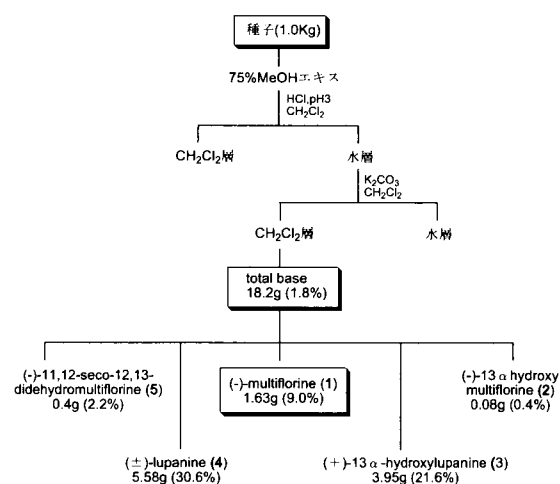


Fig. 3 Isolation and Purification of Lupine Alkaloids from the Seeds of *Lupinus termis*

(1)を得た。また、今回用いたLupinus termisの成熟種子の総塩基成分には、目的の(-)-multiflorine(1)の他に、(-)-13 α -hydroxymul-tiflorine(2), (+)-13 α -hydroxylupanine(3), (\pm)-lupanine(4), および(-)-11, 12-seco-12, 13- didehydromultiflorine(5)の4種の既知塩基成分も同時に単離された。なおここに得られた各アルカロイドの構造は、その各種機器データが文献記載のものとは完全に一致したことから確認した^{8,9)}。しかし、文献記載の5, 6-dehydromultiflorineや(-)-albino、

5, 6-dehydromultiflorineなどは確認できなかった。

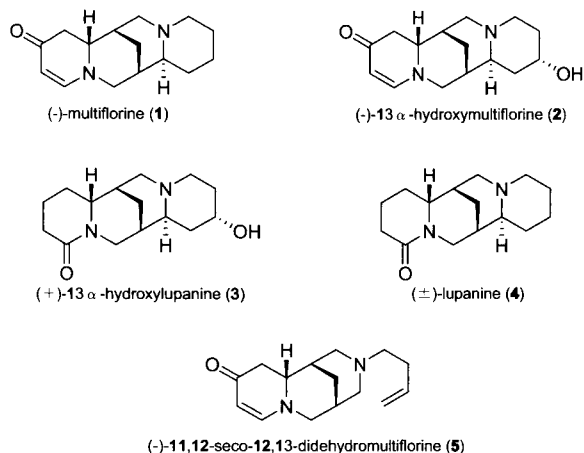


Fig. 4 The Lupine Alkaloids which be found from the Seeds of *Lupinus termis*

2.2 (–)-multiflorine誘導体の合成

まず初めに(–)-multiflorine(1)のA環部分に存在する二重結合の有無と血糖降下作用の関係を検討する目的で、*Lupinus termis*から単離した(–)-multiflorine (1)を原料としてA環部分に4-pyridone構造を持つ4環式化合物と、全く二重結合を有さない4環式化合物の合成を行った。

まず、天然より単離した(–)-multiflorine(1)をLDAにて処理し、5位の脱プロトン化を行い、続いて、PhSeClを反応させた後、*m*CPBAを用いた酸化的脱セレン化反応を行い、(–)-multiflorine(1)の5, 6-位に二重結合の導入した、(–)-5, 6-dehydromultiflorine(6)を収率46.0%で得た。一方、(–)-dihydromultiflorine(7)の合成では、(–)-multiflorine(1)をPtO₂触媒にて還元し、続いて、過剰還元にて生じた、水酸基をSwern 酸化¹⁰⁾にて、カルボニル基に再酸化することで、目的の7を収率80.0%で得た。(Scheme 1)

以上、(–)-multiflorine(1)を原料として1のA環部分に4-pyridone構造を持つ4環式化合物(6)と、全く二重結合を有さない4環式化合物(7)の合成を達成したので、次に、これらを用いた血糖降下作用の評価を行った。

