脱皮ホルモンおよび幼若ホルモンの化学

中西香爾*・是枝正人*

The Chemistry of Moulting and Juvenile Hormones.

Koji NAKANISHI* and Masato KOREEDA*

はじめに

自然における昆虫や甲殻類の脱皮(変態)といった生物現象にホルモンが関与することが古くから知られ、多くの研究者の興味を引いた¹⁾。そのホルモンは Butenandt と Karlson により初めてカイコのさなぎから抽出、単離(1954)され、 α -ecdysone^{*1)}と命名された²⁾。 α -ecdysone の構造研究は、その量的な制約から困難をきわめたが(1トンのさなぎからの収量がせいぜい 140 mg)、結局重元素なしのX線解析により、(1)式のように決定された(1965)³⁾。1966年偶然のことから、著者らおよび竹本らにより脱皮ホルモン作用のある物質が植物中に大量に存在するということが見い出された⁴⁾。(たとえば ponasterone A はトガリバマキ新鮮葉 1 kg から約 1.2 g)。それ以来昆虫脱皮ホルモンに関する有機化学的、生物学的研究が大規模に開始され、興味ある結果が続々えられている。現在は、ホルモンの作用機作といった本質的問題解決へのアプローチの段階といえよう。

一方、ecdysone 類と拮抗作用を持つ幼若ホルモン(juvenile hormone)も、Röller らにより構造決定(1967)⁵⁾、合成(1967)⁷⁾された。

Ecdysone 類は、構造上の特徴として、環境の異なる多くの水酸基や、ステロイドでは比較的珍しい 7-en-6-one のシステムを有しており、水酸基の保護や立体の問題、さらに 7-en-6-one に関係する反応や物理定数などで、多くの新しい知見を与えている。また幼若ホルモンの化学では、二重結合やエポキシ環の立体が重要で、合成研究においては立体選択的および特異的合成法に多くの成果がみられる。

* 東北大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Tohoku University ()

*1) ここでは ecdysone という場合には、広く昆虫脱皮ホルモン物質をさし、 α -ecdysone、 β -ecdysone は昆虫学者にならって⁸⁾、おのおの ecdysone、ecdysterone を指すものとする。

今回はこれら昆虫脱皮ホルモン活性物質および幼若ホルモン物質の構造、合成を中心として述べる。

I. 脱皮ホルモン物質

動物界(昆虫、甲殻類)から単離された脱皮ホルモン(zooecdysone)としては、これまで前述の α -ecdysone (1) をはじめとして、表 1 に示すものがある。なお、この α -ecdysone は 20 位に水酸基を持たない唯一のものである。

表 1 ZOOECDYSONES

α -ecdysone (1)

Bombyx mori (カイコ) (1954)^{2,3)}

Manduca sexta (スズメガ科の一種) (1966)¹¹⁾

20,26-dihydroxy- α -ecdysone
M. sexta (1967)¹²⁾

β -ecdysone (=crustecdysone)
B. mori (1956⁹⁾, 1966⁹⁾)
Jasus lalandei (ウミザリガニ)
(1966)¹⁰⁾
M. sexta (1966)¹¹⁾
2-deoxycrustecdysone
J. lalandei (1968)¹³⁾
callinecdysone A (=inokosterone)
callinecdysone B (=makisterone A)
Callinectes sapidus (カニ) (1969)⁸⁾

また、ごく最近カニから抽出されたホルモン callinecdysone A, B はおのおの inokosterone, makisterone A と決定(ただし側鎖の立体異性体の可能性はある)された⁸⁾が、このうち callinecdysone B は、最初の C_{28} のホルモンであり、特に生合成的に興味を持たれる(VIII. 参照)。

一方、植物からえられる同効物質 (phytoecdysone) は、1966 年の ponasterone 類¹⁴⁾ と、inokosterone, β -ecdysone¹⁵⁾ の単離以来既に 20 余種におよんでおり、今後ますますその数はふえそうである。これには、抽出法の確立¹⁶⁾、液体クロマト法 (Amberlite XAD-2 樹脂を使用) による分離¹⁷⁾、迅速生理テスト法 (ニカメイチュウ浸漬法)¹⁸⁾ などが大いに寄与しているといえる。

これら phytoecdysone は、シダ類、マキ科、シソ科などに多く分布しているが、植物分類学と ecdysone の分布には直接的に明かな関係はなさそうである¹⁹⁾。ただ、生合成的に興味が持たれることとしては、イヌマキ

中に ponasterone A, β -ecdysone (C_{27}), makisterones A, B (C_{28}), C, D (C_{29}) といった C_{27} から C_{29} まで計 6 種の phytoecdysone が含まれていることがある^{20, 21)} (makisterone C $\equiv$ podedcdysone, 表 2-2 参照)

現在までのところ、ponasterone B は唯一の 2α , 3α -OH 体であり、しかも生理活性でもあるので注目される²²⁾。これら zoo-および phytoecdysone は一部を除き同じステロイド核を有しており、この共通性が ecdysone 類の反応や物理定数の理解を容易にかつ確実なものにしている。そのため今日では、微量の ecdysone でも構造決定が可能となっている。

表 2 の 1 PHYTOECDYSONES-I C_{27} and C_{19}

表 2 の 2 PHYTOECDYSONES-II C_{28} and C_{29}

II. Ecdysone 類の構造

I. で述べたように、ほとんどの ecdysone が共通部分として、 2β , 3β , 14α , 20-tetrahydroxy-7-en-6-one のステロイド核 (2) を有しており、この (2) に関係する物理定数の変化から、この部分における構造変化を知ることができる。側鎖は一般に最も構造変化の多い部分であるが、これにはマスペクトルが特に有効である。以下 ecdysone 類の構造決定につき、物理定数を中心として一般的な方法を述べる。

1. 14α -OH-7-en-6-one システム ecdysone 類に特有なこのシステムの存在は ir, uv, nmr 等から容易に予想される。なお特徴的な 14α の三級水酸基については、図 1 に示したような酸による脱水 (14 位) と

図 1 14α -OH-7-en-6-one moiety

18-H のケミカルシフト (α -配置, b 参照) とが有効なデータである。すなわち、酸存在下における脱水後の平衡において、248 nm に極大吸収を有する化合物 (4) が生じるが、9 位に水酸基があったのでは、この新たな平衡生成物の 248 nm の吸収は説明できない。また、 9α のプロトンと、 2α のプロトンとの間において NOE が観測されることから 9-OH の存在しないことが支持

される (NOE については c を参照のこと)。

b. Methyl 基, 22-H のケミカルシフト ecdysone 類の構造決定においても nmr スペクトルの果たした役割は大きい。特に methyl 基のケミカルシフトおよび acetate における acetyl 基のつけ根のプロトンは重要である。核部分の methyl 基と 22-H の一般的なデータを表 3 にまとめた。

表 3 Me および 22-H のケミカルシフト (一般値)

22-H	
free ^{a)}	3.80(d, d)
2, 3, 22-tri-OAc ^{b)}	4.82(d, d; J=4, 9cps)

(5)

