

綜 説

Synthesis of Juvenile Hormone. Hiroo UEDA and Tsutomu SAWADA (Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Osaka Prefectural University.)

幼若ホルモンの合成* 上田博夫, 沢田 勉** (大阪府立大学農学部農芸化学科)

脳ホルモン (Brain hormone), 脱皮ホルモン (Moulting hormone, 成分は Ecdyson) とともに, 昆虫の変態を司る昆虫ホルモンの1つである幼若ホルモン (Juvenile hormone, 以下 JH と略称する) がセクロピア蚕 (*Hyalophora cecropia*, Cecropia silk moth) の雄の成虫腹部に豊富に存在することはかなり以前から知られていた。これを単離しようとする試みは西ドイツ Max Planck 研究所の Karlson^{13a)}, ハーバード大学の Williams^{13b)} の外に, ウェスタンリザーブ大学の Meyer および Wisconsin 大学の Rölller らのグループによってなされていた。

Meyer らは抽出物について, 分子蒸留, 冷却メタノールによるコレステロールの除去, クロマトグラフィをくり返し, 1965年には極めて純粋に近い JH を得た。これはガスクロマトグラフで活性のある2つのピーク, Compound B と Compound E, を示した¹⁷⁾。

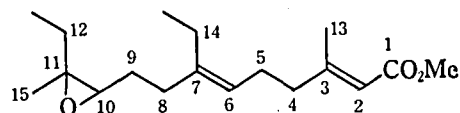
しかしながら, 1967年春, Meyer らが第3回目のセクロピア蚕からの抽出物中の活性物質について構造決定にとりかかった頃, Rölller らが一足はやくその構造を決定してしまったのである。1965年, Rölller をチーフとする Wisconsin 大学の動物学部のチームは, 低温下の沈澱法, 分子蒸留, 薄層クロマトグラフィ, 分取ガスクロマトグラフィの手法を駆使して, 腹部のエーテル抽出物から 0.0045~0.0051% の収率で (1匹の蛾から得られる JH は 0.5~1.0 μ g になる) 純粋な活性化合物を得るのに成功した^{14,15)}。この JH 活性の強さは驚くべきもので, たとえば1グラムの JH はチャイロコメノゴムシダマシ (*Tenebrio molitor*) 10億匹を殺す力があるといわれる。

砒酸鉛・除虫菊・デリス・タバコで代表されるのが過去の殺虫剤であるとするならば, DDT・BHC・パラチオンなど戦後急激に台頭した有機合成殺虫剤は現在の殺虫剤である。そして, 昆虫だけに選択的活性を示し, 抵抗性の発現を許さないこれら昆虫ホルモンこそ未来の殺虫剤といえよう。JH の生みの親である Williams はこれを“第3の殺虫剤”とよんでいる。今日, 多くの農薬がその毒性・残留性・害虫の抵抗性獲得のために, 自然界から手痛い反撃をうけている時, 新しい害虫防除の手段として, JH が注目を浴びた

のはけだし当然であった。

JH の構造決定は, 同じ大学の化学者である Trost の協力を得て, わずか65 μ g の試料から methyl 10, 11-epoxy-7-ethyl-3, 11-dimethyl-2, 6-tridecadienoate (Ia) であると決定された^{10,16)}。ただ, その立体構造は, C_{2,3} の二重結合が *trans* であることは NMR スペクトルから明らかになったが, C_{6,7} の二重結合および C_{10,11} の oxiran 環の *cis*, *trans* については全く不明であった。また, 旋光度を測定するだけの試料が得られなかったから, C₁₀, C₁₁ の不斉中心における絶対配置については何らの知見も得られていなかった。

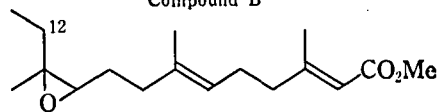
その後, Meyer は彼が単離した Compound B は Rölller らが得た JH (Ia) と同一物質であり, Compound E は Ia より炭素原子が1個少ない Ib の構造をもつ第2の JH であることを確認した^{18,19)}。両者のセクロピア蚕中の含有比は抽出したバッチによって異なるが大体 4:1 または 7:1 であり, また活性には差異がないと報告されている。図に Ia, Ib の名称・構造式を示した。Ic は森, Meyer らが活性の有無をしらべるために合成したもので, 天然には存在しない。



Ia

C₁₃-cecropia JH

Compound B

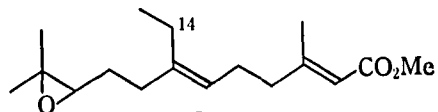


Ib

C₁₂-cecropia JH

(12-homojuvenate)

Compound E



Ic

(14-homojuvenate)

** 現在勤務先: 鳥取県衛生研究所 (鳥取市松並町)

* これまでに発表された綜説は文献 1)~12)

これらの化学構造は、天然物には珍しい C₁₆, C₁₇ の炭素骨格をもち、セスキテルペンと酷似しながらも炭素が1個または2個多く、ホルモン活性物質としてはジベレリンのみに見られるエポキシ環をもつ。これら2つの特徴が活性の発現に大きく寄与していると考えられ、作用機作解明の鍵となりそうである。

炭素骨格が決まった JH について3つの方向から研究が進められた。その1は立体配置の決定の全合成である。まず、理論的に存在可能な8種のラセミ体すべてを合成し、これを天然の JH と比較することにより、Ia は methyl 7-ethyl-3, 11-dimethyl-10, 11-cis-epoxy-2, 6-trans, trans-tridecadienoate と決定された^{20, 21}。それを契機として、全合成の幕が切って落され、世界各国の名だたる有機合成化学者がこの新しい目標に熱中した。過去3年間に発表された合成法は20以上に達する。それは JH 量産の途をひらく経済的な魅力というよりは、むしろ *trans* 三置換二重結合2個、*cis* 三置換エポキシ1個をもつ立体異性体のみが活性を示し、この一見簡単そうで仲々手ごわい特殊な構造が、化学者たちにとってこれまで習得した立体特異的あるいは立体選択的合成法の有効性を試めず格好の目標物たり得たわけである。三置換オレフィンの立体選択的合成法はこの JH の全合成によって大巾に進歩し、かつ統一されたといつて過言ではない²²。

最後に、1970年に到り Meyer²³ によって天然の JH の旋光度が測定され、中西ら^{4, 24} によってその絶対配置が10R, 11S と決定された。

このエポキシ環をもつ化合物は合成が困難である上に、きわめて不安定で、このまま圃場において害虫防除に使用することは不可能に近い。この理由から研究のもう1つの課題は JH-mimics の開発であった。

Bowers²⁵ の研究に端を発して、莫大な数の合成物が試作されスクリーニングされて、いくつかの活性が高く、安定な化合物が見出されており²⁶、今後の研究が期待される。

さらにもう1つの研究方向は、作用機作、昆虫の種選択性を中心とした生化学的なアプローチであり、この方面の報文は年と共に急激に増加しつつある。

(Table 1)

この綜説は JH の合成にかぎって、その進歩を年代順に概観する目的で、19の Scheme に分けてまとめたものである。特に立体特異的な反応を主体にして、その基礎となった考え方をとらえようと意図した。目的が若干なりとも達せられて、JH に関係する人以外にも参考になれば幸である*。

Scheme 1²⁰

Scheme 1 および 2 は天然の JH の立体配置を決めるために、Röller らによって行なわれた8種の異性体の合成法である。まず、C_{10, 11} の二重結合を *trans* に固定して、C_{6, 7} および C_{2, 3} の二重結合を *cis* および *trans* にした4種の JH 異性体を合成し、その生理活性を天然 JH のそれと比較することを目的としている。

