薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (10) 899-910 (1982)

光学活性昆虫フェロモンの合成と生物活性

森 謙治

東京大学農学部, 〒 113 東京都文京区弥生

Synthesis and Biological Activity of optically Active Insect Pheromones

KENJI MORI

Faculty of Agriculture, the University of Tokyo, 1-1-1, Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Several syntheses of insect pheromones are discussed so as to illustrate three different approaches for the synthesis of chiral compounds: i) derivation from natural products, ii) optical resolution and iii) asymmetric synthesis. Our recent syntheses of the following pheromones are included in this review: the yellow scale pheromone, lineatin, serricornin, and the pheromone of the saltmarsh caterpillar moth. Relationship between stereochemistry and pheromone activity is briefly summarized to show the complicated nature of pheromone perception.

Keywords—pheromone; lineatin; serricornin; chiral synthesis; optical resolution; asymmetric synthesis

1. はじめに——光学活性フェロモンを合成する意義

広い空を飛びまわっている昆虫が、どのようにして意志を通じあえるのかという素朴な疑問が、フェロモン研究の根底にある。しかしフェロモンの科学的研究の歴史はまだ新しく、そもそもフェロモン (pheromone) という言葉が、Karlson と Lüscher¹⁾ によってつくられてから、まだ 1/4 世紀もたっていない。この言葉は、ギリシア語の *pherein*=to transfer と *hormōn*=to excite とを組み合わせたもので、「1 個体から外界へ分泌され、同種の他の個体により受け取られて、特定の行動や発育過程などの特異な反応を引き起こす物質」を意味している。フェロモンの化学の誕生は 1959 年のことであった。20 年間の努力のすえに Butenandt ら²⁾ は、カイコガ (*Bombyx mori*) のメスが放出してオスを性的に興奮させる物質すなわち性フェロモンであるボンビコール (Bombykol) の構造を決定したのである。彼らは、50 万匹のカイコガ処女メスから 12 mg のフェロモン誘導体を単離し、合成的方法を併用してボンビコールに構造式 1 を与えた。³⁾ このものは 10^{-12} μ g でもオスを興奮させる。ボンビコールの2重結合に関する幾何異性体はすべて合成され、1 のみが強いフェロモン活性を有することが知られている。³⁾ その後アメリカその他の研究者により単離・構造決定された鱗翅目昆虫のフェロモンも多くはボンビコール類似の不飽和アルコールかそのアセタートであり、それを契機として2置換2重結合の立体選択的合成法が盛んに研究された。

ところが、分析手段の発達とともにやや複雑な構造で分子内に不斉炭素有するものが、フェロモンとして単離されはじめた。たとえばアメリカの Silverstein らにより単離・構造決定された *exo*-brevicomine は、キクイムシの1種 *Dendroctonus brevicomis* の集合フェロモンであり、絶対立体配置不明のまま構造式 2 が与えられた。⁴⁾ このフェロモンは 1.5 mg しか天然界から得られず、しかも揮発性の液体であるので絶対立体配置に関し十分な研究を

Fig. 1. An Achiral Pheromone (Bombykol 1) and a Chiral Pheromone (*exo*-Brevicomine 2)

本総説は昭和 57 年度日本薬学会第 102 年会特別講演の内容を中心に記述したものである。

することができなかった。事実 Silverstein の報告にはこのものは 350—250 nm で 0.05 % のヘキサン溶液では旋光性を示さないという記述があるのみで⁴⁾、これでは天然物は比旋光度がよほど小さいのかラセミ体であるのかどちらかと思ってしまう。実は後になって筆者の合成により、天然物は図示した (1*R*, 5*S*, 7*R*)-型の **2** であって比旋光度も $[\alpha]_D^{25} +84.1^\circ$ (エーテル) とかなり大きいことが明らかになった。⁵⁾ このことは、揮発性の微量天然物の取り扱いが、いかに困難であり正しい結果を得にくいかを如実に示している。