	δ ppm	18-H	19-H	21-H
free ^{a)}	2 β , 3 β	1.19	1.06	1.54
	2 α , 3 α (PN-B*) ²²⁾	1.17	1.12	"
cf.	22-epi- β -ecdysone ⁸⁷⁾			1.55
	shidasterone ²⁹⁾	1.06	1.06	1.49
acetates ^{b)}				
	2, 3, 22-tri-OAc			
	2 β , 3 β	0.85	1.02	1.24
	2 α , 3 α (PN-B*) ²²⁾	"	0.93	"
cf.	shidasterone			
	2 β , 3 β -di-OAc ²⁹⁾	0.80	1.00	1.23
20-deoxycdysone				
free ^{a)}				
	α -ecdysone ¹⁰⁾	0.73	1.06	1.28(d)
	22-epi- α -ecdysone ⁴²⁾	0.79	"	
acetates ^{b)}				
	2, 3, 22-tri-OAc			
	α -ecdysone ³³⁾	0.67	1.02	0.94(d)

a) in Py b) in CDCl₃ * PN: ponasterone の略

遊離の ecdysone 類は溶解度の関係で pyridine 中で測定されるのが慣例であるが, pyridine と水酸基との間の水素結合などにより, 構造によってケミカルシフトが微妙に変化する。この溶媒効果のために特に重要な知見がえられている (特にメチル基に関して)⁴¹⁾。

22-H のケミカルシフトについては, 20-OH を持たない α -ecdysone (1) 以外はその値がほぼ同一である。一方 22-epi 体では相当ずれている (同時に 21-H も)⁴²⁾。このことからこれらほとんどの ecdysone は 20, 22-位の立体配置が同じであると推定される。

ただし β -ecdysone の立体異性体といわれている shidasterone は表 3 に示したように nmr データ (特に 18-

H) および化学的挙動 (22-OH がアセチル化されない) などが他の ecdysone とかなり異なっている²⁹⁾。したがって 20, 22-位も含めて他の不整炭素での立体異性体ということも考えられるが, 現在のところ 22-epi- β -ecdysone ではないことが証明されているだけである。

3. A/B 環縮合 7-en-6-one ステロイド類の A/B 環縮合が *cis* であるか *trans* であるかは $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移での ord, cd における Cotton 効果の大きさ (a , $\Delta\epsilon$) によって決定できる。つまり, Cotton 効果の符号は *cis* でも *trans* でも同じで, $n \rightarrow \pi^*$ によるものが正で, $\pi \rightarrow \pi^*$ によるものが負であるが, その大きさが A/B *trans* のものは *cis* のものの値の倍以上の大きさとなるので明瞭に区別できる (表 4)。

表 4 ord amplitudes in dioxan

(6)

		$\pi \rightarrow \pi^*$ 240nm	$n \rightarrow \pi^*$ 330	340nm
general	5 β -H	-240	+60	...A/B <i>cis</i>
	5 α -H	-520	+140	...A/B <i>trans</i>
	5 β -OH	-268	+119	...A/B <i>cis</i>
PN-A	5 α -H	-269	+68	
PN-B	5 β -H	-180	+57	
(2 α , 3 α -OH)				
PN-C	5 β -OH	-248	+114	

ここで注意しなければならないのは, A/B 環が *cis* 縮合であっても 5 位に水酸基 (つまり 5 β -OH) を有する ecdysone (polypodine B³⁰⁾, sengosterone⁴⁰⁾, ponasterone C²⁷⁾) は $n \rightarrow \pi^*$ 遷移に起因する Cotton 効果の大きさが, 他の A/B *cis* 系より大きく, また $[\phi]=0$ の波長 ($\Delta\epsilon_{\max}$ を示すところ) は 10 nm 程短波長にシフトして, 330 nm にある。

A/B 環が *cis* 縮合であることは NOE (核オーバーハウザー効果, Nuclear Overhauser Effect)⁴³⁾ からいえる。すなわち ponasterone A の誘導体 (7) の nmr において δ 3.14 ppm にある 9 α -H を照射すると, 2 α -H (δ 5.05 ppm) の積分強度が 10% 程増加する⁴⁴⁾。このことは Stuart モデルを組むと, A/B 環 *cis* 縮合の場合は 9 α -H と 2 α -H とが van der Waals 半径内で接していることから納得できる。

図 2 PN-A 20,22-monoacetonide-2,3-diacetate

4. 水酸基同志のねじれ (chirality) ecdysone 類のように環状 α -glycol を持つものは, ord, cd を用いるいわゆる “Dibenzoate chirality rule”^{*)} の恰好なモデルとなり, しかもこの方法は 7-en-6-one といった発色団の存在も苦にならないなど, 従来のこの種のどの方法よりも優れている。この方法により, nmr などの物理定数だけでは解決できなかった 2,3-位の水酸基の立体, A環のコンフォーメーションなどを決定できた。たとえば ponasterone A 20,22-monoacetonide-2,3-dibenzoate (8) における長波長側 (235 nm) の負の Cotton 効果 (図 3) は, A環を椅子型のコンフォーメーションとした 2 β , 3 β -dibenzoate の chirality と一致している。図 3 の斜線の部分は ponasterone A 自身の 7-en-6-one の発色団による cd スペクトル図であるが, 図から明らかなように, 不飽和ケトン存在は benzoate の chirality 決定の障害になっていない。

*) “Dibenzoate chirality rule”^{45,46)}……はじめに α -glycol の dibenzoate で見いだされたのでこの名があるが, 他の発色団にも適用できる。一般に 2つの π -電子系発色団が存在し, それらが励起状態で相互作用をするとき, それに由来する Davydov 分裂を ord, cd スペクトルを用いて観測する。つまり ord, cd において互いに反対符号の 2つの大きな Cotton 効果を示すが, これの長波長側の Cotton 効果 (1st Cotton) と 2つの発色団間のねじれ (chirality) との関係は benzoate を例にとった場合, 下のようになるとめられる。

すなわち普通の benzoate は 225 nm 付近に Cotton 効果 ($d\epsilon$ 3.5) を示すが, 2つの benzoyloxy 基が空間的に近く位置して相互に影響を及ぼすと, Davydov 分裂が起こって 233 nm と 219 nm 付近に正負逆符号の 2個の Cotton 効果 ($d\epsilon$ 約 15) が観測されるようになり, その長波長側の第一 Cotton 効果の符号は, 図示したように定義されたねじれ (chirality) の符号と一致する。第二 Cotton 効果の方は, 時として弱かったり, あるいは観測されないこともある (これは恐らく 200 nm 以下にある強い Cotton 効果のためである) が, 第一 Cotton 効果の方は必ず 233 nm 前後に強く現われる。なお, この Davydov 分裂を起こしている benzoate の吸収は, 225 nm の長軸方向の遷移によるものである。これは, nmr スペクトルでは解決できない水酸基のねじれの問題や, 絶対構造の決定に有効なものである。

