学会賞受賞論文

(奨励賞)

生物活性複素環化合物の研究

桑 野 栄 一

九州大学農学部農芸化学科

Studies on Biologically Active Heterocyclic Compounds

Eiichi KUWANO

*Department of Agricultural Chemistry, Kyushu University,
Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan*

On the basis of the natural product models and biochemical designs, attempts were made to find leads for the development of new pesticide chemicals. Antilipidemic agents of several different chemical classes and *cis*-7-chloro-3a,8b-dihydro-3a-methylfuro[3,4-*b*]benzofuran-3 (1*H*)-one, which inhibited HMG-CoA reductase activity in rats *in vivo*, showed ovicidal activity against the eggs of azuki bean weevils, *Callosobruchus chinensis*, but failed to produce clear anti-juvenile hormone (JH) activity. A number of imidazole compounds possessing a JH-like terpene chain, designed to be potential inhibitors of JH biosynthesis, were synthesized and bioassayed on the silkworm, *Bombyx mori* larvae. New compounds, 1-geranyl-5-phenylimidazole (A-1) and the 1-citronellyl analog (A-2), showed remarkable anti-JH activity. When treated to the third instar larvae, miniature pupae were formed after molting to the fourth instar larvae. The fifth instars were also omitted by treatment of the fourth instar larvae. The presence of a phenyl group at the 5 position of the imidazole ring is essential for anti-JH activity. The introduction of a methoxy group in the 7 position of the terpene chain of A-1 and A-2 eliminated or decreased the activity. The anti-JH effects of A-1 and A-2 on *B. mori* larvae were completely blocked by simultaneous application of such a JH mimic as methoprene. Benzimidazoles having a terpenoid moiety, 1-(3,7-dimethyl-7-methoxy-2-octenyl)-2-methylbenzimidazole (B-1) and the 7-ethoxy analog (B-2), showed high insecticidal activity against houseflies and green rice leafhoppers, *Nephotettix cincticeps*. They inhibited also larval molting of *B. mori* at low doses when applied topically to the larvae 1-2 days before ecdysis. 8-Isopropyl-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-one (*trans*-lactone) with a partial skeleton of picrotoxinin, which is an antagonist of γ -aminobutyric acid, and some related lactones were synthesized and their insecticidal activities were assayed on houseflies. In the insecticidal activity of the lactone compounds the configuration of the isopropyl group at C₈-position played an important role. Thus *trans*-lactone had the highest activity. Ninety *s*-triazine derivatives were prepared by the reaction of amino acids and peptides with substituted biguanides and bioassayed on plant growth. Among the tested compounds the *s*-triazine derived from leucylleucine exhibited the highest growth inhibitory activity on rice.

はじめに

新しい薬剤開発の第1段階はリード化合物を見いだすことである。その方法として、天然物をモデルとした化合物のデザインや対象とする生物の生理生化学に基づいたドラッグデザインはとくに有効であると思われる。本

研究は天然物化学と生化学に立脚して新しい生物活性複素環化合物の分子設計を行なったものであり、その結果得られた抗幼若ホルモン活性物質、昆虫成育阻害物質、殺虫性物質、植物生育阻害物質について概説する。

抗幼若ホルモン活性物質および昆虫成育阻害物質

幼若ホルモン(JH)は変態の抑制、卵巣の成熟、休眠、フェロモンの生合成など多くの昆虫生理現象に関与しており、抗JH活性物質は昆虫生理の研究のうえで非常に有力な武器として、また、新しい選択的害虫防除剤として期待される。抗JH活性物質については Bowers が植物から precocene を単離して以来、盛んに研究されているが、いまだに強い活性物質は見いだされていない¹⁾。JH はアラタ体でメバロン酸あるいはホモメバロン酸を経由するテルペノイド生合成経路によって合成され分泌されることが明らかになっており²⁾、各段階に関与する酵素の阻害剤は抗JH活性物質になると考えられる。