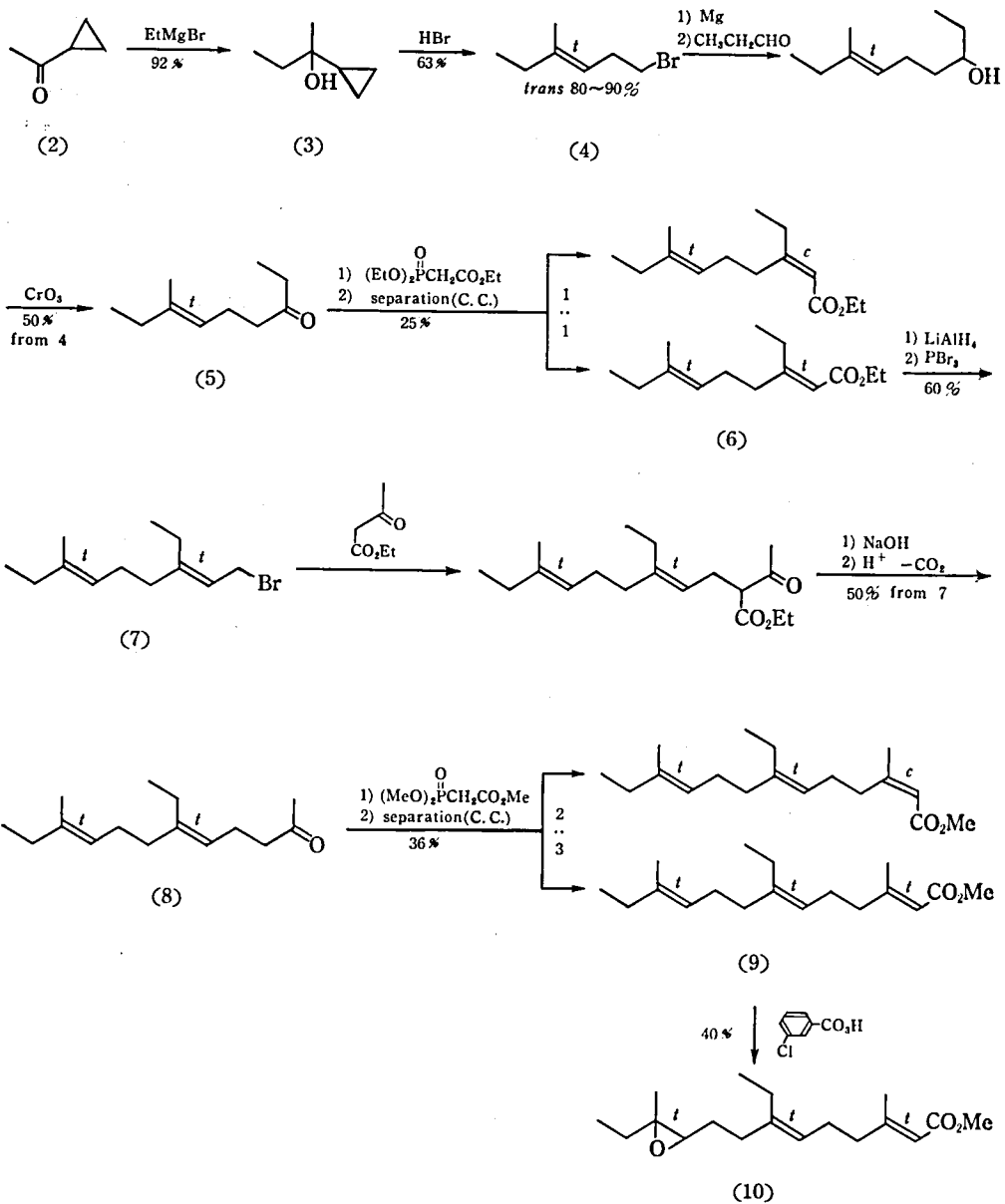
C_{10, 11} の *trans* 三置換二重結合の合成は Julia の方法²⁷、すなわち cyclopropyl carbinol を48% HBr で処理すると *trans*-homo-allylic bromide が得られることを利用した。この場合第2級 cyclopropyl carbinol (A) からは90~95%の立体選択性で *trans*-オレフィン (B) が得られるが、第3級 carbinol (C) からの反応は立体選択性に乏しく、*trans*-オレフィン (Da) と *cis*-オレフィン (Db) が3:1の比で生成する。(Fig. 1)

Table 1. Juvenile Hormone 関係文献分類

発表年代		1957~59	1960~62	1963~65	1966~68	1969~71	計
内容分類	合成	0	0	0	8	22	30
	JH-mimics	0	4	6	11	42	63
	生化学関係	1	10	14	25	76	126
	その他	4	6	10	17	30	67
計		5	20	30	61	170	286

* Scheme は原報の受理年月日順に配列した (Scheme 1, 2 および14は例外)。化合物の番号は原報のそれと一致させた。数字の%は指定のない限り収率を表わす。Separation (dist.), (c.c), (g.l.c), (TLC) はそれぞれ蒸留、カラムクロマト、分取ガスクロ、薄層クロマトグラフィで分離したことを表わす。t, c は *trans*, *cis* を表わす、*cis*, *trans* はできる限り記入しようとしたが、原報中で不明な場合も多かった。

Scheme 1



Cyclopropyl methyl ketone (2) から得た第3級 carbinol (3) を Julia 法により HBr で処理すると, *trans* 体を80~90%含む C₇-bromide (4) が収率63%で得られる。(4) の Grignard 試薬とプロピオンアルデヒドを反応させて得た第2級アルコールは酸化して C₁₀-ケトン (5) とする。つぎに Wadsworth-Emmons 反応²⁸⁾を用いて, (5) と triethyl phosphonoacetate のカルバニオンを反応させると, *trans, trans* および

cis, trans の C₁₂-エチルエステル (6) が1:1の比率で生成する。両異性体はシリカゲルクロマトグラフィーで分離する。

Wadsworth-Emmons 反応はハロゲン化アルキルと phosphite を加熱反応させて phosphonate とし, これを塩基の存在で phosphonate carbanion としてカルボニル化合物と反応させ, 中間生成物 (betaine が中間に存在するか否か不明) を水で分解してオレフ

Fig. 1

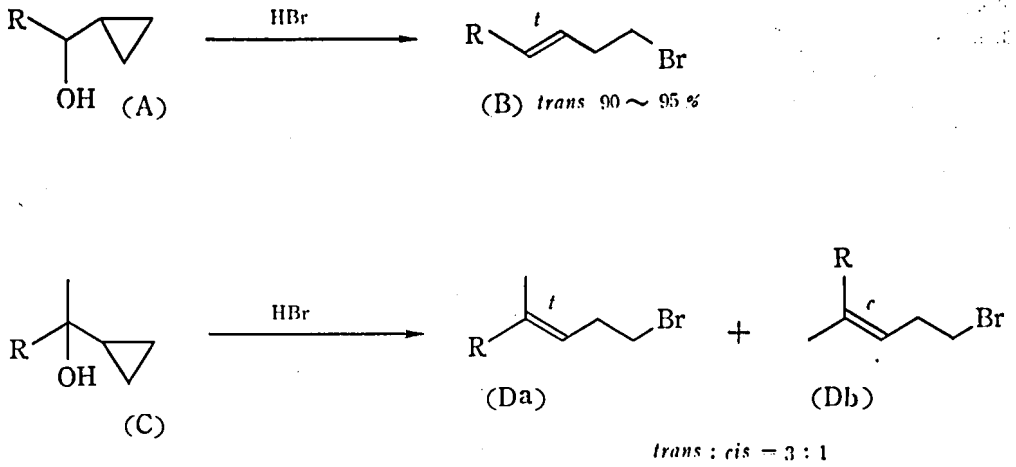
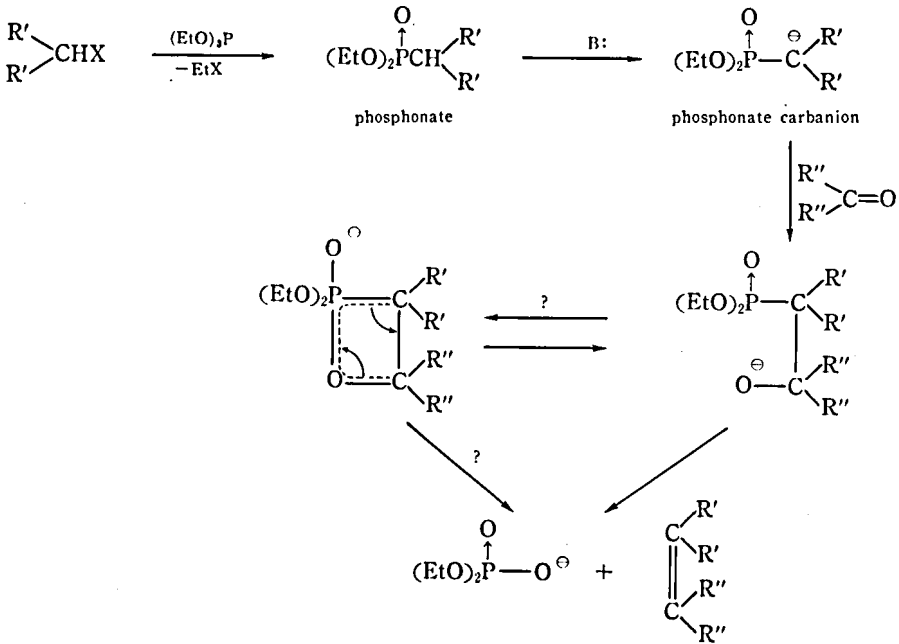


Fig. 2



インを得るものであり、Wittig 反応の変法とみなされるが、一般に phosphonate carbanion は Wittig 反応のこれに相当する triphenylphosphorane よりも反応性が大で、温和な条件下でよく進行し、副反応も少なく、応用範囲も広い。両反応とも三置換オレフィンの合成に頻繁に用いられる。立体選択性について