図 3 Dibenzoate chirality

またこの rule は, 隣接した benzoate だけではなく, 離れた benzoate 同志にも適用できる。たとえば, ajugasterone C の誘導体 (tribenzoate, 9) において 2,3,11-位の benzoyl oxy 基の空間配列は (10) のようであり,

2-位と 11-位の benzoyloxy 基についてもその相互作用が予想され, 事実その cd において, $d\epsilon_{237-30}$ と大きな負の第一 Cotton 効果となっている (なお第二 Cotton 効果は $d\epsilon_{221} + 34$)⁴⁴⁾。このモデルとして 2,3,11-位の空間配列のよく似た metagenin tribenzoate (11) の cd

をみると、やはり $d\epsilon_{237}-24$, $d\epsilon_{220}+20$ (EtOH 中) となり、予想通り大きな負の第一 Cotton 効果を示している⁴⁴⁾。

5. マススペクトル 動物界の ecdysone の収量ははじめに述べたように非常に少なく、微量で構造決定を行わなければならない。また最近では、植物からの抽出においてもごく微量の ecdysone しか得られないこと

表 5 主なフラグメンテーション (高分解能マススペクトルによる)

- 1) $M^+-xH_2O-yCH_3$ (非常に弱い)
- 2) a, b, c, d-fission; a-nucleus (a-n)
a-side chain (a-s), etc.
- 3) A/B/C 環に由来するもの (あまり強くない)

がある。この他にも、生体内における ecdysone の生成や代謝の研究においては、さらに少なくなる。このよ

うな場合に、マススペクトルの構造決定における役割は一段と重大になってくるので、高分解能マススペクトルのデータを用いこれら ecdysone 類のフラグメンテーションの解釈および一般化を行なった⁴⁷⁾。また各 ecdysone 類は構造的に非常に似通っているので、しばしば acetate にしてから分離することがあるので acetate のマスの解析も行なった⁴⁸⁾。

遊離の ecdysone 類の主要フラグメンテーションを表 5 にまとめた。このうち特に 2) の a-n, b-n 系列のフラグメントはステロイド核上の置換基に対する知見を与え、また a-s, b-s 系列のフラグメントは nmr のデータとあわせて側鎖に対する知見を与える。24-位にさらにアルキル基がつくと、d-s というフラグメントが強く現われてくる。

ステロイド核の構造変化の例として, polypodine B (13) のマスのデータ (図 4) を、また側鎖の構造変化の例として makisterones A~D のマスのデータ (図 5) を示した。図 4 においては、各フラグメントの通常の ecdysone からのずれに注目されたい。14-OH の脱水後の構造は図のように推定されるが、未だ証明はされていない。

次に実際の構造決定にこれらのデータが適用された例として, ajugasterone C (19) をあげる (図 6)²⁵⁾。この

図 4 polypodine B (base peak, m/e 99)

図 5 側鎖のフラグメントとさらに脱水したフラグメント

() でかこんだものはそれ程強度がつかないもの

図 6

場合には ponasterone A (18) と ajugasterone C (19) との b-n フラグメントの比較がなされた。

アセチル誘導体のマスでは、遊離のものにおける表 5 のフラグメントに対応したピークが見られ、本質的には余り変らない⁽⁴⁸⁾。

量的に誘導体をつくるのが可能な場合には

容易にできる acetonide をつくとよい。これら acetonide 類ではメタステーブルピークが明瞭に観測でき、しかも重水素化 acetonide をつくってその開裂の真偽を検討することができるから、構造決定に好都合である⁽⁴⁸⁾。

6. ステロイド核の構造確認⁽⁴⁹⁾ ponasterone A (18) を metagenin (20) の部分アセチル化の際に使われたのと同じ条件 (低温, CHCl_3 稀釈法)⁽⁵⁰⁾ で部分アセチル化すると, equatorial である 2 位の水酸基のみがアセチル化された monoacetate (21) が 55% の収率で得られ, 他に 22-monoacetate, 2,3-diacetate, 2,22-diacetate など少量えられる (各 10% 以下)⁽⁵¹⁾。この主生成物 (21) を過ヨウ素酸酸化し, さらに脱アセチルを行なうと Syntex グループにより, α -ecdysone (1) 合成の際に副生成物として得られた (23) と完全に一致した⁽⁵²⁾。なお Siddall らは, crustecdysone ($\equiv \beta$ -ecdysone, 24) を pH 7 で, pentanol/aq. NaIO_4 (1/1) の条件で酸化を行なうと一段階で (23) が得られると報告している⁽⁵³⁾。これらの実験によりステロイド核の構造が化学的に確認されたことになる。

7. 側鎖の立体化学 ecdysone 類のうちで、側鎖の立体構造が確定しているものは、X線解析のなされた α -ecdysone (1) のみである。 β -ecdysone の 20, 22 位の推定立体構造が出されてはいるが⁵⁴⁾、これは α -ecdysone が同じカイコの中に β -ecdysone と共存しており、その生合成の前駆体であるという仮定に基いている。つまり 22 位は α, β -ecdysone とともに同じ立体であり、かつ 20 位が水酸化されて α -から β -ecdysone が生成する際には、cholesterol が 20-hydroxycholesterol になるとき⁵⁵⁾と同様に 20 位の水酸化が、立体保持のままでおこるだろうという仮定に基いている。しかし、20 位については α -から β -ecdysone への生合成の際に何か中間物質を通る可能性も考えられるので疑わしい。また 20 位の方については、20-hydroxycholesterol の 20 位の立体構造決定の方法⁵⁶⁾自体に問題がある。

この β -ecdysone が α -STEREOCHEMISTRY at C₂₂ (R)

ecdysone から生合成されるということは、King ら⁵⁷⁾および Moriyama ら⁵⁸⁾によって証明され、さらに Moriyama らは、このステップが中間体なしの一段階の生合成であるとし、22 位の立体は保持されるとしている。しかし、これはあくまで生合成的推定であるので著者らは別個に 22 位の立体構造決定を行った。

一方、先程 **b** で述べたように、20 位に水酸基のある ecdysone 類は shidasterone を別として、すべて同じ 20, 22 位の立体を有していると思われる。たとえば、 β -ecdysone 合成の際の中間体 (25) を EtOH 中 5% Pd-C あるいは Pt で接触還元すると、 β -ecdysone (24) と同時に加水素分解生成物である ponasterone A (18) も生成されるが⁵⁹⁾、この実験結果は、 β -ecdysone と ponast-

erone A の 20, 22 位の立体構造が同一であることを立証している。したがってこれらのうちのどれか一つの立体配置を化学的に決定すればよいこととなる。

そこで、22 位の立体構造を決定するために量的に豊富な ponasterone A (18) を用いた。ponasterone A triacetate (26) を強くアセチル化すると、17, 20 位に二重結合のはいった (27) がえられる (ただし、この二重結合の立体は未定)。(27) を低温でオゾン酸化すると、ステロイド核部分である rubrosterone diacetate (28) と、側鎖部分の methyl ketone 体 (29) がえられる。(29) は、 α 位に不整炭素有し、光学活性であるので、まず

モデル物質として

(29) より methylene

の一個少ない (30)