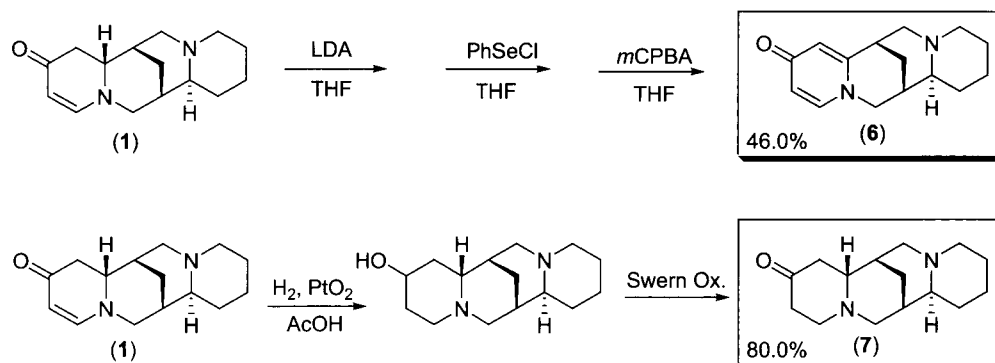
2.3 4環式化合物の血糖降下作用

今回行った動物実験には、6週齢のICR系雄性マウスを12時間絶食させたものを使用した。また、薬物投与前の血糖値が80-120mg/dlのものを使用した。投与薬物は、salineに溶解し、30mg/kgを腹腔内に投与し、薬物投与と同時にグルコース (3g/kg) を経口投与して糖負荷実験とした。血糖値は、投与直前と投与直後より、30, 60, 90, 120, 150, 180分後にマウス尾側静脈に穿刺することによって採血し、自動血糖値測定装置を用いて測定した。血糖降下作用の評価は、薬物投与直前値を基準値とした血糖増加率%で表した。

$$\text{血糖増加率 (\%)} = \frac{(\text{投与後の血糖値} - \text{投与前の血糖値})}{\text{投与前の血糖値}} \times 100$$

また、本研究を遂行するにあたり、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的として制定された星薬科大学動物実験指針に従い、本学の動物実験委員会で承認を得た上で、動物に対する倫理面を十分に考慮してすべての実験を行った。

[Fig. 5]



Scheme 1. Synthesis of (–)-5,6-dehydromultiflorine (6) and (–)-dihydromultiflorine (7)

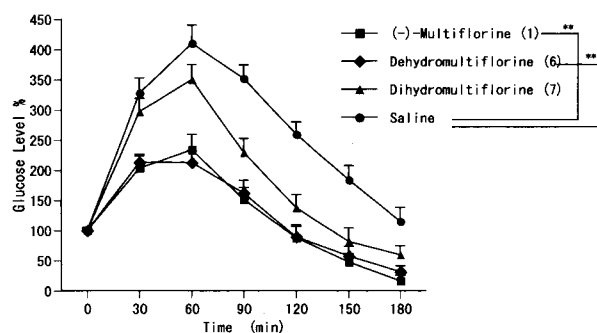


Fig. 5 Hypoglycemic effect of multiflorine and its derivatives
Effects of multiflorine (■, 30 mg/kg, i.p.), 5,6-dehydromultiflorine (◆, 30 mg/kg, i.p.), and dihydromultiflorine (▲, 30 mg/kg, i.p.) on blood glucose level of normal mice subjected to an oral glucose tolerance test. Each value represents the mean \pm S.E. (n = 10). **P < 0.01 vs. vehicle-treated group (saline; ●).

化合物6および7のC, D環部分の構造が1とほぼ同一であるにもかかわらず、その血糖降下作用には大きな差が観察された。すなわち、enaminone構造を有する1と4-pyridone構造を有する6の血糖降下作用はほぼ同程度であるのに対して、二重結合のない7の作用は減弱している。このことから、A環部分の二重結合の有無が血糖降下作用に大きく影響することがわかった¹¹⁾。

3. 3環式化合物の合成と血糖降下作用

3.1 3環式化合物の合成

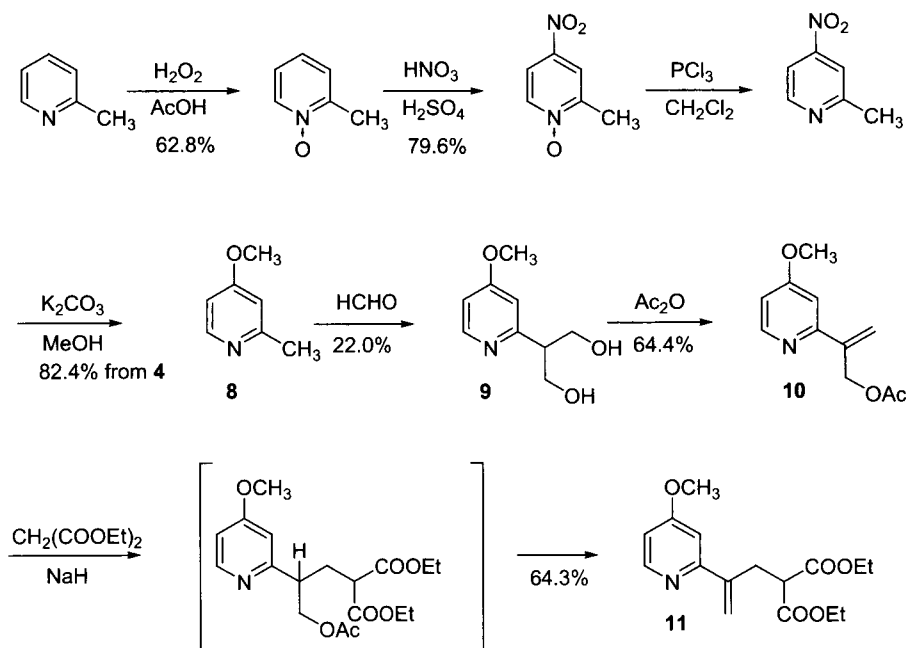
4環式化合物の血糖降下作用を検討した結果、A環が4-pyridone構造となった5, 6-dehydromultiflorineでもmu-