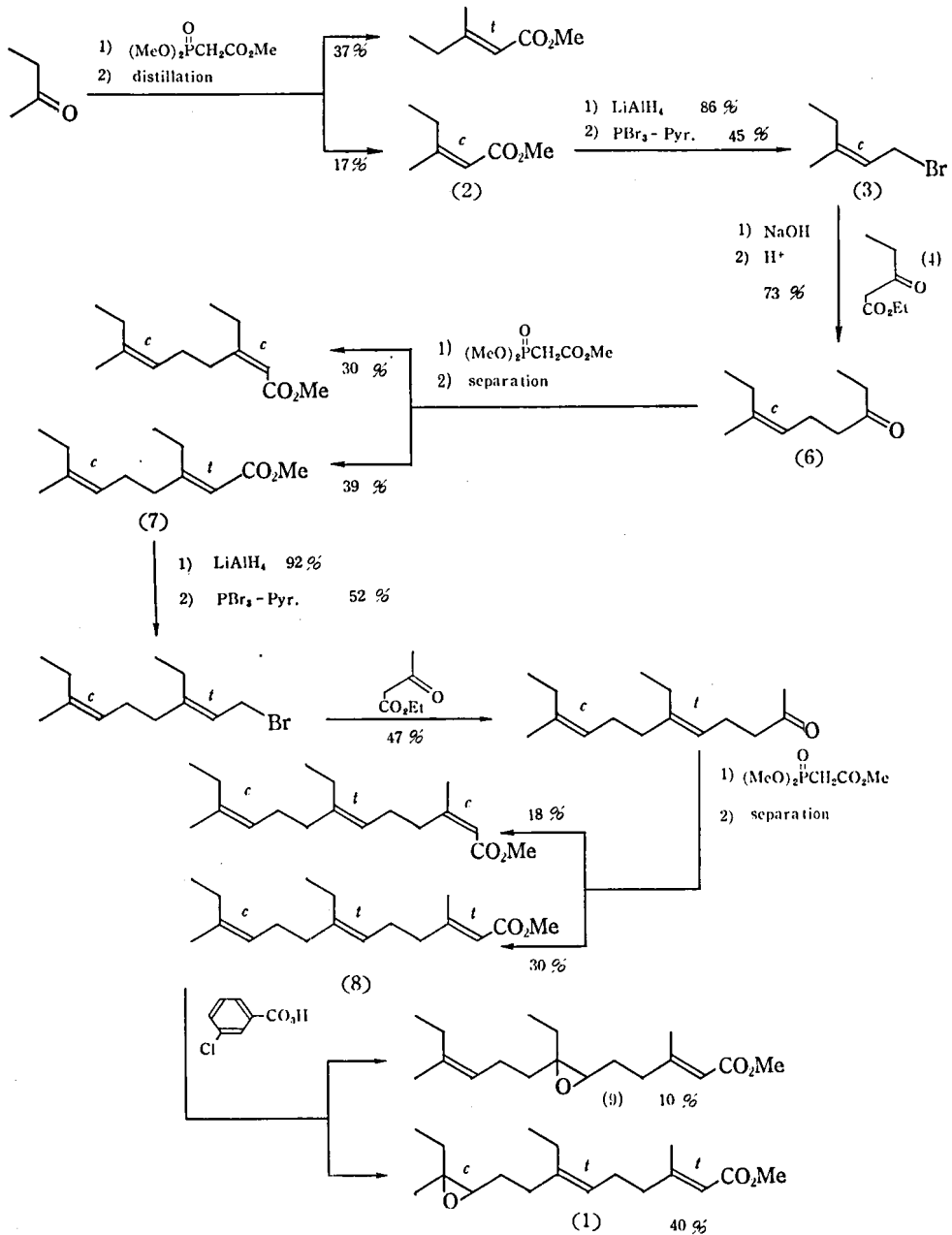
は、非常によい例も報告されているが、一般には余り期待できない。(Fig. 2)

trans, trans-エステル (6) は LiAlH_4 で還元してアルコールとなし、 PBr_3 で臭素化して C_{12} -bromide (7) とする。(7) はアセト酢酸エチルと縮合つづいてケトン分解すると *trans, trans*- C_{18} -ケトン (8) が得

られる。(8)にもう一度 Wadsworth-Emmons 反応を行なうと, *trans, trans, trans* と *cis, trans, trans* の C₁₇-メチルエステル (9) が 3:2 の比で得られる。両異性体をカラムクロマトグラフィで単離し, *m*-クロル過安息香酸を用いてエポキシ化し, 副生する C_{6,7}-エポキシド, ジエポキシドおよび未反応の (9) から薄

層クロマトグラフィで目的とする C_{10,11}-エポキシエステル(10)を純粋に得る。過酸によるエポキシ化は末端の C_{10,11} 二重結合だけでなく, C_{6,7} 二重結合もエポキシ化する欠点がある。同様にして, *cis, trans, trans*; *cis, cis, trans* および *trans, cis, trans* の計4種の C₁₇-エポキシエステルを合成した。厳密にいうと,

Scheme 2



(4)に混在していた10~20%の *cis*-異性体は除去していないから、たとえば *all-trans*-epoxide (10) 中には10~20%の *trans*, *trans*, *cis* が混在しているわけである。

以上の合成品と天然のJHを比較した結果、*Tenebrio molitor* を用いた JH 活性テストでは天然の JH の TU/ μ g (Tenebrio Unit per microgram)¹⁰ 5000に対して、*t, t, t; t, c, t; c, t, t*; および *c, c, t* はそれぞれ2000; 150; 10; および10であった。すなわち *all-trans* epoxide が約1/5の活性を示すが他の異性体の活性はきわめて弱い。また、ガスクロマトグラムの Rt, マススペクトル, NMR とともに合成品のいずれも天然のそれとは一致しなかった。以上の結果から天然 JH の C_{10,11} は *cis* 配置と推定された。

Scheme 2¹¹

Scheme 1の結論にもとずき、天然 JH と同じ *trans*, *trans*, *cis* の立体構造をもつエポキシドの合成が目的であるが、*cis*-三置換オレフィンのみを優先的に合成する方法は従来その例がきわめて少ない。ここでは Wadsworth-Emmons²² 反応を用いて生成した *cis*, *trans* 異性体を合成の各段階で分離する方法を採用している。

エチルメチルケトンに trimethyl phosphonoacetate のカルバニオンを作用させて得られる C₆-エステルの *cis*, *trans*-混合物をテフロンスピニングバンドカラム (600m/m) を付した蒸留装置で分留し、収率17%で *cis*-異性体 (2) を得る。これを還元・臭素化して C₆-bromide (3) とし、シアン酢酸エチルから合成した ethyl 3-oxopentanoate (4) と縮合・ケトン分解して C₁₀-ケトン (6) を得る。再び Wadsworth-Emmons 反応を用いて C₁₂-エステルの *cis*, *trans*-混合物に導びき、シリカゲルクロマトグラフィで両者を分離する。単離された *trans*, *cis*- (7) は再び同様な操作をくり返して *trans*, *trans*, *cis*-C₁₇-メチルエステル (8) を得る。(8) はエーテル中 *m*-クロル過安息香酸でエポキシ化し、生成した C_{10,11}-エポキシド (1) (40%), C_{6,7}-エポキシド (9) (10%), ジエポキシド (10%) および未反応エステル (8) から薄層クロマトグラフィで目的物である (1) を純粋に単離した。同様な方法で、*trans*, *cis*, *cis*; *cis*, *trans*, *cis*; *all-cis* の立体異性体を合成した。

Table 2 は Scheme 1 および 2 で合成された全異性体 (ラセミ体) の JH-活性を示したものである。合成された *dl-trans*, *trans*, *cis*-エポキシドは天然の JH と同じ強さの活性を示した。天然の JH が光学活性か不活性か、右旋性か左旋性かは不明であるが、この時点では enantiomer の間には2倍以上の活性の差がないだろうと推定された。(実際には差はもう少

し大きかった。Scheme 19 参照)

Scheme 3²⁰

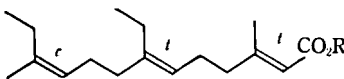
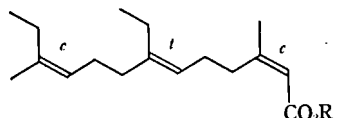
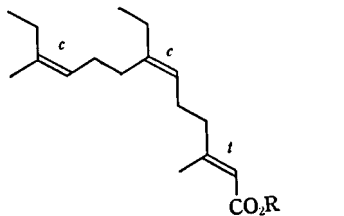
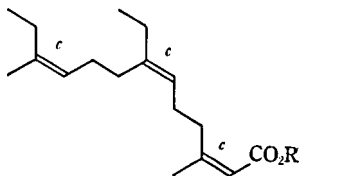
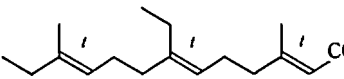
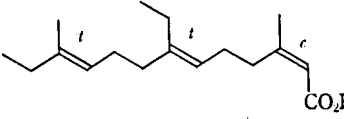
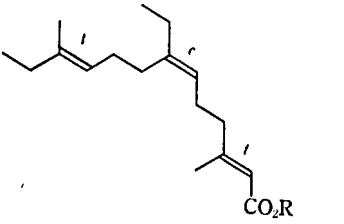
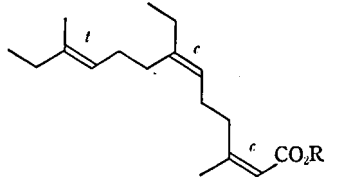
アメリカ農務省 (USDA) の Braun, Jacobson, 若林らはつぎの2つのルートで合成を行なった。