上の例にみられるように、昆虫フェロモンは天然より微量にしか得られずかつ大部分揮発性液体であるため、分解反応によって絶対立体配置既知の物質に関連づけることはむづかしく、また X 線結晶解析も利用できない。そのような時、天然物の絶対立体配置を決定するための唯一の可能な方法は、絶対立体配置が確定している形で光学活性フェロモンを合成することである。天然フェロモンの比旋光度や旋光分散・円二色性などのデータがある時は、それと同じデータを示す鏡像体が天然フェロモンの絶対立体配置を有しているわけである。この線にそった最初の仕事は、1973 年に (*S*)-(-)-2-メチル-1-ブタノール **3** から dermestid beetle (*Trogoderma inclusum*, ヒメカツオブシの類) のフェロモンの (*S*)-(+)-体 **4** を合成した筆者の報告である。これにより左旋性の天然フェロモンの絶対立体配置は (*R*)-**4** であることが一義的に決定された (Fig.2)。また、たとえ比旋光度などが不明でも、合成したフェロモンの両鏡像体のうち一方のみにフェロモン活性がある時は、もちろん活性のある方が天然型と考えられる。

The natural pheromone is levorotatory.
 $\therefore$ The natural pheromone is :

Fig. 2. Determination of the Absolute Configuration of the Dermestid Beetle Pheromone

さて、生物活性の話が出て来たが、有機化合物の光学異性と生物活性との間に関係があることはよく知られている。これは生物がキラルな分子からできていることの反映であろう。たとえば L-グルタミン酸にはうま味があるが、D-グルタミン酸にはうま味はない。またステロイドホルモンでも天然型鏡像体のみがホルモンとして有効である。この2例では1方の鏡像体のみが生物活性を示す。ところが、におい物質に関しては必ずしも一方の鏡像体のみが人間の鼻に対してにおうというわけではない。たとえば (-)-carvone はスペアミント臭を示すが、(+)-carvone はヒメウイキョウ (caraway) の香気がする。またショウノウでは (+)-体も (-)-体も人間の鼻では同じにおいがして区別がつかない。

フェロモンは、昆虫の触角によって感知される1種のにおい物質である。この場合、光学異性と生物活性との関係はどうであろうか。フェロモンを感知することによって、昆虫は集合とか配偶とかいう行動をしている。行動をまちがえたらその種族はほろびてしまう。つまり人間では carvone のにおいをかごうがかぐまいが生死に関係ないが、昆虫ではフェロモンを正しく感知することは生死の問題である。そうならばフェロモン受容器は、まちがわれないように厳密な特異性をもっていて、絶対立体配置を含めて正しい構造の物質しか感知しないのではあるまいかと考えられる。しかしこの点を解明するためには、まずフェロモンの両鏡像体をできるだけ光学純度よく合成しなければならない。なぜなら光学純度が 70% 程度のもを合成したのでは、たとえ一方の鏡像体がフェロモン活性を全く有していなくても、それに 15% 混入している有効品のために生物活性を示してしまうからである。筆者が両鏡像体を高い光学純度で合成した最初のフェロモンは *exo*-brevicomin **2** であるが、⁵⁾ この研

究をはじめた 1973 年には、フェロモンの両鏡像体の生物活性に差があるのかどうか、誰も答をしらなかった。

要するに、昆虫フェロモンの両鏡像体を合成することは、天然フェロモンの立体化学の決定と、立体化学と生物活性の相関関係の解明との両者にとって重要なことである。フェロモンの合成研究一般については筆者の総説がある。⁷⁾

2. 光学活性フェロモン合成の一般論

最近の光学活性物質合成の発展を支えているのは、クロマトグラフ法や酵素法による光学分割技術の進歩や、化学的あるいは生化学的不斉合成法の進歩であるが、これらの基礎として、光学純度決定法の著しい進歩があることを忘れてはならない。従来、光学純度は、 $[(\text{光学純度を測定したい物質の比旋光度}) / (\text{その化合物の光学的に純粋なものの比旋光度})] \times 100 (\%)$ で定義されてきた。比旋光度が比較的大きく、かつ光学純度 100% の試料の比旋光度が正しく測定されている場合は、この定義でよい。しかしそうでない場合が大部分であるので、光学純度の厳密な決定法が問題となるのである。現在では大別して 2 種の方法が用いられている。第 1 は、光学純度を測定したい鏡像体混合物を直接キラルな固定相を用いて高速液体クロマトグラフィー (HPLC) またはガスクロマトグラフィー (GLC) 分析するか、またはキラルな条件下で核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定を行い、鏡像体比を求め光学純度を算出する方法である。NMR 分析では、キラルな環境をつくるために光学活性シフト試薬やキラルな溶媒和試薬が用いられる。第 2 の方法は、光学純度を測定しようとする鏡像体混合物に対し、光学純度 100% の別の化合物を反応させてジアステレオマー混合物に変換してから、アキラルな条件下での HPLC, GLC, NMR 分析によってジアステレオマー比を測定し、もとの化合物の鏡像体比を知って光学純度を算出する方法である。これらの方法を用いて光学純度の厳密な決定が可能となった。光学純度決定の実例は後述するが、フェロモンおよび関連物の光学純度や絶対立体配置決定法の詳細に関しては近く刊行される成書中の筆者の総説をごらんいただきたい。⁸⁾