1. 脂質低下剤の昆虫成育阻害活性

医薬として研究開発が進められている脂質低下剤³⁾のなかで、臨床的にも使用されている clofibrate[ethyl α -(4-chlorophenoxy)- α -methylpropionate] はその作用機構の一つとして、メバロン酸生合成経路 (Fig. 1) の 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase を阻害することが知られている⁴⁾。また、clofibrate と mevalonolactone の構造類似化合物として合成した *cis*-7-chloro-3a,8b-dihydro-3a-methylfuro[3,4-b]benzofuran-3(1H)-one (I) も clofibrate とほぼ同等にラットの HMG-CoA reductase を *in vivo* で阻害し、血液中のコレステロール含量を低下させる作用を示した⁵⁾。そこで、clofibrate 関連化合物を合成し昆虫に対する生理作用を検討した⁶⁾。milkweed bug, *Oncopeltus fasciatus* の幼虫に対して接触法で検討すると、種々のフェノキシ酢酸誘導

体に幼虫成育阻害とともにかなり強い殺虫活性が認められた。clofibrate が最も強い活性を示したが、precocene のような早熟変態活性は認められなかった。また、lactone (I) も *O. fasciatus* 幼虫に対して何ら抗JH活性を示さなかった。次に、アズキゾウムシの卵に対する作用を検討した⁷⁾。その結果、clofibrate と lactone (I) は precocene II と同等の殺卵作用を示し、その他脂質低下作用が報告されている ethyl 2,2,3-trimethyl-4-(4'-chlorophenyl)-3-butenolate⁸⁾ や benzofuran (II)⁹⁾ にも同様な活性が認められた。しかし、家蚕を用いた生物検定においてもフェノキシ酢酸誘導体あるいは脂質低下剤には抗JH活性物質を見いだすことはできなかった。

最近、fluoromevalonate¹⁰⁾ や微生物から単離された compactin¹¹⁾ が抗JH活性を示すことが報告されている。これらは当初コレステロール低下剤医薬として発見されたものであるが、昆虫においても fluoromevalonate はメバロン酸のリン酸化を阻害し、compactin は HMG-CoA reductase を阻害することがわかっている。このようにメバロン酸生合成経路は抗JH活性物質さらには害虫防除剤開発における新しいターゲットの一つであるといえる。

2. イミダゾール化合物の抗JH活性¹²⁾

JH 生合成経路の後半部分は JH III の場合、Fig. 2 のように farnesyl pyrophosphate から farnesoic acid となり、エポキシ化およびメチルエステル化される経路である。エポキシ化を受ける段階は昆虫によって異なることが酵素の基質特異性を調べることによって明らかにされている¹³⁾。この後半部の生合成経路は昆虫に特有のものであることから、どの段階の阻害剤も特異性の高い抗JH活性物質になると思われる。

Hammock らは *in vitro* でアラタ体エポキシダーゼの阻害剤の検索を種々の抗酸化剤やマイクロゾーム酸化酵素の阻害剤について行なった結果、とくに *o*-bromophenoxymethylimidazole が強い阻害活性を示したが、*O. fasciatus* の幼虫に対して抗JH活性を示さなかったと報告している¹⁴⁾。一方、JH 作用物質については今まで数多くの化合物が見いだされており、そのほとんどはテルペン構造を有している。ある種の thiolcarbamate¹⁵⁾

Fig. 1 Pathway of mevalonic acid biosynthesis.

Fig. 2 Enzymatic pathways for the conversion of farnesyl pyrophosphate to JH III.

や peptide¹⁶⁾ にも JH 作用が見いだされているが、それらの骨格もテルペン構造によく類似しており、一定のテルペン構造を有する化合物は昆虫に対して非常に特異的に作用することが考えられる。そこで、JH 生合成経路のエポキシ化が NADPH 依存性酸化酵素によって行なわれることに着目し、ミクロゾーム酸化酵素の阻害剤であるイミダゾール化合物¹⁷⁾と JH 様テルペンとの組合せを考え、種々の化合物を合成し家蚕を用いて抗 JH 活性を検討した。