Route A: Scheme 1 と同様の方法で得られる *trans*-bromide (3) を propyltriphenylphosphonium bromide を THF 中 *n*-BuLi で処理して得た propylidetriphenylphosphorane と反応させると約25%収率で (1-ethyl-5-methyl-4-heptenyl)-triphenylphosphonium bromide (4) を油状の塩として得る。一方、メチルヘプテノン (11) から Wadsworth-Emmons 反応、末端二重結合のエポキシ化、エポキシ環の開裂により得られた methyl 5-formyl-3-methyl-2-pentanoate (5) と (4) を THF 中 *n*-BuLi の存在下で Wittig 反応させると、JH の precursor である C₁₇-メチルエステル (2) が得られる。これは立体異性体の混合物である。(3)→(4)→(2) の反応はステップ短縮の点から見て、非常にユニークな方法であるが、惜むらくは収率が悪い。これは (3) が反応中に容易に脱臭化水素してしまうためらしい。例えば下記のモデル実験では、ethylidetriphenylphosphorane (A) と臭化エチル (B) は第2級 phosphonium bromide (C) を殆んど定量的に与え、これから誘導された phosphorane は (D) ((5)と同じ) と反応して収率75%で (E) を与えている (Fig. 3)。筆者は triphenylphosphorane よりも phosphonate carbanion を用いた方がよいのではないかと考えている。

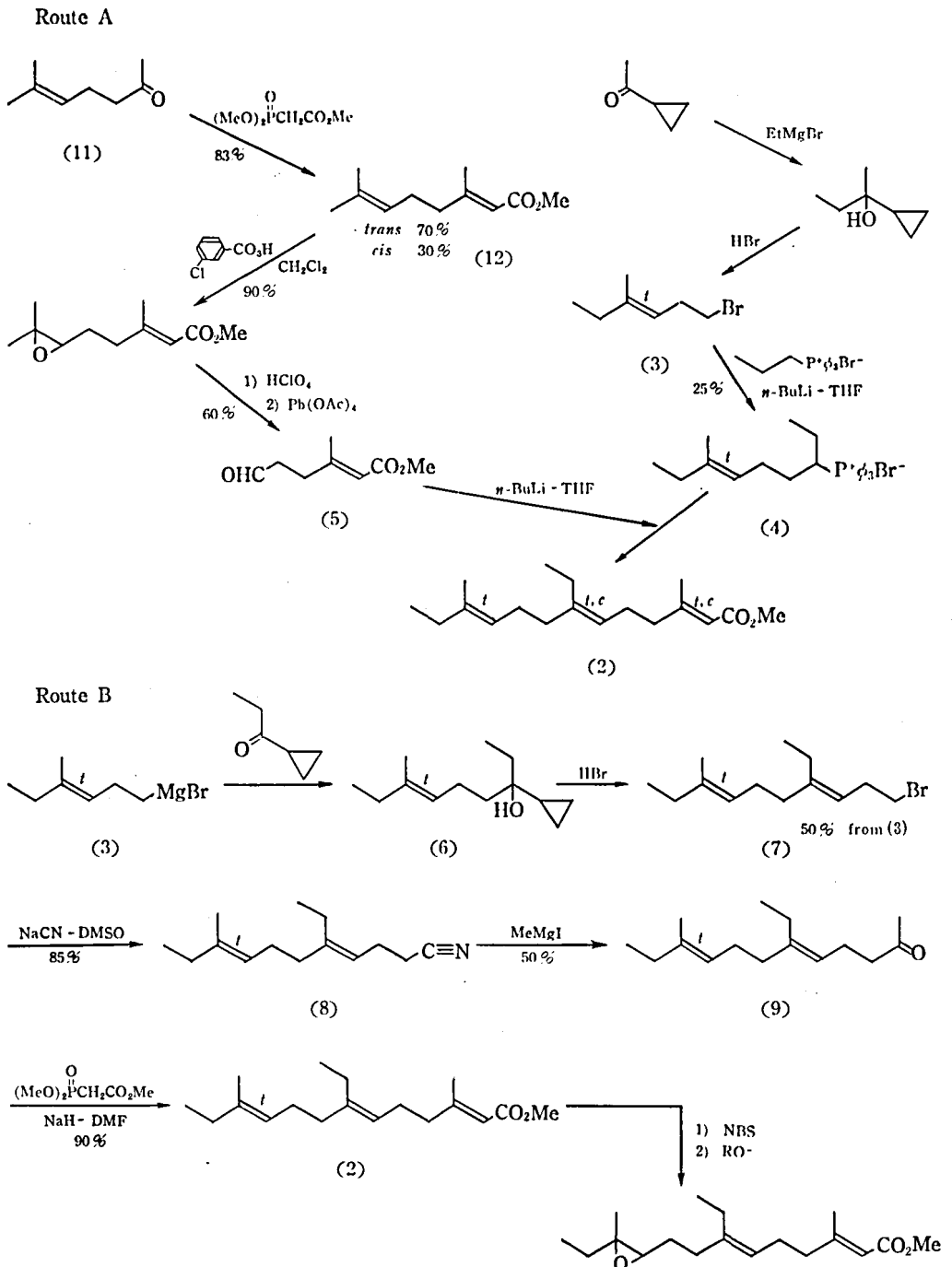
Route B: (3) の Grignard 試薬と ethyl cyclopropyl ketone を反応させて得た第3級 carbinol (6) を Julia 法²⁷に従って HBr で処理し C₁₃-bromide (7) を得る。これのニトリル (8) を経て Grignard 反応で C₁₅-ケトン (9) とし、さらに Wadsworth-Emmons 反応で C₁₇-メチルケトン (2) に導びいている。上記諸反応の *cis*, *trans* の生成比については記載がない。

上記2つの方法によって得られた (2) のエポキシ化は、まず NBS でブロムヒドリンとした後、アルカリで脱臭化水素してエポキシドに導びいている。この方法は van Tamelen により考察されたもので、彼は squalene の末端二重結合が選択的に酸化された後、環化してステロイドに生合成されるという仮説を証明するため、種々の酸化剤の選択性を検討し、glyme-H₂O の溶媒中 NBS が最も優れた効果を示すことを見出した³⁰。さらに非環状テルペンの末端エポキシ環形成についても、この方法が95%以上の選択性で末端二重結合をブロムヒドリンにし、これをアルカリで処理すると容易にエポキシドになることを明らかにした。この理由として、例えば squalene は非極性溶媒中では直線状の構造をとっているが、極性の高い水一有機

Table 2. Biological Activity of Synthetic Compounds
(specific activities in Tenebrio Units/microgram)
B.M. TROST, *Accounts Chem. Res.*, 3, 120 (1970).

Compound	Free Me-Ester	10, 11-Epoxyde		6, 7-Epoxyde Me-Ester
		Me-Ester	Et-Ester	
	500	5, 000	50, 000	≤200
	<10	<10	—	—
	<10	<10	—	—
	<10	<10	—	—
	200	2, 000	20, 000	—
	<10	<10	—	—
	≤33	≤20	—	—
	<10	<10	—	—

Scheme 3

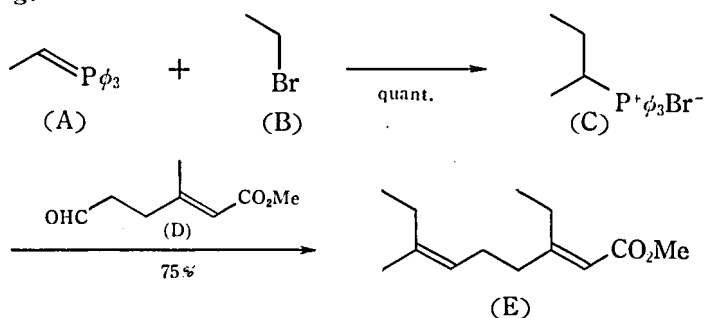


溶媒中では“internally solvated”されてコイル状の compact conformation (F) を形成し、非末端二重結合はコイルの中に立体的に遮蔽されて反応性が乏しくなり、末端二重結合だけが露出してブromイオンの

攻撃をうけるためであると考えた^{31,32}。(Fig. 4)

合成品の異性体組成については、(2) のガスクロマトグラフは4本の主ピークよりなっていることを示すが、可能性のある8種の異性体全部が含まれていると

Fig. 3



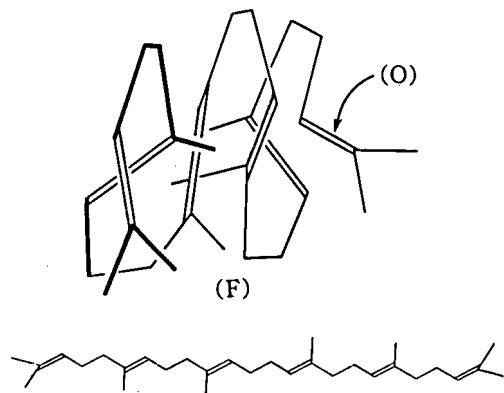
推定される。

Scheme 4³³⁾

特定の立体配置をもつ三置換オレフィンを得る1つの方法として、環状化合物を立体特異的に開裂することが考えられる。このためには、まずその環状 precursor を立体特異的な手法で合成する必要がある。

propyl vinyl ketone と 2-ethyl-1, 3-cyclopentadione の Michael 縮合を行ない、生成物をベンゼン中 *p*-TsOH を用いて環化させて (3a) を得る。(3a) をエタノール中 5°C で NaBH₄ により選択的に5員環のケトンだけを還元すると、水酸基と angular エチル基が *cis* である (3b) が得られる。(3b) の水酸基を THP にして保護した後、*t*-BuOK を用いてエノール化し、ヨウ化メチルを 0°C で作用させると立体障害の少ない α -側からメチル基が入って (4a) が得られる。このアルキル化反応の立体選択性は95%である。THP を除去した後、THF 中 LiAlH(*t*-BuO)₃ で還元すると結晶性のジオール (4c) を得る。新しくできた equatorial OH は 4 β のエチル基に対して *cis* の関係にある。(4c) を塩化メチレン中で *m*-クロル過安息香酸を作用させると選択的に β -エポキシド (5) のみを与える。これをジオキサン中 LiAlH₄ で還元すると