さて、一般に光学活性物質の合成には (1) 光学活性な天然物からの誘導 (2) 中間体の光学分割 (3) 不斉合成の 3 種の方法がある。第 1 の天然物からの誘導では、原料の光学純度は普通良好であるので、合成途中でラセミ化させないように注意を怠らなければ、光学純度の良いものが合成できる。しかし安価に多量に得られる天然物の種類が限られているうえ、天然物では一方の鏡像体しか得られないことが多いから、フェロモンの両鏡像体を 1 つの出発物からつくろうとするとどうしても合成経路が長くなってしまうことが多い。第 2 の、中間体の光学分割

Fig. 3. Pheromones synthesized from Citronellic Acid and/or Tartaric Acid by Mori *et al.*

A: *exo*-brevicomin (pheromone of the western pine beetle), B: disparlure (pheromone of the gypsy moth), C: stegobinone (pheromone of the drugstore beetle), D: the pine sawfly pheromone, E: a component of the pheromone of the smaller european elm bark beetle, F: (*Z*)-trogodermal (pheromone of the khapra beetle), G: a component of the pheromone of the smaller tea tortrix moth, H: the German cockroach pheromones.

による方法では、出発物質の選択と合成経路の計画とに関して自由度の大きいのが利点であり、合成経路の途中で自分が適当に設定した段階で光学分割をすればよい。ただし得られた光学活性体の絶対立体配置と光学純度とはその都度決定しなければならない。第3の、不斉合成に関しては、最近の進歩が著しく⁹⁾、化学的あるいは生化学的¹⁰⁾方法で高光学純度の物質が得られるようになりつつある。

以下、筆者のフェロモン合成の最近の例をあげて、この3つの方法を説明する。

3. 光学活性な天然物からの誘導——黄色カイガラムシのフェロモンの合成

光学活性天然物として、筆者は糖やアミノ酸なども用いたが、最もよく用いたのは酒石酸とシトロネール酸とである。この2つより出発して合成されたフェロモンの主なものを Fig. 3 に示した。

この方法による合成の最近の例は、アメリカの Roelofs らにより単離・構造決定された黄色カイガラムシ (*Aonidiella citrina*) の性フェロモン 8 の合成である。Fig. 4 に示すように (R)-(+)-シトロネール酸 5 から出発して両鏡像体の合成を行った。¹¹⁾ 鍵となる中間体はアルデヒド 7 である。シトロネール酸 5 の不斉炭素の左側には2重結合、右側にはカルボキシル基があって、不斉炭素のどちら側へでも炭素鎖の延長が可能であることを利用して、(R)-(+)-5 から (R)-7 と (S)-7 の両者を合成した。合成途中で不斉炭素のラセミ化を引き起こすような段階は全くなく、出発物の 5 には光学純度 100% のものを用いたので、光学純度 100% の (R)-8 と (S)-8 とが得られた。Table I に両鏡像体の黄色カイガラムシに対する誘引性を試験した結果を示した。(S)-8 のみがフェロモン活性を有し、(R)-体は雄虫に対し全く誘引性を示さない。¹²⁾ したがって天然フェロモンの絶対立体配置は (S) と決定された。

4. 中間体の光学分割——キクイムシの1種 *Trypodendron lineatum* のフェロモンである Lineatin の合成

筆者のフェロモン合成では、ひんばんに光学分割法が用いられた。Fig. 5 に光学分割法で合成されたフェロモンの主なものを示す。矢印の左にあるのが光学分割された中間体である。これらのうち G はジアステレオマーのクロマトグラフ法による分離で、また H はアミノアシラーゼによる不斉加水分解で、中間体を光学分割して合成されたものである。クロマトグラフ法や酵素法による光学分割は、実験操作の容易さと再現性のよさから、今

Fig. 4. Synthesis of the Yellow Scale Pheromone

a) CH₂N₂, b) Ph₂Se₂-H₂O₂, c) *t*-BuOOH, d) LiAlH₄, e) NaH, MEMCl, f) O₃, Me₂S, g) NaH, PhCH₂Br, h) TsOH, MeOH, i) CrO₃·2C₅H₅N, j) KH, *n*-Bu₃SnCH₂I, k) *n*-BuLi, l) Ph₃P=CMe₂, m) Li/NH₃, n) Ac₂O/C₅H₅N, o) dil HClO₄/THF.