イミダゾール化合物を3齢蚕に局所施用した場合の毒性と早熟変態活性を Table 1 に示した。一般に、1-アルキルイミダゾールは家蚕に対してかなり強い毒性を示すが、2, 4, 5 位にメチルやフェニール基を導入することによって毒性はかなり変化した。これらの化合物のなかで 1-geranyl-5-phenylimidazole (A-1) のみが早熟変態活性を示し (Fig. 3)、活性にはイミダゾール環 5 位にフェニール基の存在が必須であることがわかる。piperonyl butoxide はタバコスズメガに対して抗 JH 活性が認められている¹⁾、家蚕に対してはまったく活性を示さなかった。A-1 によって引き起こされる家蚕の早熟変態の様子を Fig. 4 と 5 に示した。3 齢起蚕に局所施用した場合、3 齢期間がコントロールに比べ 2~3 日延びた後脱皮して 4 齢となり、さらに 4 齢期間も 3 日ほど長く経過した。この 4 齢蚕は 5 齢を経ずに繭をつくり蛹へと早熟変態を起こすいわゆる三眠蚕となった。この場合、3 齢で蛹化するものはまったく認められなかった。4 齢起蚕に処理した場合も同様に 4 齢期間が延長し 5 齢を経ずに蛹化した。また、2 齢に処理すると 4 齢まで育成した後 5 齢を経ずに蛹化した。A-1 を処理した場合の 4 齢蚕の体重は Fig. 5 に示すように熟蚕になるまで増え続

Table 1 Effect of 1-geranylimidazoles on 3rd instar larvae of *B. mori*.

R ₂	R ₄	R ₅	Mortality(%)		Premature metamorphosis
			20	10 (μg)	
H	H	H	60	0	—
CH ₃	H	H	100	50	—
H	CH ₃	H	100	0	—
H	H	CH ₃	100	60	—
Phenyl	H	H	10	0	—
H	Phenyl	H	0	0	—
H	H	Phenyl	70	50	+
(A-1)					
Piperonyl	butoxide		100	70	—

Fig. 3 Normal adults (left) and precocious adults (right) induced by treating 4th instar larvae with A-1.

Table 2 Anti-JH activity of 1-substituted-5-phenylimidazoles on 3rd and 4th instar larvae of *B. mori*.

R	3rd instar ^{a)}			4th instar ^{a)}	
	Dose (μ g/larva)	Cumulative mortality up to 4th instar (%)	Premature metamor- phosis (%)	Dose (μ g/larva)	Premature metamorphosis (%)
(A-1)	10	50	100 ^{b)}	80	100 ^{b)}
	5	0	100	40	100
	2.5		90	20	70
	1		30	10	30
	0.5		20		
(A-2)	10	20	100 ^{b)}	80	100
	5	0	100	40	100
	2.5		100	20	90
	1		50	10	100
	0.5		20	5	40
(A-3)	10	100	0	80 ^{c)}	33
	5	90	0	40	0
	2.5	60	0	20	0
	1	0	0		
(A-4)	10	0	70	80	70
	5		60	40	20
	2.5		10	20	10
	1		0		
(A-5) C ₁₂ H ₂₅	20	0	60		
	10		10		

^{a)} The average body weight of 3rd and 4th instar larvae were 36.3 mg and 193 mg, respectively.

^{b)} Surviving larvae molted to mini pupae.

^{c)} 70% Cumulative mortality up to pupation.

Fig. 4 Effect of 1-geranyl-5-phenylimidazole (A-1) on the development of *B. mori*.

けた。

次に、イミダゾール環1位の置換基と活性の関係を検討した (Table 2)。3齢に対してはシトロネリール基 (A-2) がゲラニール基 (A-1) の場合と同等の活性を示した。テルペン鎖の7位にメトキシ基を導入する (A-3, A-4) と抗 JH 活性は低下し、とくにゲラニール基の場合毒性が増加するのみで抗 JH 活性は完全に消失した。また、直

鎖アルキルのドデシル基 (A-5) では著しく活性が低下した。これらのことからテルペン構造と6位の二重結合が活性に重要であることがわかる。4齢に対しても同様な活性の傾向を示したが、A-2がA-1より若干強い活性を示した。A-1やA-2の早熟変態活性はJH作用物質であるmethopreneを同時に与えることによって完全に抑制された。しかし、3齢に対するA-1やA-2の毒性に関し

Fig. 5 Effect of 1-geranyl-5-phenylimidazole (A-1) on the development of 4th instar larvae of *B. mori*.