ltiflorineと同程度の血糖降下作用を有することがわかった。そこで、multiflorineのD環を省略し、新たにできる2級アミンの窒素原子にアルキル基を導入し、置換基効果について検討することとした。

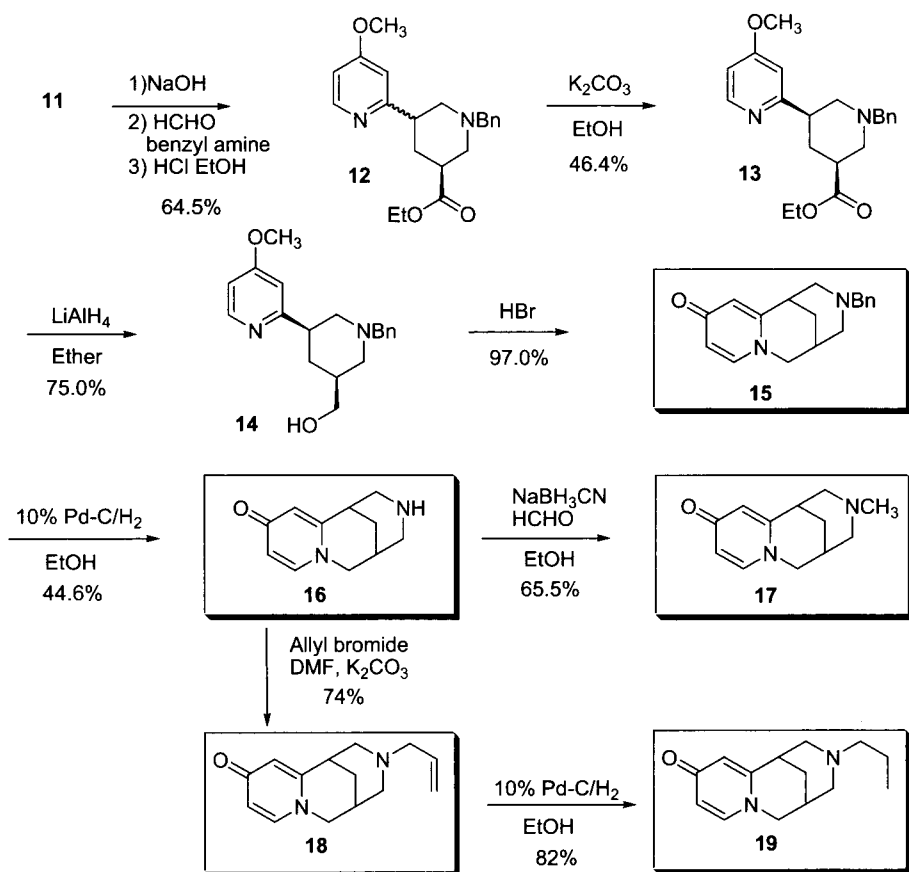
合成方法は当初、4-methoxy-2-picoline(8)¹²⁾を出発原料とし、ホルマリンを加え封管中で加熱し、ジオール体(9)に変換した¹³⁾。ジオール(9)を無水酢酸でアセチル化(10)した後、マロン酸ジエチルと水素化ナトリウムを反応させると化合物11を得た。(Scheme 2)

この化合物11をNaOHで加水分解後、ホルマリンとベンジルアミンを用いたMannichi反応によりpiperidine環を有する化合物(12)へと変換した。この化合物12は¹H-NMRよりpiperidine環の3, 5-位置置換基によるジアステレオマー混合物であったため、EtOH中、炭酸カリウムと加熱還流し、熱力学的に安定なシス体(13)に変換した¹⁴⁾。エステル部分をLiAlH₄で還元した後、HBr中で加熱すると3環式化合物(15)が得られた。更に脱ベンジル化を行い、2級アミン(16)としこの2級アミンにアルキル化を行い3種の化合物(17, 18, 19)へと導いた。(Scheme 3)