を L-(−)-leucine

(31) から次のよう

な過程で合成した。

(29) と (30) の ord

曲線は対称的であり、

このことから22

位は従来の推定通り

R配置であることを

化学的に証明しえ

た⁶⁰⁾。なおモデル (30) の合成の際に (31) から (32) へ

のジアゾ化で立体配置が保持されることは、すでに Ing-

old⁶¹⁾ によって一般的に証明されている。すなわち、 α -

amino acid のジアゾ化では、carboxyl 基の隣接基効果

のために α -炭素の立体配置は保持される (33 をみ

よ)。

ecdysone 類の 20 位の配置は、一応 Cram 則をもととして決められているが、結果の信頼性については不安が残る。他の化学的手段による 20 位の立体構造決定が必要である。われわれも実施中であるが、まだ成功していない。

側鎖の立体配置に関する他の研究としては、inokosterone が天然物として、25 位での epimer 混合物であるとの報告がある⁶²⁾。

また森ら⁶²⁾は α -ecdysone を天然物である 22-hydroxycholesterol⁴⁰⁾ と関連づけ、後者の 22 位の立体配置を訂正している。すなわち、 α -ecdysone と関連づけられた dioxolactone (34) を出発物として、以下の過程で

(39) を導き、それが天然の 22-hydroxycholesterol (40) からえられたものと完全に一致することを示した。

したがって、22 位の立体構造は (40) のように 22R となり、Prelog の不整合法に基づいた従来の結論^{63, 64)}と逆になる。

III. Ecdysone 類の合成

α -ecdysone (1) の構造決定の翌年 (1966 年)、Syntex グループおよび Schering/Hoffmann-La Roche グループにより早速その合成法が発表された。また 1968 年には帝国臓器研のグループによる合成法が発表された。この他の合成された ecdysone としては、 β -ecdysone^{65, 66, 67)}、

ponasterone A⁵⁹⁾、rubrosterone^{68, 69)} などがある。

ここでは、主として三グループによる α -ecdysone の合成法の概略を紹介し、その特長などを考えてみたい。

1. Syntex グループ^{52, 70)} このグループの合成の特長は 2 β , 3 β -水酸基の導入に、2-ene ステロイドの湿った酢酸中での AgOAc, I₂ の反応を使ったことである。もう一つは、A/B 環の *cis*, *trans* の平衡の問題である。もちろんこれは他のグループの合成でも問題となるが、いまの場合には、acetone (48) を、acetone 中酸触媒で処理することにより、A/B 環 *cis* 縮合体を主生成物としてえている。なお (47) を加水分解してえられる triol (51) を塩基によって異性化させると、5 β 体

(52) と 5α 体 (51) の 3:2 混合物が得られ, *cis* 体の割合が比較的少なかったので, 酸触媒による acetone での異性化を行なったと思われる。

一方, 帝国臓器グループ⁷¹⁾のこの系での詳しい平衡実験によれば, $2\beta, 3\beta$ -dihydroxy-7-en-6-one 系の塩基による $5\beta, 5\alpha$ 体の生成比は, 4:1 である。同様の結果が ponasterone A (18) の塩基による平衡実験でもえられている⁷²⁾ (5β 体と 5α 体の生成比 4:1)。

Syntex グループによる β -ecdysone の合成法⁶⁵⁾は,

α -ecdysone の合成法とほとんど同じではあるが, (48) を用いて (55) に導き, これに Grignard 反応を行なっている。しかしこれらの反応は立体特異性がないのが欠点である。

b. Schering/Hoffmann-La Roche グループ^{73,74)}

2 β , 3 β -水酸基の導入に工夫が見られる他は、余り目立った反応は使われていない。その後同グループは ergosteryl acetate をクロム酸で酸化し、続いて Zn/AcOH の還元を行ない (64) をえ、これから (63) に導き、これまでの 20 余段階の合成法を 14 段階に短縮した⁷⁵⁾。

としては, stigmasterol から簡単にえられる (65) を用いている。この合成の特長としては、反応の立体特異性を充分に考えていることである。また、2 β , 3 β -水酸基の導入の際の、2,3-diketone (68) の合成法、(68) の NaBH₄ 還元などメカニズム的にも興味を持たれる。さらに、14 α -水酸基の導入に際しては、enol acetate (71) にし、これに過酸を作用させているなど工夫されている。

(66) から (67) への変化は、(67) の 3-monoketal を経由して進行するが、この monoketal の精製段階で、

Schering/Hoffmann-La Roche グループ

3. 帝国臓器グループ^{76,77,78)}

このグループは前二者の合成法の欠点を補い、収量および立体化学の面で優れた点が多く、随所に工夫のあとがみられる。合成原料

すでに再結母液から 22-*epi* 体 (74) が分離され、以後両者は別々に合成に供される。ただし、どちらが望みの 22R 体であるかは合成の完了するまで不明。(72) から (73) における 5 位での異性化では、先程述べたように、5 α 体も 5 β 体の 25% ほど合成される。なお、最近同じグループにより、側鎖の改良合成法が出された⁷⁹⁾。

この他の ecdysone 類の合成は、本質的には α -ecdysone 合成法とほとんど差がないので省略する。

IV. Ecdysone 類の反応

1. 水酸基の保護 ecdysone 類は多くの環境の異なる水酸基を有しており、その選択的保護や反応が巧みに行なわれている。その例として、22-deoxy-20-hydroxyecdysone (78) の合成をあげる⁸⁰⁾。

この場合 Grignard 反応によって (78) をつくるのであるが、14 α -水酸基を保護しないと非常な低収量 (0-

1%) である。一方、(76) のように trimethylsilyl ether にすると、(75) $\rightarrow$ (76) $\rightarrow$ (77) $\rightarrow$ (78) の反応は、25% の収率で進行する。この場合、2,3 位の環状 acetonide の方が先にはずれ、その後で 14 α -trimethylsilyl ether がはずれる点は興味深い。

2. 光化学反応 ecdysone 類は 14 α -hydroxy-7-en-6-one システムを有しており、その光化学反応における挙動に興味を持たれた。ponasterone A (18) を高圧

水銀灯にて MeOH 中光照射すると, 14α -OH のとれた (79) と, β , γ -位に二重結合が動いた (80) とが合わせて 50% の収量でえられた。この際 (79) は, 光反応生成物かあるいは単離中に, (80) から変化してできたものかは不明。この (80) は, Rose Bengal を増感剤として光酸化を行なうと ponasterone A にもどる⁸¹⁾。

同じシステムをもつ (82) を光照射すると (83)~(86) の生成物がえられる。この場合, β , γ -位に共役結合がずれた (83) が主生成物であるが, 共役を保った (84) も少量えられている。なお, 8,9 の β , γ -位に二重結合が動いた (85), および 13,14-*seco* 体 (86) が微量ながらえられており, 反応として興味をもたれる⁸²⁾。