TABLE I. Trap Catches of Male Yellow Scale with Pheromone Component Enantiomers

Treatment	Total numbers of males trapped ^{a)}
10 μg (R)-8	254
100 μg (R)-8	409
1000 μg (R)-8	192
10 μg (S)-8	8200
100 μg (S)-8	15059
1000 μg (S)-8	45970
Blank	208

a) Six replicates/treatment; In Calif., U.S.A. August 21–September 21, 1981.

Fig. 5. Pheromone Synthesized *via* Optical Resolution by Mori *et al.*

A: frontalinal (pheromone of the southern pine beetle), B: faranalin (trail pheromone of Pharaoh's ant), C: seudenol (pheromone of Douglas fir beetle), D: pheromone of the dried bean beetle, E: (+)-grandisol (the boll weevil pheromone), F: (-)-grandisol (antipode of the boll weevil pheromone), G: lineatin (pheromone of *Trypodendron lineatum*), H: threo-4-methyl-3-heptanol (a component of the pheromone of the smaller European elm bark beetle).

後ますます利用されるであろう。

光学分割法によるフェロモン合成の最近の実例として、キクイムシの1種 *Trypodendron lineatum* のフェロモンである lineatin 18 の合成をとりあげる。このキクイムシは西ドイツの森林を食害する重要害虫であり、西ドイツの昆虫学者の要請により昨年から今年初頭にかけて、筆者らが Fig.6 に示すような lineatin の新合成法を開発したのである。¹³⁾ 容易に得られるジクロルケテンとイソプレンとの環化付加反応が第1段階で、それにより 9, 10 2 種の異性体が生成するが、還元して 11, 12 としたのち分留すれば分離可能である。次に 11 をアセトンとアルドール縮合させると、13 が *cis*, *trans* 両異性体の混合物として得られる。混合物のまま 14, 15 を経由して反応を進めると求める *cis*-体はラクトン 16a を与え、不要の *trans*-体はヒドロキノン酸 17 のままですと

Fig. 6. Synthesis of Lineatin

どまるから分離可能である。(±)-16b は、還元と酸処理により (±)-lineatin 18 に導かれた。この方法は大量合成に適用可能で、筆者らは約 5 g の (±)-18 を合成した。Lineatin の光学活性体を得るため、(±)-16b を (+)-第一菊酸由来の分割剤と反応させてジアステレオマー混合物とし、中圧液体クロマトグラフィーによって分離して 19 と 20 とを結晶として得た。19 の単結晶の X 線結晶解析により、絶対立体配置を図のように決定し、分割剤を除去して得られる (+)-ヒドロキシラクトン 16b を (1R, 4S, 5R, 7R)-(+) -lineatin 18 へと導いた。この (+)-体がフェロモン活性を有する天然型である。20 からは同様にして (-)-lineatin が得られたが、これはフェロモン活性を示さない。この合成の特徴は、クロマトグラフ法により光学分割を完全に行い、また分割して得たものの絶対立体配置を X 線結晶解析により疑問の余地なく決定した点にある。

ここで lineatin の両鏡像体の光学純度決定について少しふれておきたい。このものは分子内にエーテル結合以外の官能基がないので誘導体とすることはできない。ゆえに光学活性シフト試薬存在下での $^1\text{H-NMR}$ や $^{13}\text{C-NMR}$ の測定とキラルな固定相を用いたクロマトグラフ分析が実行可能な方法となる。Fig. 7 に 400 MHz の $^1\text{H-NMR}$ 測定による光学純度決定を示した。(±)-18 に光学活性シフト試薬 $\text{tris[3-heptafluorobutanoyl-d-camphorato]europium (III) = Eu(hfc)}_3$ を加えて NMR を測定すると図からわかるように多くのシグナルが 2 本に分離する。特に H_1 由来のシグナルは完全に 2 本に分離する。ところが (+)-18 や (-)-18 では Eu(hfc)_3 を加えてもシグナルは 1 本のままである。従って両鏡像体とも NMR 法の誤差限界内で光学的に純粋といえる。次に Fig. 8 にキラルな固定相を用いた GLC 分析による光学純度決定を示す。この分析は西ドイツの Schurig