この反応経路では最初のジオール化の収率の改善が困難であり、また途中で異性化などの煩雑な操作を伴うためまた工程数も長いので次のように反応経路を変更した。出発原料は4-methoxypyridineとし、直接的に2位をリチオ化した後に、アルキルスズ化合物(20)とした¹⁵⁾。この化合物20とethyl bromonitrateとをパラジウムを触媒とするStilleカップリング反応でジピリジル体(21)とした。エステルを還元(22)し、選択的なベンジル化



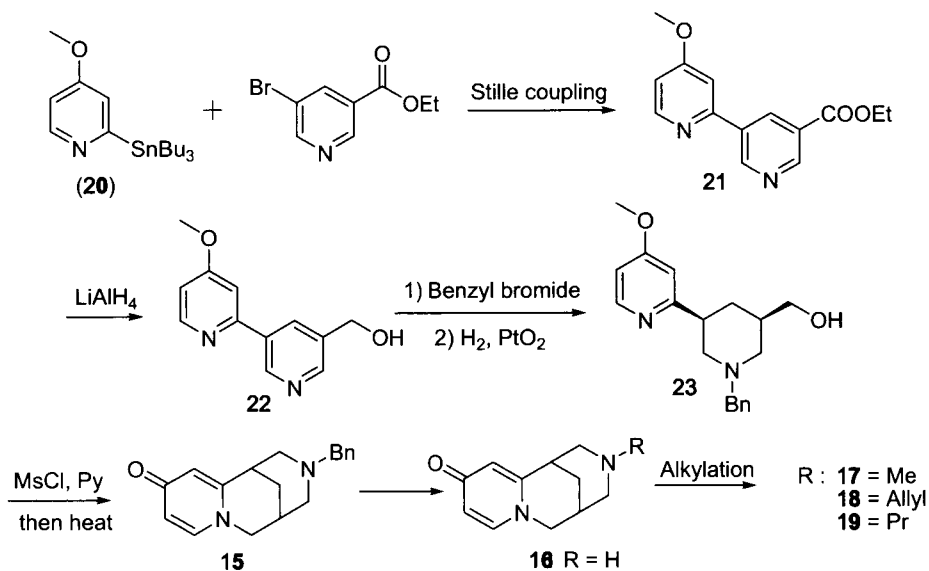
Scheme 2



Scheme 3

(23)後、酸化白金触媒で水素化するとシス体の化合物(14)が得られた。臭素化の代わりにメシル化し、加熱することで3環式の化合物とし、脱ベンジル化後、アルキル化した¹⁶⁾。(Scheme 4)

また、2-pyridone構造を持つ*N*-methylcytisineの血糖降下作用を評価することで、カルボニル基の位置と作用の関係を検討した。



Scheme 4

3.2 3環式化合物の血糖降下作用

これら5種の3環式化合物の血糖降下作用を糖負荷実験にて評価した。

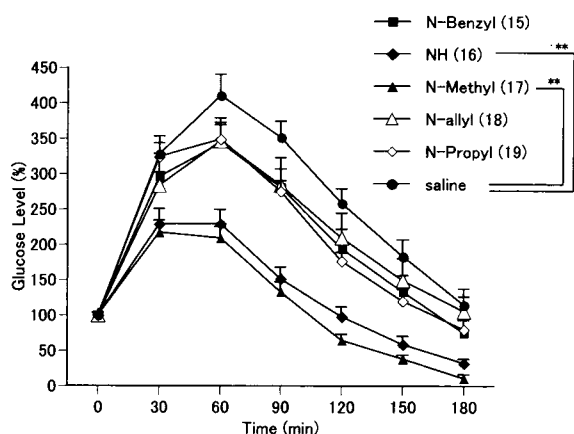


Fig. 6 Effect of compound 15 (■, 30mg/kg, i.p.), 16 (◆, 30mg/kg, i.p.), 17 (▲, 30mg/kg, i.p.), 18 (△, 30mg/kg, i.p.) or 19 (◇, 30mg/kg, i.p.) on blood glucose level of normal mice subjected to an oral glucose tolerance test. Each value represents the mean \pm S.E. (n=10). ** P <0.01 vs. vehicle treated group (saline; ●).