V. 幼若ホルモン物質

幼若ホルモン作用を有する物質として最初に報告された化合物は farnesol であるが, この類縁化合物にもホルモン作用を有するものがある⁸³⁾。しかしこれらは真正の幼若ホルモンとは考えられず, さらに検討が続けられた結果, ある種の昆虫 (ホシカメムシ) に対し幼若ホルモン作用を示す物質がアメリカの新聞紙に含まれていることがわかり, この化合物 ("paper factor") の構造研究がなされた⁸⁴⁾。これは結局パルプの原料である balsam fir (*Abies balsamea*) に含まれるものであり juvabione と名付けられた。ところがこのものはすでに構造決定されていた todomatucic acid の methyl ester (87) であることがわかった⁸⁵⁾。その後, dehydro 体 (88) がチェコの balsam fir から単離され,

このものもやはり強い幼若ホルモン作用を示すことが報告されている⁸⁶⁾。また, セクロピアカイコの幼若ホルモン (後述) も, このホシカメムシ類に対し活性を示さない⁸⁴⁾ことから, 幼若ホルモンが ecdysone 類と異なりかなり種特異性を帯びることが予想される。

1967 年, Röller らによりセクロピアカイコの雄腹部からエーテル抽出された幼若ホルモンの構造が (89) のように決定された^{6, 87)}。この構造決定については後で述べるが超微量 (300 μ g) での巧みな構造決定といえよう。

その後, Schneidemann らにより, 同じ昆虫からマイナーな幼若ホルモン (90) が単離された⁸⁸⁾。これらは farnesol との関係もあって昆虫体内での生合成 (特にアルキル化) に興味をもたれる。

VI. 幼若ホルモンの構造

1. Juvabione (87) と dehydrojuvabione (88)

juvabione (87) は todomatucic acid (91) の methyl ester と同定されたが, はじめに中崎らによってなされた立体構造決定法を紹介する。

Todomatuaic acid (91)⁸⁹⁾。4位の立体配置は、(91) から導かれた (92) の分子旋光度 $[\alpha]_D$ と、(-)-phell-andric acid (93) の分子旋光度との比較から、Mills の経験則⁹⁰⁾によりR配置と決定された。また7位の立体配置は、(91) から導いた (96) と hexahydrozingiberene (94) との分子旋光度の比較から、R配置であるとされ

た。この際、hydroxymethyl 基と methyl 基の polarizability がほとんど同じであるということが使われている。

また、この 4R, 7R 構造は Pawson らによって、化学的に R-(+)-limonene (96) と関連づけて証明された⁹¹⁾。すなわち R-(+)-limonene にハイドロボレーションを行なったところ、生成した alcohol の7位で epimer の混合物の中から、既知の (97) が精製された。さらにこれを todomatuaic acid へ誘導している。ただ、(99)

を増感剤を用いて光酸化を行なったのであるが、2級および3級の混合物の中から相当する2級アルコール混合物 (100) を選び、これを酸化するなど反応として余りすっきりとはしない。

dehydrojurabione (88) の構造は次に示すようなマスの解析によってよく説明され、さらに立体構造は、(88) を接触還元してえられた生成物 (1位での epimer の混合物) を (87) から接触還元してえられたものと比較して決定された⁸⁶⁾。(追記参照のこと)

2. セクロピアカイコの幼若ホルモン

すでに VI で述べたように、超微量の 300 μg で構造決定がなされた。このホルモン (89) の nmr データ (200 μg で測定) は各プロトンの性質を明らかにした。接触還元 (20 μg) の生成物 (102) のマスペクトルは非常に明瞭であり、m/e 253(M-31), 101, 74 のピークは、3位に alkyl 置換基のある aliphatic COOCH₃ の存在を示した。また (89) を Remiux 酸化 (OsO₄/HIO₄) (15 μg) すると levulinic aldehyde (103) が生成され、これはガスクロで同定された。2-ene の trans 構造は、2.12 ppm の methyl 基のケ

ミカルシフトとカップリングコンスタント (0.8 cps) から、また、6-ene の trans 構造は、6 位の水素の半値幅と、同様のシステムをもつテルペンとの値の比較から決定

された⁶⁾。epoxy 環の立体は不明であったが、次に述べる合成によって決定された。

VII. 幼若ホルモンの合成

1. Juvabione (87) 立体非選択的 合成は森ら⁹²⁾ (1967) および Ayyar ら (1968)⁹³⁾ によってなされているが、ここでは Birch らによってなされた立体選択的 合成法をあげる⁹⁴⁾。

Diels-Alder 反応によってできる (105) ($a:b=1:1$) を spinning-band カラムで分けてえられる (105b) を出発物とすると、これの酸処理によってえられる (106) の 2 ヶ所の不整炭素は望む立体配置を有している。(107) は立体配置の違う二つの水酸基の混合物である。この混合物の活性二酸化マンガン酸化 (シリカゲルクロマト処理後) でえられる (109) は a, b で示したような epimer の混合物である (生成比 5:1)。(109a), (109b) はいずれも (87) に導きうるが、実際の実験ではクロマト分離を行なって先きの実験を行なっている。(111) の脱水生成物 (112) の生成比は $a:b$ が 2:1 である。これもクロマト分離後 (87) へと導き、立体選択的 合成が達せら

れたが、はじめの Diels-Alder 生成物 (105b) を用いた点などよく考えられている。

Dehydrojuvabione (88) の合成も報告されている⁹⁵⁻⁹⁶⁾。

2. セクロピアカイコの 幼若ホルモン (89) このホルモンは、二重結合の立体や, epoxide の立体など多くの合成上の難関があり、それだけに各グループにおのおの工夫がみられる。

1) Röller ら (1967)⁹⁷⁾ 構造決定をしたグループによる合成。反応としては、さほどとりたてていうものもなく、しかも立体特異性のない方法である。(114) では, *trans* 体が 37%, (116) では *cis* 体が 30%, (117) では *cis* 体が 18% の収量で同時に生成する。最後のエポキシ化の反応も、過酸を用いるこの方法では 6-ene がエポキシ化されたのものでき混合物を与える。このエポキシ化は、他のグループが行っているように、van Tamelen らにより開発された方法⁹⁷⁾ (methyl farnesate に適用) が優れている。つまり水-dioxan または、水-dimethoxyethane のような水を入れた溶媒系で polyene を疎水性のコンフォーメーション (コイル状) におさえて、外側に

くる 10-ene を選択的に bromohydrin にして、さらにアルカリで epoxide にする方法である。

Röller らは、(118) を出発として以下に示すスキームで 10 位の *trans*-epoxide を収量よく合成し、その生理活性度をみている⁹⁸⁾。

2) Corey ら (1968)⁹⁹⁾ この合成法は、新しい試薬を用いた反応の組み合わせであり立体特異的な反応が中心となっているすぐれた合成法である。(128) から (129)

をつくることにより末端の二重結合（最終的には epoxide) の *cis* 体をすでにつくっていることになる。

(131)→(132) の反応は、以前に Corey らが farnesol 合成の際に開発した方法であるが、メカニズム的に興味がもたれる。(139) をこの方法で反応を行なうと (140) がえられるが、LiAlH₄/AlCl₃ の条件だと、(141) がえられる (いずれの反応も特異的)¹⁰⁰⁾。(136)→(137)は、(131)→(132)→(133) と同じ反応である。