Fig. 7. ^1H -NMR Spectra of Lineatin (37.8mg) without or with $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (120 mg) in Benzene- d_6 (0.4 ml) at 400 MHz

(a) racemate without $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, (b) racemate with $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, (c) (+)-enantiomer with $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, (d) (-)-enantiomer with $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

Fig. 8. Determination of Optical Purity of Lineatin Enantiomers by GLC

- (a) (-)-Lineatin was co-injected with ($\pm$)-lineatin on 18 m $\times$ 0.3 mm soft glass capillary column coated with a solution of 0.027 M bis[3-heptafluorobutanoyl- d -camphorato] copper(II) in OV 101; oven temperature: 35°C, 0.35 bar N_2 , split: 1/50.
 (b) (-)-Lineatin was injected on the same column under the same condition. Optical purity: 98.4 (± 0.5)%.
 (c) (+)-Lineatin was injected on 62 m $\times$ 0.3 mm Pyrex glass capillary column coated with a solution of 0.05 M bis[3-heptafluorobutanoyl- d -camphorato] copper(II) in OV 101; oven temperature 45°C, 0.4 bar N_2 , split: 1/50. Optical purity 99 (± 0.5)%.

教授によって行われたものである。彼らはキラルな固定相として bis[3-heptafluorobutanoyl- d -camphorato] copper (II) を用いると lineatin の両鏡像体が分離できることを見出していた。¹⁴⁾ Fig. 8 の (b) (c) でわかるように、筆者らの合成した (-)-18, (+)-18 の光学純度はそれぞれ 98.4 (± 0.5) %, >99 (± 0.5) % であった。最近の分析技術の発展により、反応性官能基を有しない化合物の光学純度決定が可能になったことは注目すべきである。⁸⁾

Fig. 9. Pheromones prepared by Asymmetric Synthesis by Mori *et al.*

A: pheromone of the comstock mealybug, B: disparlure, C: pheromone of the saltmarsh caterpillar moth, D: pheromone of *Hyphantria cunea*, E: serricornin, F: callosobruchusic acid, G: sulcatol, H: pheromone of *Andrena wilkella*.

5. 不斉合成——タバコシバンムシのフェロモンである Serricornin と, Saltmarsh Caterpillar Moth のフェロモンとの合成

最近の化学的・生化学的不斉合成の進歩はめざましく、筆者らも Fig.9 に示すようなフェロモンを不斉合成により光学純度よく得ている。A—D は不斉エポキシ化反応を利用して、E, F は不斉アルキル化反応により、また G, H は酵母による不斉還元を利用してそれぞれ合成したものである。

光学分割法によって得た中間体を用い、さらに不斉合成法をも併用して目的を達した例をまずのべる。乾燥葉煙草を食害する害虫タバコシバンムシ (*Lasioderma serricorne*) の性フェロモンである serricornin 25a (Fig. 10) は、専売公社の中馬らにより単離・構造決定されたが、その立体化学は不明であった。筆者らは Fig. 10 に示したようにして天然型フェロモンを合成し、その絶対立体配置を (4S, 6S, 7S) と決定した。¹⁵⁾ まずアセトアミノマロン酸エステル法で合成した (±)-threo-β-メチルアスパラギン酸を (R)-(+)-(1-フェニル)エチルアミンを

Fig. 10. Synthesis of Serricornin

a) NaOEt, EtOH, b) 9N HCl, c) (R)-(+)-(1-Phenyl) ethylamine, recrystallization, d) HNO₃, e) CH₂N₂, f) dihydropyran, TsOH, g) LiAlH₄, h) TsOH, MeOH, i) TsOH, acetone, j) NaH, PhCH₂Cl, k) H₃O⁺, l) TsCl/C₆H₅N, m) KOH, MeOH, n) Me₂CuLi, o) H₂, Pd-C, p) NaI, acetone, q) 2-Methoxypropene, TsOH·C₆H₅N, r) LiN(iso-Pr)₂, s) MeI, t) 3N HCl, n-pentane, u) Ac₂O/C₆H₅N.