Fig. 6から明らかなように、今回合成した5種類の3環式化合物では、そのC環部分に存在する窒素置換の種類により血糖降下作用の強度に差が見られ、16および17が最も強い血糖降下作用を示した。また、これらの16および17の血糖降下作用は、(-)-multiflorine(1)のそれと同程度で、一方15, 18および19にはほとんど作用が認められなかった。

以上のように、C環部分の窒素置換基が血糖降下作用の強度に強く影響を与え、特に17と16では、同程度の血糖降下作用を示すのに対して15, 18および19では、ほとんど作用が消失してしまう。これは、主に以下に示す立体的な因子が原因であると考えられる。

(-)-multiflorine(1), 15 および 17の立体構造を比較すると、その3種の化合物のA, B, C環部分は類似しているが、15と17のmultiflorine(1)のD環部分に相当する空間は、窒素置換基の自由回転を考慮するならば極めて異なることが理解できる。つまり、15のN-benzyl基の存在が、1との立体化学的な構造の類似性を欠き、このことが血糖降下作用に反映して作用の減弱につながったと考えられる。一方、17と16では、(-)-multiflorine(1)と同程度の血糖降下作用を示した。これも同様の観点から考えると、これらの置換基が立体的に小さいことが1との構造の類似性を保ち、このことが血糖降下作用に反映したと考えられる。

次に(-)-multiflorine(1)のA環部分に着目して、カルボニル基の位置と血糖降下作用の関係について検討することとした。その為に、3環式化合物の中で作用の強

かったA環部分が4-pyridone構造の17とイヌエンジュから単離した2-pyridone構造の(-)-N-methylcytisine(24)を比較した。この(-)-N-methylcytisineは、ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスに対して血糖降下作用が認められていることから¹⁷⁾、この両者の血糖降下作用を比較することで、カルボニル基の位置と作用についての知見が得られると考えた。評価結果をFig. 7に示す。

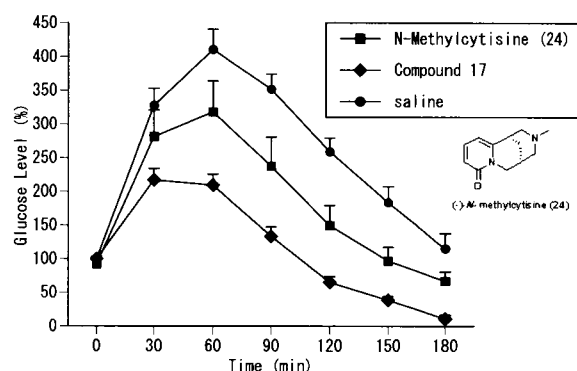


Fig. 7 Effect of N-methylcytisine (30mg/kg, i.p.; ■), N-methyl derivatives (17) (30mg/kg, i.p.; ◆) and saline (i.p.; ●) on the serum glucose level of normal mice. ** P <0.01 vs. vehicle (saline) treated group.

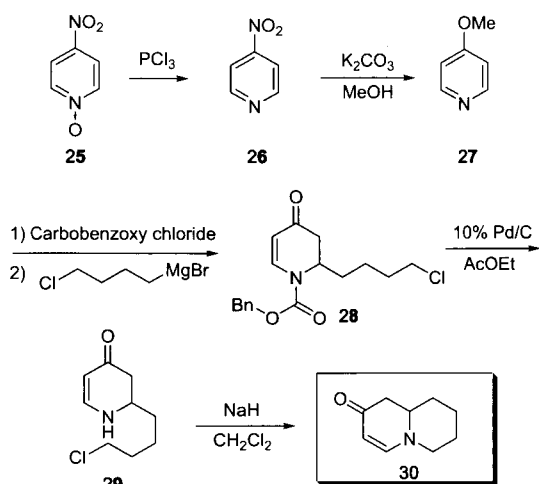
上記グラフから明らかなように、(-)-N-methylcytisine(24)と比較して、化合物17の方が強力な血糖降下作用を示した。また、17とは異なり(-)-N-methylcytisineではマウスの死亡例が見られた。ルピンアルカロイドとして多くのマメ科植物に含有される(-)-Cytisineには、ニコチンレセプターのサブタイプ $\alpha_4\beta_2$ に親和性があることが知られている^{18,19)}。(-)-N-methylcytisineでも同様の作用が現れたと考えられる。

以上、(-)-multiflorine(1)をリード化合物として合成した3環式化合物の血糖降下作用の評価から、C環部分の窒素置換基がその作用に大きく影響することが明らかとなった。このことは、逆に考えるならば、この窒素置換基をさらに検討することで、1を超える作用を有する化合物が合成できる可能性があると言える。また、2-pyridone構造を有するN-methylcytisineとの比較から、3環式化合物のA環部分の構造は少なくとも4位にカルボニル基を有する4-pyridone構造が血糖降下作用発現に重要であることが明らかとなった。