ては methoprene は何ら影響を与えず、致死効果は抗 JH 作用以外の要因によるものと思われる。以上の結果より、A-1 や A-2 は抗 JH 活性物質の新しいリード化合物と考えられる。A-1 や A-2 の作用によって生じたミニ蛹は成虫化し、交尾後正常に産卵する。このことは成虫アラタ体の機能すなわち JH の分泌が正常であることを示しており、A-1 や A-2 の作用機構が precocene II¹⁸⁾ のそれとは異なることを示唆している。これらの化合物の他の昆虫に対する活性あるいは構造と活性の関係については現在検討中である。

3. 殺虫性ベンズイミダゾール化合物¹⁹⁾

テルペン構造は上記のように JH 作用や抗 JH 活性において重要な役割を果たしており特異な作用が考えられる。そこで、種々の含窒素複素環化合物にゲラニール基を導入し 2 齢蚕を用いて生物活性の検討を行なったところ、1-geranylbenzimidazole にとくに強い殺虫活性が認められた。1 位の置換基について調べると、ゲラニール基の場合が最も強い活性を示し、直鎖アルキル、ネリール、シトロネリール、フェーネシルの場合活性が低下することがわかった (Table 3)。次に、1-geranylbenzimidazole の環置換基について検討した (Table 4)。2 位の置換基ではメチルの場合のみ強い活性が見られ、イエバエに対しても強い活性を示した。エチルにすると顕著に活性は低下し、さらにプロピル、ブチル、フェニールと置換基を大きくした場合、あるいは CF₃ 基などでは活性はほとんど認められなかった。また、5 や 6 位に塩素、メチル、エトキシカルボニル基を導入すると活性は著しく低下し

Table 3 Toxicity of 1-substituted benzimidazoles to second instar larvae of *B. mori*.

R	72 hr Mortality (%)	
	($\mu\text{g/larva}$)	
C ₁₀ H ₂₁	5	1
C ₁₂ H ₂₅	—	0
	100	75
	40	0
	65	0
	35	0

Table 4 Toxicity of 1-geranylbenzimidazoles to *B. mori* and *M. domestica*.

R	Mortality (%)	
	2nd instar silkworm (72 hr)	Housefly (24 hr)
	1 $\mu\text{g/larva}$	10 $\mu\text{g/adult}$
H	75	10
2-CH ₃	100	100
2-C ₂ H ₅	0	0
2- <i>n</i> -C ₃ H ₇ , 2- <i>i</i> -C ₃ H ₇ 2- <i>n</i> -C ₄ H ₉ , 2- <i>i</i> -C ₄ H ₉ 2- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ , 2-cyclo-C ₅ H ₉ 2-CF ₃ , 2-phenyl 5-Cl, 6-Cl 5-CH ₃ & 6-CH ₃ ^{a)} 5-CO ₂ C ₂ H ₅ & 6-CO ₂ C ₂ H ₅ ^{a)} 2,5,6-tri-CH ₃	<5	<5

^{a)} 1:1 mixture.

た。そこで、ゲラニール基の 7 位にアルコキシあるいは 6, 7 位にエポキシを導入して、有機リン剤感受性イエバエ (WHO, SSS 系) と抵抗性イエバエ (第三夢の島系)、およびツマグロヨコバイ (中川原系) 3 齢に対する殺虫力

Table 5 Insecticidal activity of benzimidazoles against houseflies and 3rd instar larvae of green rice leafhoppers.

	Housefly		Green rice leafhopper				
	LD ₅₀ µg/fly (24 hr)		Mortality (%) (7 days)				
	Susceptible	Resistant	Conc. (ppm)	25	12.5	6.3	3.1
	1.25	5.41		60	0		
(B-1)	0.20	0.37		100	100	75	45
(B-2)	0.20	0.42		100	95	85	35
	2.13	>10		80	0		
Fenitrothion	0.05	22.3					
Malathion	0.48	>100					
Propaphos				95	55	30	30

を検討した (Table 5). 結局, 1-(3,7-dimethyl-7-methoxy-2-octenyl)-2-methylbenzimidazole (B-1) と 7-エトキシ体 (B-2) に最も強い活性が見いだされた. しかし, 6,7-エポキシ体の活性は弱かった. B-1 や B-2 は抵抗性イエバエに対しても強い活性を示し, また, ツマグロヨコバイに対して propaphos と同等以上の活性を示した. B-1 や B-2 の殺虫効果が非常に早く現われること, また, イエバエの中毒症状が足の麻痺や飛翔の阻害であることから, 神経系に作用していることが考えられる.