分割剤として光学分割し, (2*R*, 3*R*)-(−)-β-メチルアスパラギン酸 **21** を得た. さらにこれをヨウ化物 **22** へ導いた. **22** でジエチルケトンに不斉アルキル化すれば serricornin が得られる. 不斉アルキル化に関しては多くの報告があるが, 西ドイツの Enders の方法¹⁶⁾ を用いることとした. すなわちジエチルケトンと (S)-1-アミノ-2-メトキシメチルピロリジンからヒドラゾン **23** をつくり, リチウムジイソプロピルアミドを塩基として用い, −100°C で **22** により不斉アルキル化して **24** とした. このものの加水分解で得た serricornin **25a** をアセタート **25b** として, 天然物のアセタートと物性 (GLC, $[\alpha]_D$, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR) を比較したところ全く同一であった. またこの (4*S*, 6*S*, 7*S*)-**25a** のみがタバコシバンムシの雄に対して強いフェロモン活性を示し, 他の立体異性体はフェロモンとしてはほとんど無効であった.

第2の例は, アリルアルコールの2重結合を>90% e.e. の光学収率で不斉エポキシ化するアメリカの Sharpless の方法¹⁷⁾ の応用である. 筆者らはマイマイガのフェロモンである disparlure (Fig. 9 の B), アメリカシロヒトリのフェロモン (Fig. 9 の D), クワコナカイガラムシのフェロモン (Fig. 9 の A) などの合成に不斉エポキシ化を用いたが, ここでは応用例として saltmarsh caterpillar moth のフェロモン **29** (Fig. 9 の C) の合成を Fig. 11 に示す.¹⁸⁾ アセチレン化学の常法に従ってトリインアルコール **26** をつくり, その半還元で *cis*-型のトリエンアルコール **27** を得た. 酸化剤として *tert*-ブチルヒドロペルオキシド, 触媒としてチタニウムテトライソプロポキシド, そして不斉源として *D*-(−)-酒石酸ジエチルを用いてエポキシ化を行うと, 光学活性なエポキシアルコール **28** が得られる. そのトシラートを有機銅試薬と反応させることにより, (9*S*, 10*R*) の絶対立体配置を持つフェロモン **29** を得た. *L*-(+)-酒石酸ジエチルの存在下で不斉エポキシ化を行うことにより, (9*R*, 10*S*)-**29** をも合成した. 天然フェロモンの CD 曲線と合成品のそれとの比較および生物活性試験の結果から (9*S*, 10*R*)-**29** が天然フェロモンであると決定された.

生化学的不斉合成については, 昨年ファルマシアに総説を書いたので省略する.¹⁰⁾

6. 光学異性とフェロモン活性との関係

これまで述べてきたように, 最近の技術の進歩によって, フェロモンを 90% 以上の光学純度で合成することが可能となった. それではフェロモンの光学異性と生物活性との関係はどうであろうか. Fig. 12 は今までに知られている構造・活性相関を, 筆者以外の人達の結果をも含めてまとめたものである. 図中の構造式は, 天然型フェロモンの絶対立体配置を示している.

1974年に筆者のつくった *exo*-brevicomine (Fig. 12 の A-1) の両鏡像体の生物試験がアメリカで行われた時, (+)-体のみがフェロモンとして有効であったのをみて筆者はよろこんだ.¹⁹⁾ またこの総説中で合成実例としてあげたフェロモンは, いずれも一方の鏡像体のみがフェロモンとして有効であった. つまり, フェロモンの世界でも, グルタミン酸と同様に一方の鏡像体のみが活性を示したのである. しかし, これだけであったなら, 要するに従来知られていたことがフェロモンの世界にもあてはまっただけで面白くない.

話は, 1975年にさかのぼる. 当時筆者は, *Gnathotrichus sulcatus* というキクイムシの1種のフェロモンである sulcatol (Fig. 12 の E-1) の両鏡像体の合成をグルタミン酸から出発して完成し, 合成品をカナダの Borden

Fig. 11. Synthesis of the Pheromone of the Saltmarsh Caterpillar Moth

a) H₂, P-2 Ni, H₂N(CH₂)₂NH₂/EtOH, b) *t*-BuOOH, Ti(O-*iso*-Pr)₄, diethyl *D*-(−)-tartrate/CH₂Cl₂, c) TsCl/C₆H₅N, d) (*n*-C₁₀H₂₁)₂ CuLi/ether.