4. 2環式化合物の合成と血糖降下作用

4.1 2環式化合物の合成

さらに構造を単純化してmultiflorineのAB環のみの2環式化合物で血糖降下作用が維持できるかを検討することとした。はじめに2環式化合物で置換基を有しない化合物について合成した。

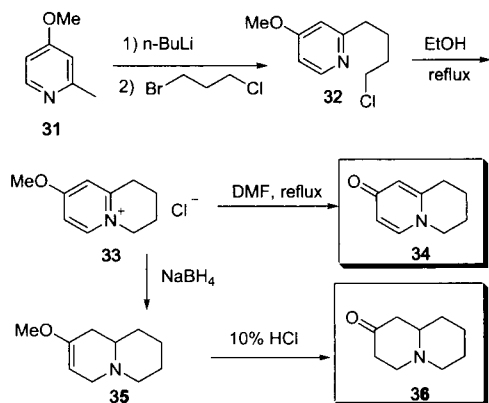


Scheme 5

はじめにmultiflorineと同様なenaminon構造を持つ化合物30は、4-Nitoropyridine *N*-oxide(25)を出発原料とし、0℃でPCl₃を加えて攪拌することでN-oxideの酸素が還元された化合物(26)を得た。ここでは精製せずにメタノール溶媒中過量の炭酸カリウムで還流し、4-methoxypyridine(27)を得た。

4-Methoxypyridine(27)の窒素原子をcarbobenzoxy chlorideで4級化し1-bromo-4-chlorobutaneより合成した Grignard 試薬²⁰⁾で二重結合を1つ残存させたまま求核置換反応が進行した。窒素原子に結合したbenzyloxycarbonyl基²¹⁾を脱離後、ジクロロメタン中室温で水素化ナトリウムとともに攪拌し、閉環反応して化合物30を合成した。

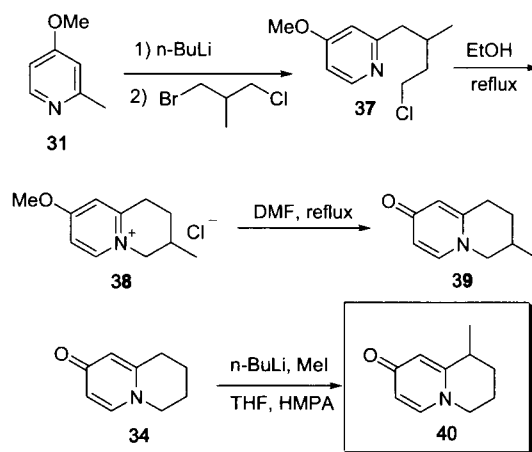
次にA環に二重結合が2つある化合物(34)と1つもない化合物(36)であるが共通の出発原料 4-methoxy-2-picoline(31)を用いた。4-Methoxy-2-picolineは前述の4-methoxypyridine(27)と同様の方法で合成した。この化合物を THF 中 *n*-BuLi で処理した後、1-bromo-3-chloropropane を添加すると求核置換反応が進行し化合物(32)が得られる。この化合物32をエタノール中で加熱還流すると分子内閉環反応が進行し、4級塩(33)が得



Scheme 6

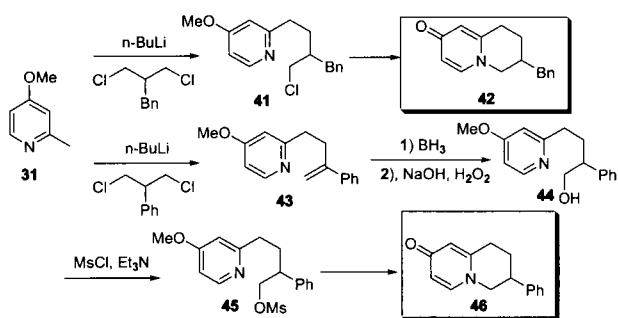
られた。この4級塩33をDMF中で加熱還流するとA環に二重結合を2つ有する化合物(34)が得られた。一方、4級塩33をNaBH₄で還元しエノールエーテル(35)とし、10%塩酸で加水分解を行うと二重結合を含まない化合物(36)が得られた。

更に、9位にメチル基の存在する化合物の合成には前述の反応の 1-bromo-3-chloropropane の代わりに 1-bromo-3-chloro-2-methylpropane を用いると 9 位にメチル基を有する化合物 (39) が得られた。また 7 位にメチル基が存在する化合物 (40) は、化合物 34 に対して HMPA 含有 THF 溶媒中で *n*-BuLi で処理した後、ヨウ化メチルを加えることで 7 位がメチル化された化合物 (40) が得られた。(Scheme 7)