Fig. 4



(6a) が得られる。これは C_{3a}-C₄ および C₅-O 結合を開裂して JH の precursor である三置換オレフィンを与えるに十分な条件をその4個の不斉炭素原子の立体配置にもち、第5番目の不斉炭素原子 C_{3a} の立体配置は生成するオレフィンの構造には直接関係はないが、開裂反応速度を増大する役割を果たしている。開裂は (6a) を選択的に 5 β -tosylate (6b) とし、THF 中 NaH で処理すると定量的に行なわれて、*cis*-オレフィン (7) を与える。(7) はガスクロマトグラフ分析で全く *trans*-異性体を含んでいない。さらに残っている5員環を同じ工程で開裂すると目的の *trans*, *cis*-C₁₅-ケトン (1) が得られる。

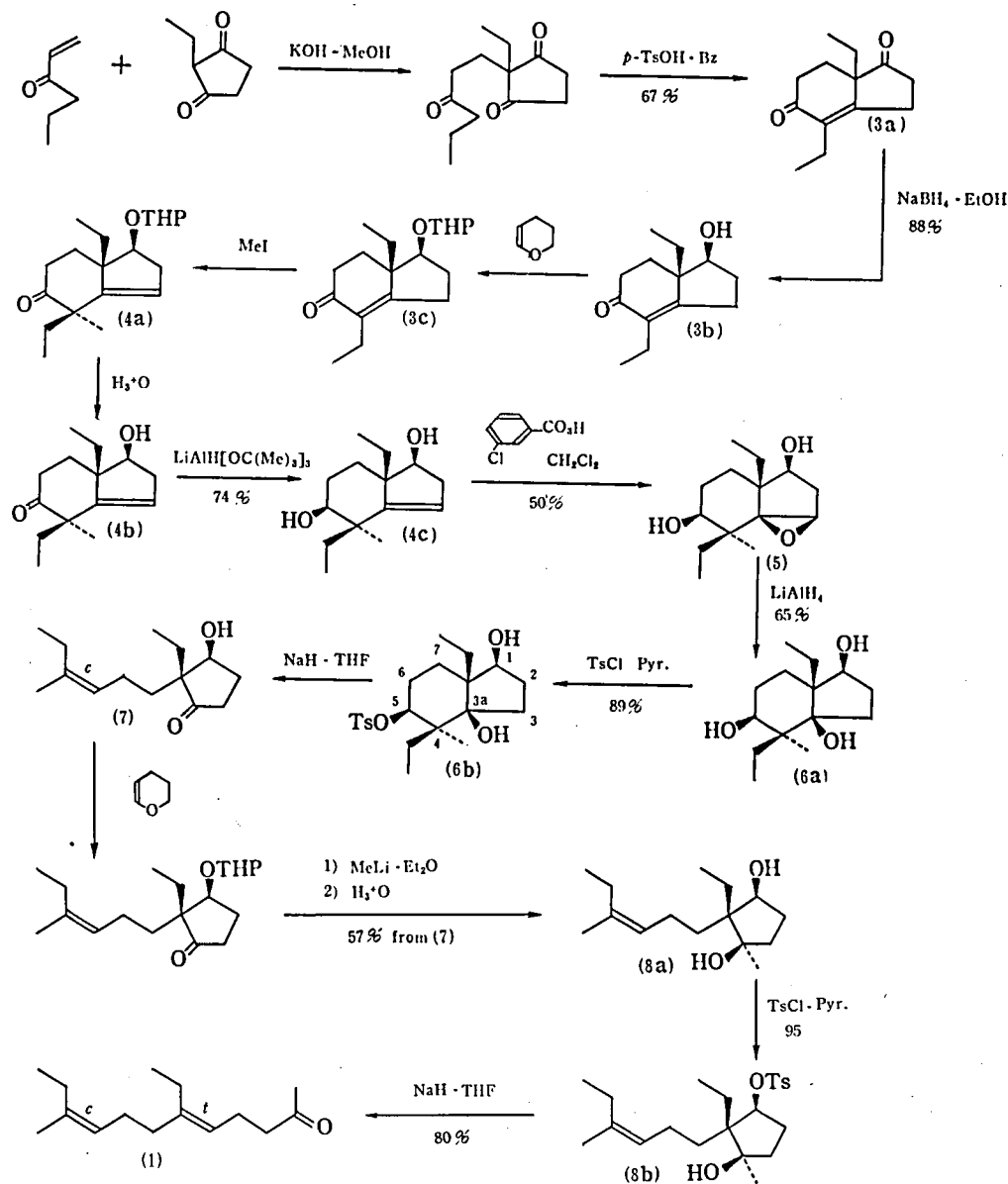
このような環状1, 3-ジオールの立体特異的な fragmentation は一般的な三置換オレフィン生成の一手法として用いることができるが、環状 precursor をまず立体特異的に合成する必要があることはこの方法の欠点でもある。

Scheme 5³⁴⁾

Corey らが行った立体特異的な全合成で、この中には5つの新しい反応が用いられており、これらの反応は一般の有機合成にも広く応用できるものである。すなわち、(I) ベンゼン化合物より立体特異的に *cis*-オレフィンを得る方法 (1) \rightarrow (3), (II) 有機アルミニウムおよび銅化合物を用いるプロパギル型アルコールの三置換オレフィンアルコールへの立体特異的な転換法 (5) \rightarrow (7), (III) 選択的 propynylation (7) \rightarrow (9) (IV) アリル型アルコールから共役エステルへの "one-flask" 転換法 (14) \rightarrow (15), (V) 第1級ハロゲン化物の2段階 homologation (11) \rightarrow (13) である。

まず、Birch 還元を応用して *p*-メトキシトルエン (1) をジヒドロ体 (2) にする。従来の Birch 還元³⁵⁾ は被還元物を液体アンモニアに溶かし、これに Na を作用させ、さらにアルコールを加えて還元を行なうのであるが、Corey は THF-*t*-AmOH-liq. NH₃ (1:1:5) 中 -33°C で5原子当量の Li を用い1時間で還元している。これは従来の Birch 還元欠点であったテ