教授に送付して生物試験をお願いした。その結果は、思いがけなくも (+)-体も (-)-体も単独ではまったく作用を示さず、両者が共存してはじめて生物活性が発現して虫が誘引されたのである。²⁰⁾ 厳寒の戸外では両手に手袋をはめなくては寒くて仕方がなく、片手ではだめというのと同じである。

これを契機に、光学異性とフェロモン活性との関係は意外にも大変複雑であることがわかってきた。たとえば、両鏡像体間で活性に差がないものがある。ワタミゾウムシのフェロモンの1構成成分である grandisol (Fig. 12 の C-2) では図示の構造が天然型であるが、その鏡像体もまた天然型と同じフェロモン活性を示す。²¹⁾ 「どちらでもいいよ」という虫がいるというのは、「ある生物に固有の生物活性物質では、その生物が本来もっている鏡像体のみが活性を示し、他方は無効である」というドグマの改変を迫るものである。あるいは最近わかったことであるが、北米にいる *Ips pini* というキクイムシは、西海岸と東海岸とで ipsdienol (Fig. 12 の D-1) のことなる鏡像体に誘引される。²²⁾ また、北米で芝生などを食害する害虫として知られていて Japanese beetle

A. Only one enantiomer is biologically active and the antipode does not inhibit the action of the pheromone.

B. Only one enantiomer is biologically active but the antipode inhibits the action of the pheromone.

C. All stereoisomers are biologically active.

D. Even in the same genus, different species use different enantiomers.

E. The both enantiomers are required for the pheromone activity.

Fig. 12. Stereochemistry-pheromone Activity Relationships

(A) 1: *exo*-brevicomin (western pine beetle), 2: frontalin (southern pine beetle), 3: α -multistriatin (smaller European elm bark beetle), 4: lineatin (*Trypodendron lineatum*), 5: ipsenol (California five-spined *Ips*), 6: comstock mealybug pheromone, 7: pine sawfly pheromone, 8,9: California red scale pheromones, 10: white peach scale pheromone, 11: yellow scale pheromone, 12: pheromone of *Planococcus citri*, 13: trogodermal (khapra beetle), 14: faranalin (Pharaoh's ant), 15: alarm pheromone of *Atta texana*, 16: serricornin (cigarette beetle), 17: periplanone-B (American cockroach).

(B) 1: disparlure (gypsy moth), 2: *cis*-verbenol (california five-spined *Ips*), 3: Japanese beetle pheromone, 4: pheromone of *Trogoderma glabrum*.

(C) 1: German cockroach pheromone, 2: grandisol (boll weevil), 3: seudenol (Douglas fir beetle), 4: neocembrene A (termite), 5: tea tortrix moth pheromone component, 6: callosobruchusic acid (a component of erectin, the pheromone of the azuki bean beetle), 7,8: dominicalure 1 and 2 (*Rhyzopertha dominica*).

(D) 1: (+)-ipsdienol (*Ips paraconfusus*), (-)-ipsdienol (*Ips calligraphus*).

(E) 1: sulcatol (*Gnathotrichus sulcatus*).

Chiral syntheses were carried out by: Mori *et al.* A-1,2,4,5,6,7,11,13,14,16; B-1,2; C-1,2,3,5,6; E-1: Fried *et al.* A-3; Henrick *et al.* A-8,9; Tumlinson *et al.* A-10, B-3; Bierl-Leonhardt *et al.* A-12; Ogura *et al.* A-14; Silverstein *et al.* A-15, B-4, C-7,8; Still. A-17; Marumo *et al.* B-1; Kato *et al.* C-4; Ohloff *et al.* D-1.

とよばれているマメコガネ (*Popillia japonica*) のフェロモン (Fig. 12 の B-3) では、天然体のみが活性を示し、その鏡像体はフェロモン活性を強く阻害するので、ラセミ体はフェロモンとして無効である。²³⁾

つまり、フェロモンのすべてについて「一方の鏡像体だけに活性がある」とか「両方の鏡像体ともに活性がある」とかいう単純な割り切り方はできず、昆虫の種類により、場合がことなる。昆虫は光学異性を認識するかどうかという素朴な問いから出発して合成研究を続けることにより、フェロモン受容の立体化学が思ったよりずっと多種多様であることを知ったのである。

7. おわりに

光学活性体の合成技術の発展は、昆虫の感覚受容の問題とまったく無関係のようにみえる。しかし、この一見まったく違う分野の出会いが、相互に影響し合ったのである。人間が出会いによって豊かにされるように、学問でもことなる領域との出会いと協力こそ豊かな実りへつながらんといえよう。