また allylic alcohol (137) の α, β -不飽和-COOMe への酸化 (138) は、普通の方法 (aldehyde を Ag_2O で酸化する) では、炭素、炭素二重結合での *cis, trans*-異性化が起こるので、新しい方法で行なった。

すなわち、活性二酸化マンガンを用い、溶媒を初めは *n*-hexane, 次に $\text{NaCN}/\text{AcOH}/\text{MeOH}$ へと変えることによって次のスキームで望む (138) をえている。

3) Siddall^[101] らセクロピア幼若ホルモン (89) 合成の際の重要な合成中間体である (150) の合成。(150) は、

Röller らにより (89) に導かれている⁷⁾。この合成も、二重結合の特異的合成法に工夫がみられる。

(145) に過酸を作用させる場合、methylene chloride 中では 1 β の水酸基の存在のために、 β -epoxide (146) がえられるが、ether 中では、 α -epoxide (151) ができる。

次に、(147) $\rightarrow$ (148) の反応であるが、これは (152) に示すような立体式によって、その立体特異的二重結合生成が説明される。なお、3a α -OH 体 (153) に同じ反応を行なうと、4員環 ether (154) と *cis*-olefin (148) とがおのおの 85, 15% の収量でえられる。

4) Johnson ら (1968)^[102] この合成は、2段階を除きすべて 90% 以上という高収率である。最も重要なステップは、(158) $\rightarrow$ (159) のステップであり、これは Julia 法^[103]の変形である。この反応では、*trans*-olefin がほとんどではあるが、*cis*-olefin もごく少量 (5% 以下) できる。なお最近この方法を用いて、Johnson らは

アリの大顎腺 (mandibular gland) から分泌される dendrolasin (167) を合成している¹⁰⁴⁾。

また最近森らにより (89) および (90) の合成が報告されている¹⁰⁵⁾。

VIII. Ecdysone 類の合成

昆虫, 甲殻類は他の動植物と異なり, acetate や mevalonate のような基本物質からのステロイド類の生成に必要な完全な酵素系を有していない。したがって, ecdysone の生成には, 食料中のステロイドが使われている¹⁰⁶⁾。

zoecdysone の生成に関する研究としては, 古く Karlson らによる cholesterol (ランダムにトリチウム化したもの) $\rightarrow$ ecdysone (*Calliphora* 中) の生成がある (この実験では, 生成した ecdysone が α -か β -かあるいは両者のまざりかは, はっきりいえない)¹⁰⁷⁾。最近, Moriyama らにより, カイコ体内での cholesterol (4- C^{14}) $\rightarrow \alpha$ -ecdysone $\rightarrow \beta$ -ecdysone とした生成経路が証明された¹⁰⁸⁾。さらに, α -ecdysone (23, 24-tetra H³) を飼料にまぜて食べさせると, 15 分位で半分以上が β -ecdysone に変化することがわかった。King

らは, 昆虫 (*Calliphora*) や甲殻類 (エビ, カニ) を用いてこの変換を証明している⁵⁷⁾。

この α -から β -ecdysone への変化は, 中間体なしの一段階での変化と推定され, さらに β -ecdysone は A, B, C という三種の物質へ変化している (Moriyama ら¹⁰⁸⁾)。

このような代謝過程の物質論的追跡は, やっとスタートしたばかりであるが, 今後大いに進展することが期待される。

一方, phytoecdysone の合成にも注意が向けられ, これらもやはり, cholesterol から生成されることが一部実験的に示されている (*Podocarpus elatus*, β -ecdysone¹⁰⁹⁾; イヌマキ (*P. macrophyllus*), ponasterone A¹¹⁰⁾)。cholesterol からの生成中間体に関する報告は未だないが, B 環の enone の生成に関係すると考えられる生成経路としてネズミ肝臓中での下のような変化が報告されている¹¹¹⁾。

また, ある種のサボテンからは, viperidone (170) や viperidinone (171) といった 7-en-6-one ステロイドが単離されており^{112, 113)}, これらと phytoecdysone の生成的關係など興味深い。

さて, 昆虫, 甲殻類は, 先程述べたようにステロイドを生成できず, 食料としてとる動植物からこれを取り入れている。この際, 植物中に多く存在する C_{28} , C_{29} のステロイドを脱アルキル化して C_{27} のステロイドに変えている。この脱アルキル化の機構については多くの研究があるが, 未だ明らかではない。Ritter らは, それらをまとめて, 仮説的生成スキーム (脱アルキル化) を考

Sterol Metabolism in Insects

えている^{11a)}。この脱アルキル化の問題に関連して、唯一の C_{28} -zooecdysone である callinecdysone B (カニ) の生合成の問題は興味深い。

これら脱アルキル化の問題も合わせて、ecdysone の生合成に関し、今後の研究が待たれる。

おわりに

脱皮ホルモンの構造がようやく決定して、他のステロイドからの部分合成が達成され、また植物からの大量入手が可能となった。一方、幼若ホルモンの方も構造決定が完結し、種々の改良合成法が現在も各所で鋭意に行なわれている。以上の化学的成果は、いずれもここ数年來のものにすぎないが、すでに今まで想像もできなかった量のホルモンが入手可能となり、また幾多の化学修飾も行なわれている。

昆虫・甲殻類の生命の営みに多大の影響を与えるこれら諸化合物の学問的な、あるいは応用面での研究は、むしろこれからの重要な課題である。すでに脱皮、変態以外の学問的に興味ある異常な現象、人類の福祉に役立ちそうな現象も多数見出されており、大きな関心がもたれる。DDT の功罪が最近問題にされ、スウェーデンやアメリカの 2, 3 の州では全面的にその使用が禁止されている折柄、第三期殺虫剤（第一期はヒソ剤、第二期は DDT^{11b)}）として、種特異的に標的昆虫のみに作用する可能性のあるこれらホルモン類、あるいはフェロモン類の応用研究に期待したい。（昭和 44 年 7 月 7 日受理）