B-1 や B-2 は JH 様テルペン構造を有するが, 何ら JH 活性あるいは抗 JH 活性を示さない. しかし, イエバエ white pupae に処理すると羽化を強く阻害し, 0.05 µg/pupa でそれぞれの羽化阻害率は 67%, 90% であった. また, B-1 や B-2 は蚕やツマグロヨコバイの幼虫脱皮を阻害する. 蚕の場合, 化合物を処理した部分の古い表皮を脱皮できず結局致死するという症状を示した. この脱皮阻害は化合物を処理する時期によって非常に異なり, 幼虫脱皮 1~2 日前に処理すると最も強い効果が現われ, 新しい表皮が形成される時期との関連性が示唆された. 3 齢蚕に対して B-2 は 0.4 µg/g という低薬量で脱皮阻害活性を示した.

ベンズイミダゾール誘導体の速効的殺虫活性と脱皮阻害活性は並行しており, とともに B-1 と B-2 に強い活性が見いだされた. これらの化合物は作用に二面性を有する新しいタイプの殺虫性物質と考えられる. B-1 あるいは

B-2 の生理活性について現在, カリフォルニア大の Miller らおよびイスラエルの Cohen が検討しており, 前者は B-2 がゴキブリの知覚神経軸索部の興奮伝導を抑制することを, 後者は B-1 や B-2 が *Tribolium castaneum* の chitin synthetase を *in vitro* で阻害することを認めている (私信). それぞれの活性と構造の関係および作用機構を解明することによって, より有効な生理活性物質の発見が期待される.

昆虫神経作用物質

植物より単離されたセスキテルペノイド picrotoxinin は哺乳動物に対してけいれん作用を示す神経生理活性物質として古くから知られた化合物である²⁰⁾. その作用機構は神経の抑制性伝達物質 γ-アミノ酪酸 (GABA) のレセプター部位における拮抗阻害であるとされている²¹⁾.

また, その類縁化合物である coriamyrtin や tutin にもまったく同様な神経生理活性が認められており²⁰⁾, ラク

Table 6 Insecticidal activity of lactone compounds against susceptible and resistant housefly strains.

Compound	Mortality (%)					
	Susceptible (Lab-em-7-em) ^{a)}		Resistant (Daisan Yumenoshima) ^{b)}			Conc. (μ g/fly)
	100	10	100	50	10	
	100	20	100	93	28	
	0		0			
	0		0			
	90	—	73	25	3	
	87	3	31	17	0	
	28	0	8	0		
Isopropylcyclohexane	15		—			
Picrotoxinin	0		0			

LD₅₀ of Malathion (μ g/fly): ^{a)} 0.75, ^{b)} 77.

トン環とイソプロペニル基が活性に与くに関与していることがわかる。一方, Miller らは picrotoxinin が *in vitro* でイエバエ胸部神経節に対してけいれん作用を示すことを報告している²²⁾。GABA は昆虫にとっても重要な神経伝達物質であるが, 抗 GABA 作用を作用機構とする殺虫剤はまだ見いだされていない。そこで, picrotoxinin の部分構造であるラクトン化合物を合成し生物活性を検討した²³⁾。

有機リン剤感受性, 抵抗性イエバエに対する殺虫活性を Table 6 に示した。picrotoxinin は局所施用では何ら作用を示さないが, 合成ラクトン化合物には弱いながら殺虫力が認められた。そのなかで最も強い活性を示したのはイソプロピル基とラクトン環がトランス体のものであり, その殺虫力は感受性, 抵抗性イエバエに対してほとんど変わらなかった。シス-ラクトンの活性はトランス体に比べかなり劣ることから, イソプロピル基とラクトン環の立体構造が重要であることがわかる。トランス体の4位に置換基が入ると活性は消失するが, オレフィン化合物にはかなりの殺虫力が認められた。トランス体によるイエバエの中毒症状は有機リン殺虫剤のそれと同様な興奮状態を示した。以上の結果から, picrotoxinin の部分構造を有するラクトン化合物の殺虫活性が抗 GABA 作用によるものかどうか明らかではないが, GABA のレセプター部位などは殺虫剤開発の新しいターゲットの一つと考えられる。また, 3-isopropylbutyrolactone (III) にもトランス体と同程度の殺虫活性が認められて