現代の合成化学の水準をもってすれば、種々の天然物が合成可能である。しかし応用的実学的立場からいうと、醗酵法や、生物体からの抽出によって容易に大量に得られるものを合成するよりは、天然からは極めて微量にしか得られないでしかも人類に有用な生物活性を有しているものを合成するほうが面白い。フェロモン合成は、まさにそのような分野である。ただ、農業という商品の性質上、医薬と違って、高価であっては実用化できない。それでもアメリカでは Japanese beetle のフェロモン (Fig.12 の B-3) が、光学活性体として工業的に合成され市販されている。今後この方面の研究は、フェロモン受容の生化学の解明とフェロモンの農業や林業での実用化という2方向にむけてさらに発展をつづけていくものと考えられる。

謝辞 筆者の仕事をあたたかく見守ってくださり、昭和57年6月25日逝去された、日本における農業化学の先駆者、京都大学名誉教授 故武居三吉先生に本総説をささげる。また筆者を絶えず御激励下さった恩師東京大学名誉教授 松井正直先生に感謝する。本総説にしるした合成実例の実験を担当した受託研究員 植松多聞、大学院生 能美寛子、恵畑 隆、桑原重文の諸氏に感謝する。また合成品の生物活性をしらべていただいた世界各国の昆虫学者の方々の御協力を深謝するとともに、日本薬学会第102年会でこの仕事を述べる機会を与えてくださった大阪大学 田村恭光、北川 勲両教授にお礼を申し上げる。

引用文献および注

- 1) P. Karlson, M. Lüscher, *Nature* (London), **183**, 55 (1959); *Idem*, *Naturwissenschaften*, **46**, 63 (1959).

- 2) A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm, E. Hecker, *Z. Naturforsch.*, **14b**, 283 (1959).
- 3) A. Butenandt, E. Hecker, *Angew. Chem.*, **73**, 349 (1961).
- 4) R.M. Silverstein, R.G. Brownlee, T.E. Bellas, D.L. Wood, L.E. Browne, *Science*, **159**, 889 (1968).
- 5) K. Mori, *Tetrahedron*, **30**, 4223 (1974).
- 6) K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3869; *idem*, *Tetrahedron*, **30**, 3817 (1974).
- 7) K. Mori, "The Synthesis of Insect Pheromones," in J. ApSimon (ed.) "The Total Synthesis of Natural Products," Vol.4, John Wiley Inc., New York, 1981, pp. 1—183.
- 8) K. Mori, "The Significance of Chirality: Methods for Determining Absolute Configuration and Optical Purity of Pheromones and Related Compounds," in H.E. Hummel (ed.) "Technique in Pheromone Research," Springer Verlag, New York, in press.
- 9) J.D. Morrison, (ed.) "Asymmetric Synthesis, A Multivolume Treatise", Academic Press, New York, in press.
- 10) 森 謙治, *ファルマシア*, **17**, 414 (1981).
- 11) K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron*, **38**, 521 (1982).
- 12) W.L. Roelofs, M.J. Gieselmann, K. Mori, D.S. Moreno, *Naturwissenschaften*, **69**, 348 (1982).
- 13) K. Mori, T. Uematsu, M. Minobe, K. Yanagi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1921 (1982).
- 14) R. Weber, V. Schurig, *Naturwissenschaften*, **68**, 330 (1981).
- 15) K. Mori, H. Nomi, T. Chuman, M. Kohno, K. Kato, M. Noguchi, *Tetrahedron*, in press.
- 16) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.*, **112**, 2933 (1979); *idem*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 397 (1979).
- 17) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- 18) K. Mori, T. Ebata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4281 (1981).
- 19) D.L. Wood, L.E. Browne, B. Ewing, K. Lindahl, W.D. Bedard, P.E. Tilden, K. Mori, G.B. Pitman, P.R. Hughes, *Science*, **192**, 896 (1976).
- 20) J.H. Borden, L. Chong, J.A. McLean, K.N. Slessor, K. Mori, *Science*, **192**, 894 (1976).
- 21) K. Mori, S. Tamada, P.A. Hedin, *Naturwissenschaften*, **65**, 653 (1978).
- 22) M.C. Birch, D.M. Light, D.L. Wood, L.E. Browne, R.M. Silverstein, B.J. Bergot, G. Ohloff, J.R. West, J.C. Young, *J. Chem. Ecol.*, **6**, 703 (1980).
- 23) J.H. Tumlinson, M.G. Klein, R.E. Doolittle, T.L. Ladd, A.T. Proveaux, *Science*, **197**, 789 (1977).