文 献

- 1a) P. Karlson, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **2** 175 (1963)
- b) Idem, *Naturwiss.* **53** 445 (1966)
- 2) A. Butenandt, P. Karlson, *Z. Naturforsch.* **9b** 389 (1954)
- 3) R. Huber, W. Hoppe, *Chem. Ber.* **98** 2403 (1965)
- 4a) K. Nakanishi, M. Koreeda, *Kagaku no Ryōiki* **21** 21 (1968)
- b) T. Takemoto, H. Hikino, *ibid.* **21** 27 (1968)
- 5) P. Karlson, *Vitamins and Hormones* **14** 227 (1956)
- 6) H. Röller, K.H. Dahm, C.C. Sweely, B.M. Trost, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **6** 179 (1967)
- 7) K.H. Dahm, B.M. Trost, H. Röller, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 5292 (1967)
- 8) A. Faux, D.H.S. Horn, E.J. Middleton, H.M. Fales, M.E. Lowe, *Chem. Comm.* **1969** 175
- 9a) P. Hocks, R. Wiechert, *Tetra. Letters.* **1966** 2989
- b) H. Hoffmeister, H.F. Grutzmacher, *ibid.* **1966** 4017
- 10) F. Hampshire, D.H.S. Horn, *Chem. Comm.* **1966** 37
- 11) J.N. Kaplanis, M.J. Thompson, R.T. Yamamoto, W.E. Robbins, S.J. Loulodes, *Steroids* **8** 605 (1966)
- 12) M.J. Thompson, J.N. Kaplanis, W.E. Robbins, R.T. Yamamoto, *Chem. Comm.* **1967** 650
- 13) M.N. Galbraith, D.H.S. Horn, E.J. Middleton, R.J. Hackney, *ibid.* **1968** 83
- 14) K. Nakanishi, M. Koreeda, S. Sasaki, M.L. Chang, H.Y. Hsu, *ibid.* **1966** 915
- 15) T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, *Yakugaku Zasshi* **87** 325 (1967)
- 16) S. Imai, S. Fujioka, K. Nakanishi, M. Koreeda, T. Kurokawa, *Steroids* **10** 557 (1967)
- 17) M. Hori, *ibid.* **14** 33 (1969)
- 18) Y. Sato, M. Sakai, S. Imai, S. Fujioka, *Appl. Ent. Zool.* **3** 49 (1968)
- 19a) T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, S. Arihara, K. Bue, *Yakugaku Zasshi* **87** 1414 (1967)
- b) S. Imai, T. Toyosato, M. Sakai, Y. Sato, S. Fujioka, E. Murata, M. Goto, *Chem. Pharm. Bull.* **17** 335, 340 (1969)
- 20) S. Imai, M. Hori, S. Fujioka, E. Murata, M. Goto, K. Nakanishi, *Tetra. Letters* **1968** 3883
- 21) S. Imai, S. Fujioka, E. Murata, Y. Sasakawa, K. Nakanishi, *ibid.* **1968** 3887
- 22) K. Nakanishi, M. Koreeda, M.L. Chang, H.Y. Hsu, *ibid.* **1968** 1105
- 23) J.N. Kaplanis, M.J. Thompson, W.E. Robbins, B.M. Bryce, *Science* **157** 1436 (1967)
- 24) T. Takemoto, S. Arihara, H. Hikino, *Tetra. Letters* **1968** 4199
- 25) S. Imai, E. Murata, S. Fujioka, M. Koreeda, K. Nakanishi, *Chem. Comm.* **1969** 546
- 26) T. Takemoto, S. Arihara, Y. Hikino, H. Hikino, *Tetra. Letters* **1968** 375
- 27) M. Koreeda, K. Nakanishi, unpublished, cf. ref. 22)
- 28) M.N. Galbraith, D.H.S. Horn, P. Hocks, G. Schulz, H. Hoffmeister, *Naturwiss.* **54** 471 (1967)
- 29) T. Takemoto, Y. Hikino, T. Okuyama, S.

- Arihara, H. Hikino, *Tetra. Letters* **1969** 329
- 30) J. Jizba, V. Herout, F. Šorm, *ibid.* **1967** 5139
- 31) H. Rimpler, *ibid.* **1969** 329
- 32) T. Takemoto, Y. Hikino, S. Arihara, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto, *ibid.* **1968** 2475
- 33) T. Takemoto, Y. Hikino, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto, *ibid.* **1968** 3053
- 34) M.N. Galbraith, D.H.S. Horn, Q.N. Porter, R.J. Hackney, *Chem. Comm.* **1968** 971
- 35) T. Takemoto, Y. Hikino, T. Arai, H. Hikino, *Tetra. Letters* **1968** 4061
- 36) T. Takemoto, K. Nomoto, H. Hikino, *ibid.* **1968** 4953
- 37) S. Imai, S. Fujioka, E. Murata, K. Otsuka, K. Nakanishi, *Chem. Comm.* **1969** 82
- 38) T. Takemoto, N. Nomoto, Y. Hikino, H. Hikino, *Tetra. Letters* **1968** 4929
- 39) T. Takemoto, Y. Hikino, K. Nomoto, H. Hikino, *ibid.* **1967** 3191
- 40) H. Hikino, K. Nomoto, T. Takemoto, *ibid.* **1969** 1417
- 41) e.g. a) B. Hampel, J.M. Kramer, *Tetrahedron* **22** 1601 (1966)
- b) T. Okuda, T. Yoshida, *Tetra. Letters* **1965** 2137
- 42) I.T. Harrison, J.B. Siddall, J.H. Fried, *ibid.* **1966** 3457
- 43a) F.A.L. Anet, A.J.R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 5250 (1965)
- b) M.C. Woods, I. Miura, Y. Nakadaira, A. Terahara, M. Maruyama, K. Nakanishi, *Tetra. Letters* **1967** 321
- 44) M. Koreeda, N. Harada, K. Nakanishi, *Chem. Comm.* **1969** 548
- 45) N. Harada, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **91** 3989 (1969)
- 46a) N. Harada, Mo. Ohashi, K. Nakanishi, *ibid.* **90** 7349 (1968)
- b) N. Harada, K. Nakanishi, *ibid.* **90** 7351 (1968)
- 47) M. Koreeda, K. Nakanishi, K. Morita, S. Imai, T. Tsuchiya, N. Wasada, *4th Mass Spectrometry Symposium* (Japan), Nagoya, Nov., 1968, Abstracts p. 5
- 48) M. Koreeda, K. Nakanishi, S. Imai, T. Tsuchiya, N. Wasada, *Shitsuryō Bunseki* **17** 669 (1969)
- 49) H. Moriyama, K. Nakanishi, *Tetra. Letters* **1968** 1111
- 50) K. Takeda, K. Hamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **8** 1004 (1960)
- 51) M. Koreeda, K. Nakanishi, unpublished.
- 52) J.B. Siddall, J.P. Marshall, A. Bowers, A.D. Cross, J.A. Edwards, J.H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 379 (1966)
- 53) J.B. Siddall, D.H.S. Horn, E.J. Middleton, *Chem. Comm.* **1967** 899
- 54) D.H.S. Horn, E.J. Middleton, J.A. Wunderlich, F. Hampshire, *ibid.* **1966** 339
- 55) K. Shimizu, M. Gut, R.I. Dorfman, *J. Biol. Chem.* **237** 699 (1962)
- 56) L.F. Fieser, M. Fieser, *Steroids* Reinhold, New York, N.Y. (1959) p. 344
- 57) D.S. King, J.B. Siddall, *Nature* **221** 955 (1969)
- 58) H. Moriyama, K. Nakanishi, T. Okauchi, in preparation
- 59) G. Hüppi, J.B. Siddall, *Tetra. Letters* **1968** 1113
- 60) M. Koreeda, H. Hagiwara, K. Nakanishi, *22nd annual meeting of the Chemical Society of Japan* Tokyo, April, 1969 Abstracts, **III** 1869
- 61) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry" Cornell Univ. Press (1953) p. 368
- 62) H. Mori, K. Shibata, K. Tsuneda, M. Sawai, K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **16** 1407 (1968)
- 63) W. Klyne, W.M. Stokes, *J. Chem. Soc.* **1954** 1979
- 64a) K. Tsuda, R. Hayatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **6** 580 (1958)
- b) Idem, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 5987 (1959)
- 65) G. Hüppi, J.B. Siddall, *ibid.* **89** 6790 (1967)
- 66) H. Mori, K. Shibata, *22nd annual meeting of the Chemical Society of Japan* Tokyo, April, 1969 Abstracts, **III** p. 1871, 1872
- 67) U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, *Tetra. Letters* **1968** 4277
- 68) K. Shibata, H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.* **16** 1404 (1968)
- 69) P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, *Tetra. Letters* **1968** 4281
- 70) J.B. Siddall, A.D. Cross, J.H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 862 (1966)
- 71) Dr. H. Mori, private communication, see also 76 a)
- 72) M. Koreeda, K. Nakanishi, unpublished
- 73) U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *Tetra. Letters* **1966** 1387
- 74a) R. Wiechert, U. Kerb, P. Hocks, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *Helv. Chim. Acta* **49** 1581 (1966)
- b) A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, *ibid.* **49** 1591 (1966)
- c) U. Kerb, G. Schulz, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *ibid.* **49** 1601 (1966)
- 75) A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, R. Wiechert, *Experientia* **22** 573 (1966)
- 76a) H. Mori, K. Shibata, K. Tsuneda, M. Sawai, *Chem. Pharm. Bull.* **15** 460 (1967)