いること, あるいはバリンやロイシン由来のリン酸アミドエステル(IV)^{24, 25)}に強い殺虫活性が見いだされていることから, イソプロピル基などの分枝アルキル基の神経に対する特異な親和性が考えられ興味深い。

植物生育阻害物質

アミノ酸やペプチドを利用した生理活性物質の合成とペプチドのカルボキシル末端の新しい修飾法の開発を目的として s-トリアジン誘導体の合成を行なった。合成はカルボキシル基を種々の方法でエステルとした後, ビグアニド類で処理することによって行なった (Fig. 6)。この方法により, すべてのアミノ酸と約50種のジあるいはトリペプチドのトリアジン誘導体を得た²⁶⁻³⁰⁾。また, リゾチームをメチルエステル化し, ジメチルビグアニドで処理してカルボキシル基をトリアジン環とした後, *Streptomyces griseus* のプロテアーゼにより分解するこ

Fig. 6 Synthesis of s-triazine derivatives.

Table 7 Growth inhibitory activity of *s*-triazine derivatives on rice.
$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{NH}_2 \quad \text{N}(\text{CH}_3)_2
 \end{array}$$

R	250 ppm		50 ppm	
	Stem	Root	Stem	Root
H-leu*-	—	—	—	—
H-phe*-	—	—	—	—
Gly-gly*-	—	—	—	—
Phe-phe*-	+	×	—	+
Z-phe-phe*-	—	—	—	—
Leu-phe*	+	×	—	+
Leu-leu*-	++	×	++	×
Leu-leu-leu*-	++	×	+	×
Leu-leu-OH	—	—	—	—

Abbr.: Leu*- = —HN—CH—

(—): no inhibition, (+): <30% inhibition, (++) 30–60% inhibition, (×): complete inhibition.

とによって C-末端アミノ酸を決定することができた⁸¹⁾。アミノ酸やペプチドのトリアジン誘導体の植物生育阻害活性を検討した結果の一部を Table 7 に示した⁸²⁾。アミノ酸のトリアジン誘導体にはほとんど阻害活性は見られないが、ロイシンやフェニールアラニンのジペプチド誘導体に強い活性が認められ、ロイシルロイシン由来の *s*-トリアジン誘導体に最も強い阻害活性が見いだされた。ジペプチドだけでは活性はなく、疎水性側鎖のアミノ酸からなるジペプチドと *s*-トリアジン環の組合せによって活性が現われるものと思われる。さらに、トリアジン環の置換基などを検討することによって強い活性物質を得ることができると考えられる。

アミノ酸は重要な生体成分であり、また、種々の天然生理活性物質等の生合成における前駆体でもあり、アミノ酸を利用した種々の生理活性物質の開発が期待される。

おわりに

ドラッグデザインにおいて、今後、対象とする生物の生理生化学の解明が進むにつれて、ますます生物を理解した生化学的な面からのアプローチというものが重要になってくると考えられる。その場合に、ドラッグデザイ

ンの素材としてヘテロ環特有の構造や性質がおおいに利用されうるわけであり、有効な生理活性物質の開発に役立つものと思われる。

本研究を遂行するにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜った九州大学江藤守総教授に心から感謝の意を表します。また、複素環化合物研究のきっかけをつくっていただき、ご指導を賜った元九州大学教授前川一之博士、九州大学谷口栄二助教授に深く感謝致します。本研究の一部は留学中に行なったものであり、ご指導やご助言をいただいたオハイオ州立大 Witiak 教授、カリフォルニア大 Fukuto 教授、Miller 教授、Hammock 助教授に謝意を表します。生物検定で有益なご助言をいただき、協力していただいた協和発酵(株)大島康平博士、九州大学武谷立子さんに心から感謝いたします。最後に、ご協力していただいた貞包真吾、田中淳二、宮本充彦、高橋明子、佐藤法子、西田克彦の各氏に対して心からお礼を申し上げます。