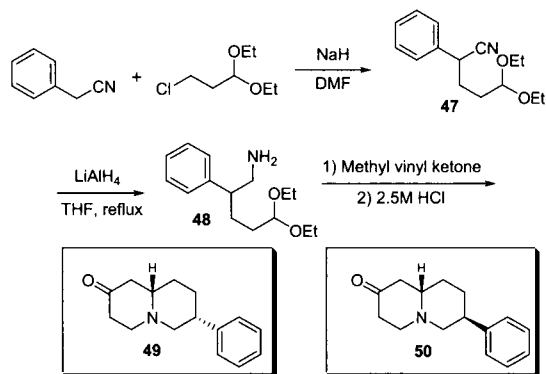
Scheme 7

一方、9位にベンジル基あるいはフェニル基を有する化合物の合成は出発物質として同じく4-methoxy-2-picoline(31)を用いた。THF溶媒中*n*-BuLiで処理し1,3-dichloro-2-benzylpropaneを反応させるとクロル体(41)が得られる。この化合物41をDMF中加熱還流すると9位にベンジル基を有する化合物(42)が得られる。ところで、4-methoxy-2-picoline を*n*-BuLiで処理した後、1,3-dichloro-2-phenylpropaneを反応させると脱塩化水素反応まで進行し、オレフィン(43)が得られた。オレフィン部分をヒドロボレーション-酸化反応で1級の水酸基(44)とし、メシル体(45)とした後、DMF中で加熱すると9位にフェニル基を有する化合物(46)が得られた。これらの化合物の立体について¹H-NMRで検討した。46では、窒素に隣接するメチレンプロトンは約4 ppmに観測され、低磁場側が12.6Hzと5.6Hzに高磁場側は12.6Hzと10.8Hzにカップリングしていることから9位の置換基はプソイドエカトリアルに配置していることが確認できた。(Scheme 8)



Scheme 8

化合物46との比較もかねてA環部分に2重結合を含まない化合物も合成することとした。合成方法は文献記載²²⁾の方法を用いた。DMF溶媒中70℃でphenylacetonitrileを水素化ナトリウムで処理し、3-chloropropionaldehyde diethyl acetalを滴下しアセタール体(47)を得た。続いてTHF中で LiAlH_4 で還元しアミン(48)とする。このアミン体48にmethyl vinyl ketoneとのMichael反応後、酸で処理すると閉環反応が進行し化合物49および50が得られた。これらの化合物はカラムクロマトグラフィーで分離が可能であり、 $^1\text{H-NMR}$ の比較からベンゼン環がアキシャル配置の化合物49とエクatorial配置の化合物50と確認され生成比は5:2であった。(Scheme 9)



Scheme 9

4.2 2環式化合物の血糖降下作用

置換基を持たない化合物(30, 34, 36)であるが、これらには血糖降下作用は認められなかった。しかも、30においては化合物が強力な毒性を有するためか、薬物を投与した2例が共に投与直後にストリキニーネ様の強直性痙攣を誘発して死亡した。

また、A-B環に側鎖を有する化合物については、9位に置換基を有する39, 49においては有意差が発現したが、それ以外の化合物には薬理作用は認められなかった。興味深いことに、同じ9位に置換基を有している50には全く作用が見られなかった。49と50はジアステレオマー

であり、ベンゼン環の配置が49ではアキシャルであり、50ではエクatorialであることの違いしかないことから、血糖降下作用の発現にはベンゼン環の立体配置が大きく関与しているものと思われる。

その結果、9位にメチル基を有する7-methyl-6, 7, 8, 9-tetrahydroquinolizin-2-one(39)、および9位にフェニル基を有する7-phenyloctahydroquinolizin-2-one(49)に血糖降下作用があることがわかった。しかし、その作用は、(-)-multiflorine(1)と比較して、弱いものであり、さらに、これ以外の2環式化合物には大幅な血糖降下作用を有する化合物は確認できなかった²³⁾。

終わりに

ルピンアルカロイドに関する研究の発端と背景には日本の薬学会の曙時代に東大薬化学教室の初代教授長井長義先生が麻黄のエフェドリン研究とともに最初に手がけた研究課題の一つである苦参塩基(+)-matrineの構造研究が難渋を極めた為に時の歴代教授近藤平三郎・落合英二先生の時代を経て津田恭介教授一門によって約50年後に解決された世界的にも著名な歴史的天然物化学の物語がある²⁴⁾。そんなルピンアルカロイドの1つである(-)-multiflorineの特異な構造に着目し、quinolizin-4-one 化合物が血糖降下作用を発現することを確認した。しかし、今回合成した3環式および2環式の化合物はすべてラセミ体であり、医薬品として開発するには光学異性体として合成あるいはラセミ体の光学分割を行って血糖降下作用を論議する必要がある。