Scheme 4

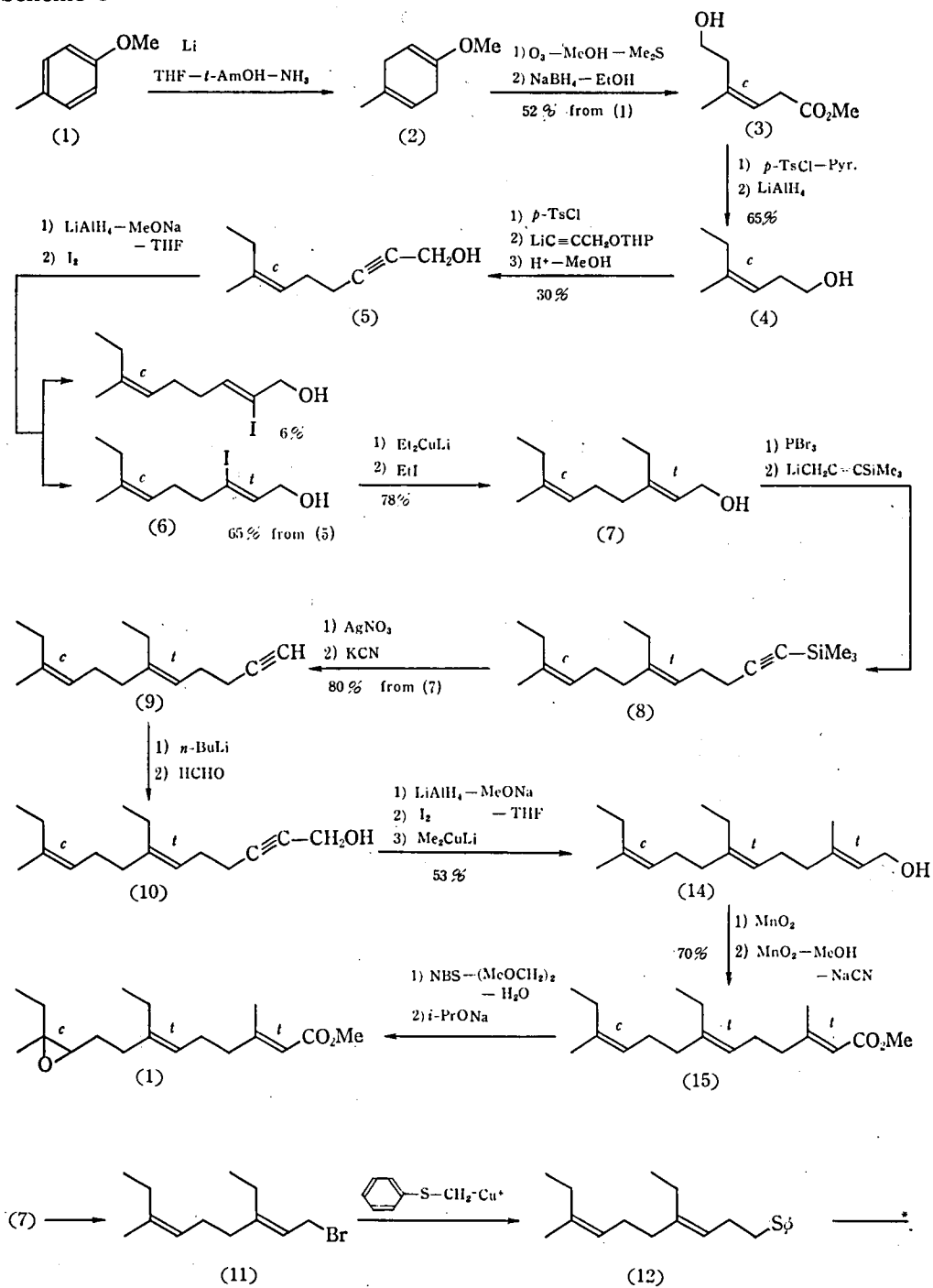


トラヒドロ体の副生を抑制する優れた方法である。(2)を MeOH-Me₂S (10:1) 中-78°C で1当量のオゾン作用させ、つづいて過剰の NaBH₄-EtOH を用いて-78°C で1時間還元すると *cis*-hydroxy ester (3) を得る。オレフィンをオゾン分解でアルデヒドを得るには、オゾンノドの還元を行なうが、従来有効な試薬がなかった、上記の Me₂S はオゾンノドがメタノールと反応して生じるヒドロパーオキシドを温和な条件下で

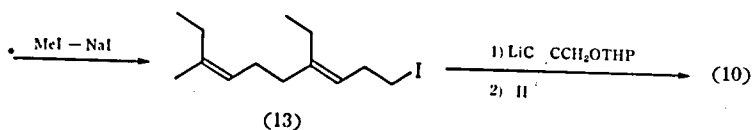
効率よく分解してアルデヒドを与える³⁰⁾。つぎに (3) の水酸基を tosylate にして除去しアルコール (4) を得る。(4) の tosylate を HMPA 中0°C で3時間1.75 当量の LiC≡CCH₂OTHP を作用させ、酸性メタノールで THP をはずし、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると 30%収率で *cis*-アセチレンアルコール (5) を得る。

つぎに (5) のプロパギルアルコールから γ -iodo-

Scheme 5



Scheme 5 (Cont.)



allylic alcohol (6) を経ての γ -alkyl-allylic alcohol (7) への立体特異的反應であるが, Corey³⁷⁾ によればプロパギル型アルコール(A) を $\text{LiAlH}_4 - \text{AlCl}_3$ (60:1) を用い THF 中で反應させ, 生成した有機アルミニウム中間体に過剰のヨウ素を作用させると β -ヨウ化アルコール (B) が収率 60 ~ 75% で得られる。他方, $\text{LiAlH}_4 - \text{NaOMe}$ (1:2)-THF を用いて同じように処理すると同程度の収率で γ -ヨウ化アルコール(C)が得られるという。(Fig. 5)

本合成においては後者の反應を利用して, (5) を 4 モル当量の NaOMe を含んだ THF 中で 2 モル当量の LiAlH_4 を加えて 45 分間還流し, 反應液を -60°C に冷却した後, 過剰のヨウ素を加え反應させると 65% 収率で γ -ヨウ化物(6)が得られる。シリカゲルクロマトグラフィで副生した 6% 含量の β -ヨウ化アルコールを除去し精製する。

つぎに, ヨウ化物 (6) のヨウ素原子をメチルまたは他のアルキル基で置換するために, Corey^{37,38)} は lithium dialkyl copper ($\text{R}_2\text{Cu} - \text{Li}^+$) を用いている。例えば Me_2CuLi は臭化メチルと金属リチウムから作られたメチルリチウムのエーテル溶液に窒素気流中 0°C でヨウ化第一銅を加えて調製する。本合成法では (6) をエーテル中 -30°C に冷却し, 4.5 モル当量の Et_2CuLi と 2 時間反應させ, つづいて 0°C で 18 時間過剰のヨウ化エチルで処理すると 78% 収率で (7) が得られる。ヨウ化エチルを加えるのは原料ヨウ化物 (6) から誘導された金属化合物を完全にエチル化して収量を上げるためである³⁹⁾。

つぎの propynylation については, (7) を臭素化して得られた bromide と下記の方法⁴⁰⁾(Fig. 6)で調製した lithio-1-trimethylsilylpropyne(D) をエーテル中 0°C で反應させて (8) を得る。trimethylsilyl 基は末端三

Fig. 5

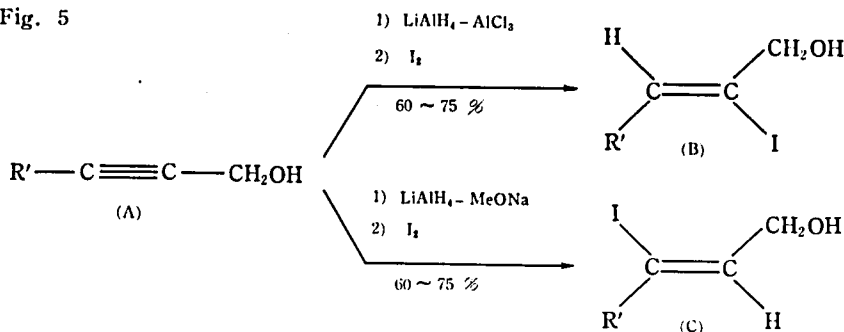
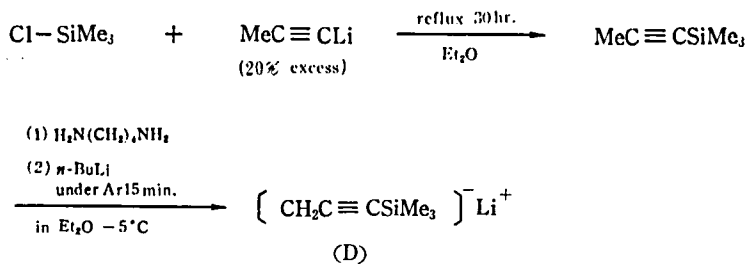


Fig. 6



重結合の保護基として優れた特長を有し、アルコール性硝酸銀およびシアン化カリウムで処理すると容易に離脱して(9)が得られる⁴¹⁾。(9)をエーテル中で *n*-BuLi 処理し、これに乾燥パラホルムアルデヒドを加えると、溶液中の有機リチウム化合物は Grignard 試薬とは異なりパラホルムアルデヒドと発熱的に反応し⁴²⁾高収率で第1級アルコール(10)を与える。(10)はまた(7)から別のルートによっても合成できる。ここでは第1級 allylic halide (11)を2段階で homoioidide (13)に転換する方法⁴³⁾が用いられている。すなわち、phenylthiomethyl lithium $\text{PhSCH}_2\text{-Li}^{+44)}$ の THF 溶液を -50°C に冷却し、攪拌下にヨウ化第1銅を加え、リチウムが完全に銅と置換して phenylthiomethyl copper となつてから(7)の臭化物(11)を加え -20°C で12時間反応させると phenyl sulfide (12)が得られる。この phenyl thio 基をヨウ素に置換するには(12)を無水条件下で 1N-NaI-DMF 溶液中大過剰のヨウ化メチルと加熱することにより達成される。生成した(13)は THF 中 $\text{LiC}\equiv\text{C}\cdot\text{CH}_2\text{OTHP}$ と還流し、つづいて THP を酸で除去すると(10)を与える。

7-Ethyl-11-methyl-*trans*, *cis*-6,10-tridecadien-2-yn-1-ol (10) に対してもう一度前回の $\text{LiAlH}_4\text{-NaOMe}$ 還元とヨウ素反応、 Me_2CuLi によるヨウ化物のメチル化反応を行なうと *trans*, *trans*, *cis*-アリル型アルコール(14)が得られる。これは薄層クロマトグラフィで精製し純度97%とする。(14)を "one preparative step" でメチルエステル(15)へ転換するのは新しい手法で⁴⁵⁾、(14)をヘキサン中 0°C 30分間過剰の活性二酸化マンガで酸化し、沔過、減圧濃縮して α , β -不飽和アルデヒドを得る。これに過剰のメタノール、シアン化ナトリウム、酢酸、活性二酸化マンガを加えて 25°C で12時間攪拌すると、収率70%で α , β -不飽和のメチルエステル(15)になる。この方法は反応条件がきわめて温和で、 α , β 二重結合の conformation を変える心配もなく、立体特異的な転換法であるが、第1級アリル型またはベンジル型アルコールにしか適用されない。