引用文献

- 1) G. B. Staal: *Entomol. Exp. Appl.* **31**, 15 (1982)
- 2) D. A. Schooley, K. J. Judy, B. J. Bergot, M. S. Hall & J. B. Siddall: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**, 2921 (1973)
- 3) F. L. Bach: "Medicinal Chemistry," Part II, ed. by A. Burger, John Wiley, New York, N.Y., p. 1123, 1970
- 4) L. W. White: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **178**, 361 (1971)
- 5) D. T. Witiak, E. Kuwano, D. R. Feller, J. R. Baldwin, H. A. I. Newman & S. K. Sankarappa: *J. Med. Chem.* **19**, 1214 (1976)
- 6) B. D. Hammock, E. Kuwano, A. Ketterman, R. H. Scheffrahn, S. N. Thompson & D. Sallume: *J. Agric. Food Chem.* **26**, 166 (1978)
- 7) E. Kuwano, J. Tanaka, M. Miyamoto, S. Sadakane & M. Eto: *J. Pesticide Sci.* **5**, 619 (1980)
- 8) E. S. Stratford: *J. Med. Chem.* **18**, 242 (1975)
- 9) D. T. Witiak, G. K. Poochikian, D. R. Feller, N. A. Kenfield & H. A. I. Newman: *J. Med. Chem.* **18**, 992 (1975)
- 10) G. B. Quistad, D. C. Cerf, D. A. Schooley & G. B. Staal: *Nature* **289**, 176 (1981)
- 11) D. J. Monger, W. A. Lim, F. J. Kezdy & J. H. Law: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **105**, 1374 (1982)
- 12) E. Kuwano, R. Takeya & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **47**, 921 (1983)
- 13) D. Reibstein, J. H. Law, S. B. Bowlus & J. A. Katzenellenbogen: "The Juvenile Hormones," ed. by L. I. Gilbert, Plenum Press, New York,

- N.Y., p. 131, 1976
- 14) B. D. Hammock & S. M. Mumby: *Pestic. Biochem. Physiol.* **9**, 39 (1978)
- 15) F. M. Pallos, P. E. Letchworth & J. J. Menn: *J. Agric. Food Chem.* **24**, 218 (1976)
- 16) M. Zaoral & K. Slama: *Science* **170**, 92 (1970)
- 17) C. F. Wilkinson, K. Hetnarski & L. J. Hicks: *Pestic. Biochem. Physiol.* **4**, 299 (1974)
- 18) W. S. Bowers & R. Martinez-Pardo: *Science* **197**, 1369 (1977)
- 19) E. Kuwano, N. Sato & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **46**, 1715 (1982)
- 20) L. A. Porter: *Chem. Rev.* **67**, 441 (1967)
- 21) H. M. Gerschenfeld: *Physiol. Rev.* **53**, 1 (1973)
- 22) T. A. Miller, M. Maynard & J. M. Kennedy: *Pestic. Biochem. Physiol.* **10**, 128 (1979)
- 23) E. Kuwano, K. Oshima & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **44**, 383 (1980)
- 24) M. Eto, S. Tawata, K. Sakamoto & K. Oshima: *J. Pesticide Sci.* **3**, 161 (1978)
- 25) S. Tawata, E. Kuwano & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **44**, 1489 (1980)
- 26) E. Kuwano, E. Taniguchi & K. Maekawa: *Agric. Biol. Chem.* **35**, 1572 (1971)
- 27) E. Kuwano, E. Taniguchi & K. Maekawa: *Agric. Biol. Chem.* **35**, 1759 (1971)
- 28) K. Maekawa & E. Kuwano: *Chem. Lett.* 185 (1973)
- 29) E. Kuwano, E. Taniguchi & K. Maekawa: *Agric. Biol. Chem.* **37**, 423 (1973)
- 30) K. Maekawa, E. Taniguchi & E. Kuwano: *Org. Mass Spectrom.* **13**, 4 (1978)
- 31) K. Maekawa & E. Kuwano: *Z. Anal. Chem.* **276**, 121 (1975)
- 32) K. Maekawa, E. Taniguchi, E. Kuwano & Y. Shuto: *Environ. Qual. Saf. Suppl.* III, 748 (1975)