- b) H. Mori, K. Tsuneda, K. Shibata, M. Sawai, *ibid.* **15** 466 (1967)
- 77) H. Mori, K. Shibata, K. Tsuneda, M. Sawai, *ibid.* **16** 563 (1968)
- 78) Idem, *ibid.* **16** 2416 (1968)
- 79) Idem, *ibid.* **17** 690 (1969)
- 80) M.N. Galbraith, D.H.S. Horn, E.J. Middleton, R.J. Hackney, *Chem. Comm.* **1968** 466
- 81) N. Furutachi, Y. Nakadaira, K. Nakanishi, *ibid.* **1968** 1625
- 82) Idem, 21st annual meeting of the Chemical Society of Japan Osaka, April, 1968 Abstracts, **3** p. 2174
- 83) e.g. L.I. Gilbert, *Comprehensive Biochemistry*, M. Florkin, E.H. Stotz, Ed., Elsevier, New York (1967) **28** 199
- 84) K. Sláma, C.M. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* **54** 411 (1965)
- 85) W.S. Bowers, H.M. Fales, M.J. Thompson, E. C. Uekel, *Nature* **154** 1020 (1966)
- 86) V. Černý, L. Dolejš, L.Lábler, F. Šorm, K. Sláma, *Tetra. Letters* **1967** 1053
- 87a) H. Röller, J.S. Bjerke, *Life Sci.* **4** 1617 (1965)
- b) H. Röller, J.S. Bjerke, W.H. Mc Shan, *J. Insect Physiol.* **11** 1185 (1965)
- 88a) A.S. Meyer, H.A. Schneiderman, E. Hanzmann, *Fed. Proc.* **27** 393 (1968)
- b) A.S. Meyer, H.A. Schneiderman, E. Hanzmann, J.H. Ko, *Proc. Natl. Acad. U.S.* **60** 853 (1968)
- 89) M. Nakazaki, S. Isoe, *Bull. Chem. Soc. Japan* **36** 1198 (1963)
- 90) J.A. Mills, *J. Chem. Soc.* **1952** 4976
- 91) B.A. Pawson, H.-C. Cheung, S. Gurbraxani, G. Saucy, *Chem. Comm.* **1968** 1057
- 92a) K. Mori, M. Matsui, *Tetra. Letters* **1967** 2515
- b) Idem, *Tetrahedron* **24** 3124 (1968)
- 93) K.S. Ayyar, G.S.K. Rao, *Canad. J. Chem.* **46** 1467 (1968)
- 94) A.J. Birch, P.L. Macdonald, V.H. Powell, *Tetra. Letters* **1969** 351
- 95) K.S. Ayyar, G.S.K. Rao, *ibid.* **1967** 4677
- 96) K. Mori, M. Matsui, *ibid.* **1967** 4853
- 97a) E.E. van Tamelen, M.A. Schwartz, E. Hessler, A. Stone, *Chem. Comm.* **1966** 406
- b) E.E. van Tamelen, *Accounts. Chem. Res.* **1** 111 (1968)
- 98) K.H. Dahm, H. Röller, B.M. Trost, *Life Sci.* **7** 129 (1968)
- 99) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, N.W. Gilman, B.W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 5618 (1968)
- 100) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, G.H. Posner, *ibid.* **89** 4245 (1967)
- 101) R. Zurflüh, E.N. Wall, J.B. Siddall, J.A. Edwards, *ibid.* **90** 6224 (1968)
- 102) W.S. Johnson, T.-tee Li, D.J. Faulkner, S.F. Campbell, *ibid.* **90** 6225 (1968)
- 103) M. Julia, S. Julia, S.-Y. Tchen, *Bull. Soc. Chim. France* **1961** 1849
- 104) K.A. Parker, W.S. Johnson, *Tetra. Letters* **1969** 1329
- 105) K. Mori, B.S.-Bourdillon, M. Ohki, M. Matsui, W.S. Bowers, *Tetrahedron* **25** 1667 (1969)
- 106) e.g. a) A.J. Clark, K. Bloch, *J. Biol. Chem.* **234** 2578 (1959)
- b) C.H. Shaefer, J.N. Kaplanis, W.E. Robbins, *J. Insect. Physiol.* **11** 1013 (1965)
- 107) P. Karlson, H. Hoffmeister, *Z. Physiol. Chem.* **331** 298 (1963)
- 108) H. Moriyama, K. Nakanishi, T. Okauchi, in preparation
- 109) E. Heftmann, H.H. Sauer, R.D. Bennett, *Naturwiss.* **55** 37 (1968)
- 110) H. Hikino, T. Kohama, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **17** 415 (1969)
- 111) M. Slaytor, K. Bloch, *J. Biol. Chem.* **240** 4598 (1965)
- 112) C. Djerassi, J.C. Knight, H. Brockmann, Jr., *Chem. Ber.* **97** 3118 (1964)
- 113) J.C. Knight, G.R. Pettit, *Phytochem.* **8** 477 (1969)
- 114) F.J. Ritter, W.H.J.M. Wientjens, *TNO-Nieuws* **22** 381 (1967)
- 115) C.M. Williams, *Sci. Amer.* **217** 13 (1967)

〔追記〕 最近 Pawson らによって、(97) の 7 位の立体が誤りであることが X 線解析で示され、したがって juvabione (87) も dehydrojuvabione (88) も 7 位の立体が逆 (7S) となる。

〔J.F. Blount, B.A. Pawson, G. Saucy, *Chem. Comm.* **1969** 715〕

(11月3日)