$\text{C}_{10,11}$ の二重結合をエポキシ化するには、Scheme 3で説明した van Tamelene の方法により³⁰⁻³²⁾、ジメ

トキシエタン-水 (1.5:1) の溶媒中 0°C で30分間 NBS 処理をしてブromヒドリンとした後、ひきつづいてイソプロパノール中 0°C で30分間 *iso*-PrONa (1.1モル当量) で処理し、反応生成物を pH 8 のシリカゲルクロマトグラフィ (ベンゼン-ヘキサン(4:1)) で精製して *dl*-JH (1)を得た。(1)の JH-活性はテストした昆虫すべてについて天然の JH のそれと同じ強さであった。

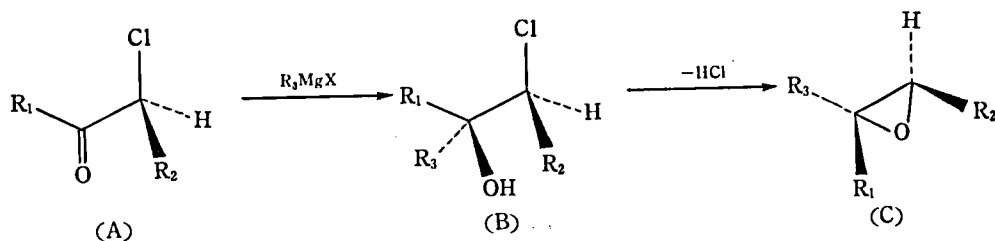
Scheme 6^{46,47)}

この合成法は、これまで説明した方法の多くがまず $\text{C}_{10,11}$ の二重結合をつくり、炭素骨格を $\text{C}_{6,7}$, $\text{C}_{2,3}$ へと伸して行ったのに反し、これは反対の末端カルボメトキシの合成から始めて、最後の段階で α -ハロゲン化ケトン還元して $\text{C}_{10,11}$ にクロルヒドリンをつくり、エポキシドに導びいている。また $\text{C}_{2,3}$ の二重結合は原料に *trans*- α , β -不飽和メチルエステルを用い、 $\text{C}_{6,7}$ の二重結合を *trans* にするためには、Julia の方法を改良して用いている⁴⁸⁾。Scheme 1 で説明したように、Julia による cyclopropyl carbinol に HBr を作用させて *trans* 三置換オレフィンを合成する方法は carbinol が第3級のときには立体特異性が乏しくなることが知られていた。この欠点を避け、かつ HBr によって末端二重結合が転位するのを防ぐために、第2級 carbinol を原料に用い、(5)→(6a)にみられるように Julia 法を2段階の反応に改良し、収率よく高度の立体特異性を獲得している。

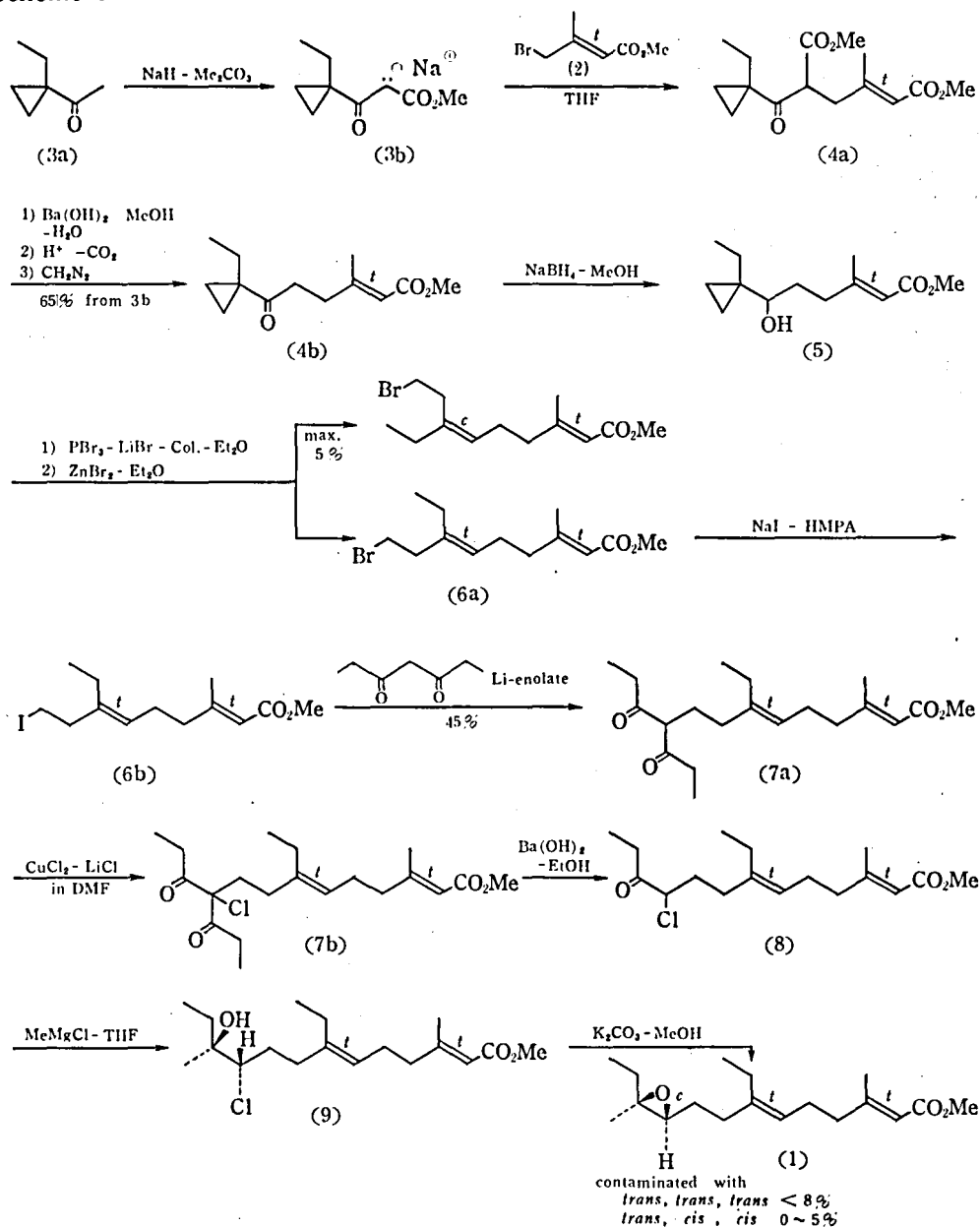
さらに、 $\text{C}_{10,11}$ における *cis*-エポキシの形成については、Cornforth のクロルケトンに対する Grignard 試薬の立体選択的付加反応⁴⁹⁾を利用している。すなわち、低温においてクロルケトン(A)は塩素と酸素原子が anti-parallel の配置をとっている。Grignard 試薬はカルボニル基に立体障害の少ない側から付加し、その結果(B)が優先的に生成する。この反応は低温 (-90°C) で行なうと立体特異性が增大することが分っている。つづいて(B)をアルカリ処理すると *cis*-エポキシド(C)になるわけである。(Fig. 7)

1-アセチル-1-エチルシクロプロパン(3a)⁵⁰⁾を炭酸メチルと NaH で処理し、生成した β -ケトエステルの Na-塩(3b)を β , β' -ジメチルアクリル酸から合成

Fig. 7



Scheme 6



した *trans*-臭化エステル (2)⁵¹⁾と THF 中 0~23°C で反応させると (4a) が得られる。これを Ba(OH)₂-MeOH-H₂O で加水分解し、脱炭酸させた後、結晶析出するケト酸 (収率65%) をジアゾメタンでメチルエステル (4b) にする。(4b) をメタノール中 NaBH₄ で還元して第2級 cyclopropyl carbinol (5) とし、これをコリジンを含んだエーテル中 0°C で三臭化りん と LiBr で処理してまず OH を Br に転換させ、つづい

てエーテル中 0°C で無水 ZnBr₂ を触媒として転位させると立体特異的に *trans, trans*-bromodieneic ester (6a) となる⁴⁹⁾。副生する *trans, cis*-異性体は 5% 以下である。(6a) は HMPA 中ヨウ化ナトリウムで処理してヨウ化物 (6b) とし、5% の HMPA を含んだ THF 中で heptan-3,5-dione の Li-エノレートと 4 日間還流し、生成物を Florisil カラムで精製し、収率 45% でジケトンエステル (7a) を得る。(7a) に対し