このほかにもルピンアルカロイドの有する生理活性について、数多くの報告があり、これらをリード化合物、リード化合物として有用な医薬品の開発に関与することができることを期待したい。

謝辞

本研究に対し、平成17年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りましたことを衷心より感謝申し上げます。また、本研究の遂行に当たり終始ご指導いただきました医薬品研究所有機合成研究室 東山公男教授に深く感謝申し上げます。動物実験のご指導いただきました薬物治療学教室 亀井淳三教授、並びにアルカロイドの分離精製をご指導いただきました薬剤師教育研究部門 大宮茂教授に心より感謝申し上げます。最後に本研究にご協力くださいました歴代の卒論生、大学院生の各氏に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 門脇 孝編、糖尿病の分子医学、用土社、"臨床医のための実験医学シリーズ"、**4**, pp14 (1992).
- 2) Xiao P., Kubo H., Ohsawa M., Higashiyama K., Nagase H., Yan Y.-N., Li J.-S., Kamei J., Ohmiya S., *Planta Med.*, **65**, 230 (1999).
- 3) Kamei J., Xiao P., Ohsawa M., Kubo H., Higashiyama K., Takahashi H., Li J.-S., Nagase H., Ohmiya S., *Eur. J. Pharmacol.*, **337**, 223 (1997).
- 4) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1030 (2002).
- 5) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 375 (2003).
- 6) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 337 (2003).
- 7) Murakoshi I., Fujii Y., Takeda S., Arai I., Japanese patent No.4295480 (1992).
- 8) Mohamed M. H., Saito K., Kadry H. A., Khalifa T. I., Ammer H. A., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **30**, 3111 (1991).
- 9) Mohamed M. H., Saito K., Murakoshi I., *J. Nat. Prod.*, **53**, 1578 (1990).
- 10) Ohmura K., Swern D., *Tetrahedron*, **34**, 1651 (1978).
- 11) Kubo H., Inoue M., Kamei J., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, in press, (2006).
- 12) Tamelen E. E., Baran J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4659 (1958), Godard A. Lamour P., Ribereau P., Queguiner G., *Tetrahedron*, **51**, 3247 (1995).
- 13) Bohlmann F., Ottawa N., Keller R., *Justus Liebigs Annalen der Chemie.*, **587**, 162 (1954).
- 14) Takahashi K., Mikajiri T., Kurita H., Ogura K., Iida H., *J. Org. Chem.*, **50**, 4372 (1985).
- 15) Cuperly D., Gros P., Fort Y., *J. Org. Chem.*, **67**, 238 (2002).
- 16) O'Neill B. T., Yohannes D., Bundesmann M. K., Arnord E. P., *Org., Lett.*, **2**, 4201 (2000).
- 17) Ohmiya S., Saito K., Murakoshi I., THE ALKALOIDS (Cordell G. A. ed.), **47**, pp1, Academic Press, Inc. (1995).
- 18) Pabreza L. A., Dhawan S. Kellar K., *J. Mol. Pharmacol.*, **39**, 9 (1991).
- 19) Zerbe M. H., Leonard S., Freedman R., *Brain Res.*, **600**, 127 (1993).
- 20) Bernard K. F., Poletto J. F., Nocera J., Miranda P. Schaub R. E., Weiss M. J., *J. Org. Chem.*, **45**, 4702 (1980).
- 21) Comins D. L., Brown J. D., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4549 (1986).
- 22) King F. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 447 (1986).
- 23) Kubo H., Kobayashi J., Higashiyama K., Kamei J., Fujii Y. Ohmiya S., *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1114 (2000).
- 24) 村越 勇, "マトリンとルピナルカロイド", 池川信夫, 佐藤良博, 岩崎茂夫編, "薬学と共に六十五年ー津田恭介先生八十五歳記念文集ー", pp143-162, 廣川書店, 東京 (1992).

A research of basic structure of hypoglycemic agent from(-)-Multiflorine as a lead compound

Hajime KUBO

Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

(-)-Multiflorine, a member of Lupin alkaloids, has been known to have a hypoglycemic activity against streptozotocine-induced diabetic mice. Therefore, this research aimed at a searching of basic structure of hypoglycemic agent, (-)-multiflorine as a lead compound. It appears that double bond(s) in the A-B ring system of multiflorine influence hypoglycemic potency. Among the tricyclic compounds, N-H and N-methyl compounds had significant hypoglycemic effect as multiflorine had. It was suspected that the D-ring in (-)-multiflorine was not necessary for appearance of hypoglycemic effect and small substituted groups was influence on strength of hypoglycemic effect. The position of the oxo-group in A-B ring system of caused hypoglycemic effects but showed no acute the toxicity.