て、エノール化しやすいカルボニル基の α -位を塩素化するKosowerの方法を適用する。すなわち、 CuCl_2 と LiCl をDMF中で 80°C に加熱し、これに(7a)を加え $80\sim 90^\circ\text{C}$ に1時間加熱すると(7b)が得られる。(7b)は $\text{Ba}(\text{OH})_2\cdot\text{EtOH}$ で 0°C 25分間処理して脱アシルさせクロルケトン(8)とする。Cornforthの方法⁴⁹⁾に従って、(8)をTHF中 -75°C で過剰の MeMgCl と反応させると、ケトンだけ反応してラセミ体のクロルヒドリン(9)を与える。これをメタノール中炭酸カリウムで室温に10分間処理するとエポキシド(1)を得る。(1)は夾雑物として*trans, trans, trans* および *trans, cis, cis* 異性体をそれぞれ8%および0~5%含んでいる(NMR分析から)。

以上の合成で、各ステップの収率は(4a)→(4b)、(6b)→(7a)以外はすべて90%以上である。この報文の後、同じ著者(Johnson)によって12-homojuvinateの合成⁴⁷⁾が報告されているが、方法は殆んど同じであるから省略する。

Scheme 7^{33,54)}

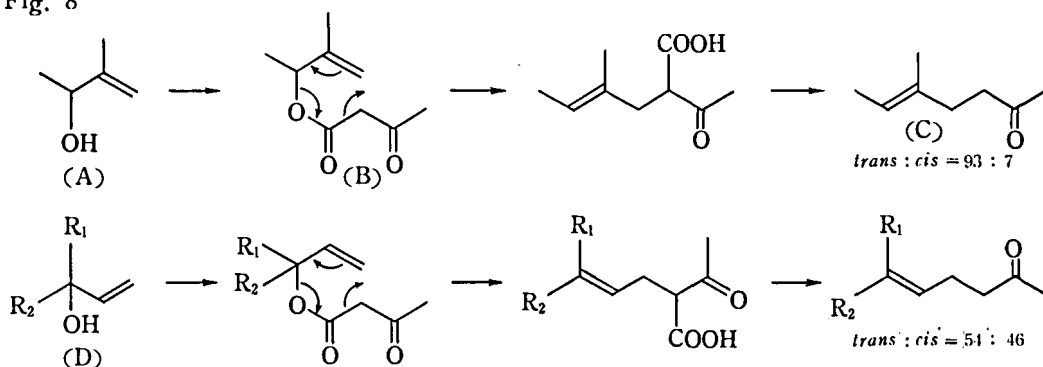
これは森らの発表した、JH、14-homojuvinate および 12-homojuvinate の立体異性体合成に関するものである。この研究のシリーズは各ステップの反応条件の記載、化合物の物理恒数・スペクトル値が詳細で非常に参考になる。

まず、JHの合成について説明すると、エチルメチルケトン(2)にTHF中臭化ビニールのGrignard試薬を作用させ収率74%で3-methyl-1-penten-3-ol(3)を得る。これを48% HBrを用い $5\sim 10^\circ\text{C}$ で処理し収率61%で3-methyl-1-bromo-2-pentene(5a)とする。(5a)とethyl 3-oxo-pentanoate(6)をNaOEt触媒を用いて縮合させ、つづいてケトン分解し、収率51%で C_{10} -オレフィンケトン(8a)を得る。この組成はガスクロ分析およびNMRから*cis* 29%, *trans* 71%であることが分った。ガスクロマトグラフィはキャピラリーカラムを用いると2本のピークに分離するが、

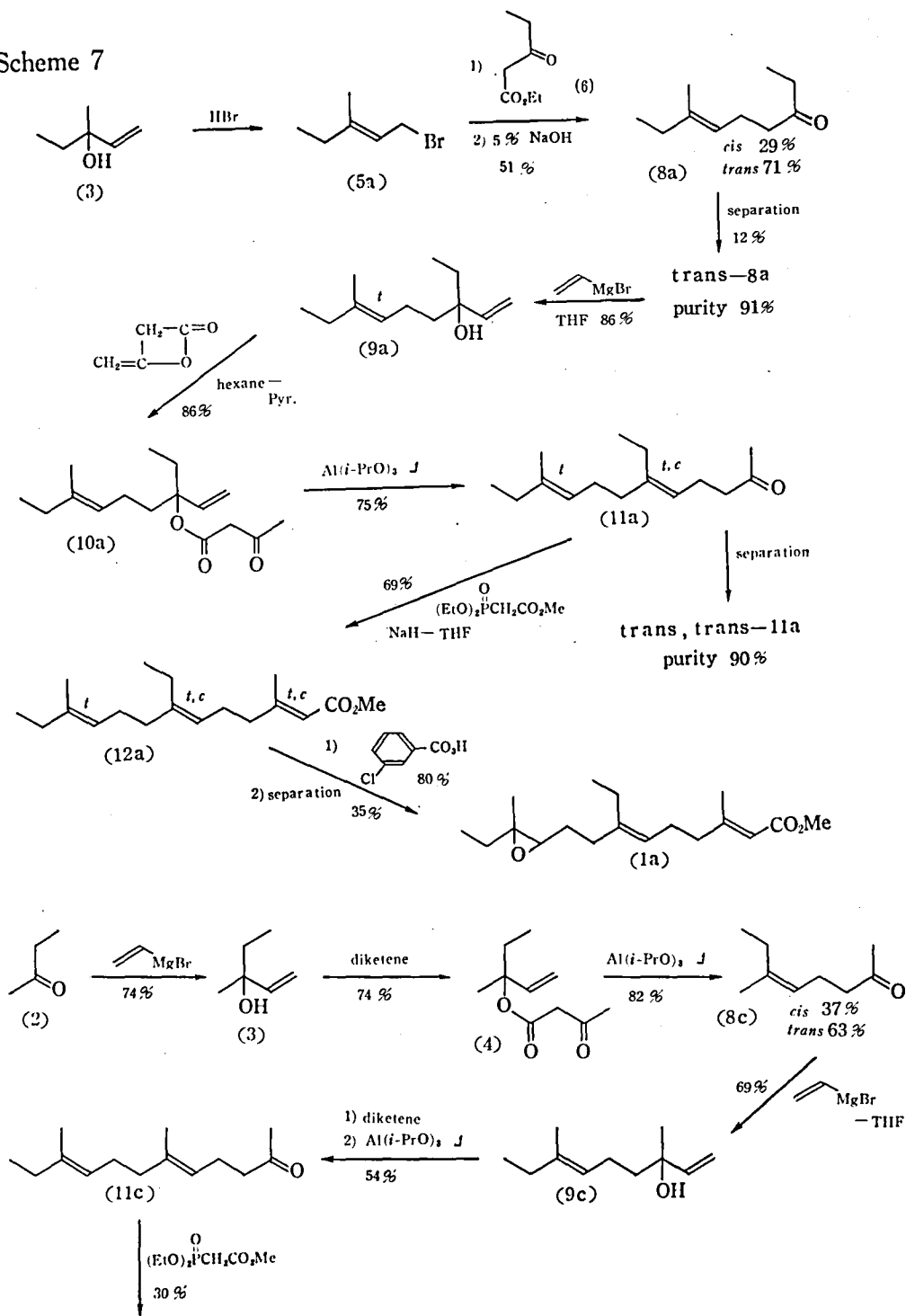
分取ガスクロで2つの成分を単離する試みは、種々のカラムおよび装置を用いても成功しなかった。また(8a)をセミカルバゾンにして分離することも不成功に終わった。しかし、この異性体混合物をdioxolaneにして精密分留することにより、*trans* 91%, *cis* 4%の組成の*trans*-(8a)を得た。*trans*-(8a)にTHF中臭化ビニールのGrignard試薬を作用させて86%収率で第3級アリル型アルコール(9a)とした、この組成は*cis* 2%, *trans* 90%, 構造不明の成分8%であった。(9a)にピリジンを含んだヘキサン中ジケテン^{55,56)}を作用させ収率86%でアセトアセテート(10a)を得る。これをAl-isopropoxide触媒存在下に $140\sim 160^\circ\text{C}$ に5時間加熱転位させ収率75%で C_{15} -オレフィンケトン(11a)を得る。(11a)の組成は*cis, cis* 2%, *cis, trans* 48.5%, *trans, trans* 44%, 構造不明の成分5.5%である。この(11a)にWadsworth-Emmons反応を用いTHF中NaHを触媒としmethyl diethylphosphonoacetateを反応させ C_{17} -メチルエステル(12a)を得た。(12a)は塩化メチレン中 0°C で*m*-クロル過安息香酸と15時間反応させ収率80%でエポキシドを得て、シリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル-エーテル)により $\text{C}_{10,11}$ -エポキシエステル(1a)を35%収率で得た。また(11a)の異性体混合物はこれをセミカルバゾンとして、メタノール-水で再結し、フタル酸で分解して(11a)から20%の収率で*trans, trans* 90%, *cis, trans+trans, cis* 8%, 構造不明の成分2%組成のフラクションを単離した。

つぎに、12-homojuvinate(1c)の合成は、アリル型第3級アルコール(3)とジケテンをトルエン中NaOMeを触媒として 30°C 以下で反応させると74%収率でアセトアセテート(4)が得られる。(4)はAl-isopropoxideを触媒として $140\sim 160^\circ\text{C}$ で5時間加熱すると転位して収率82%で*cis* 37%, *trans* 63%組成の(8c)が得られる。これより先は(1a)合成と同じである。

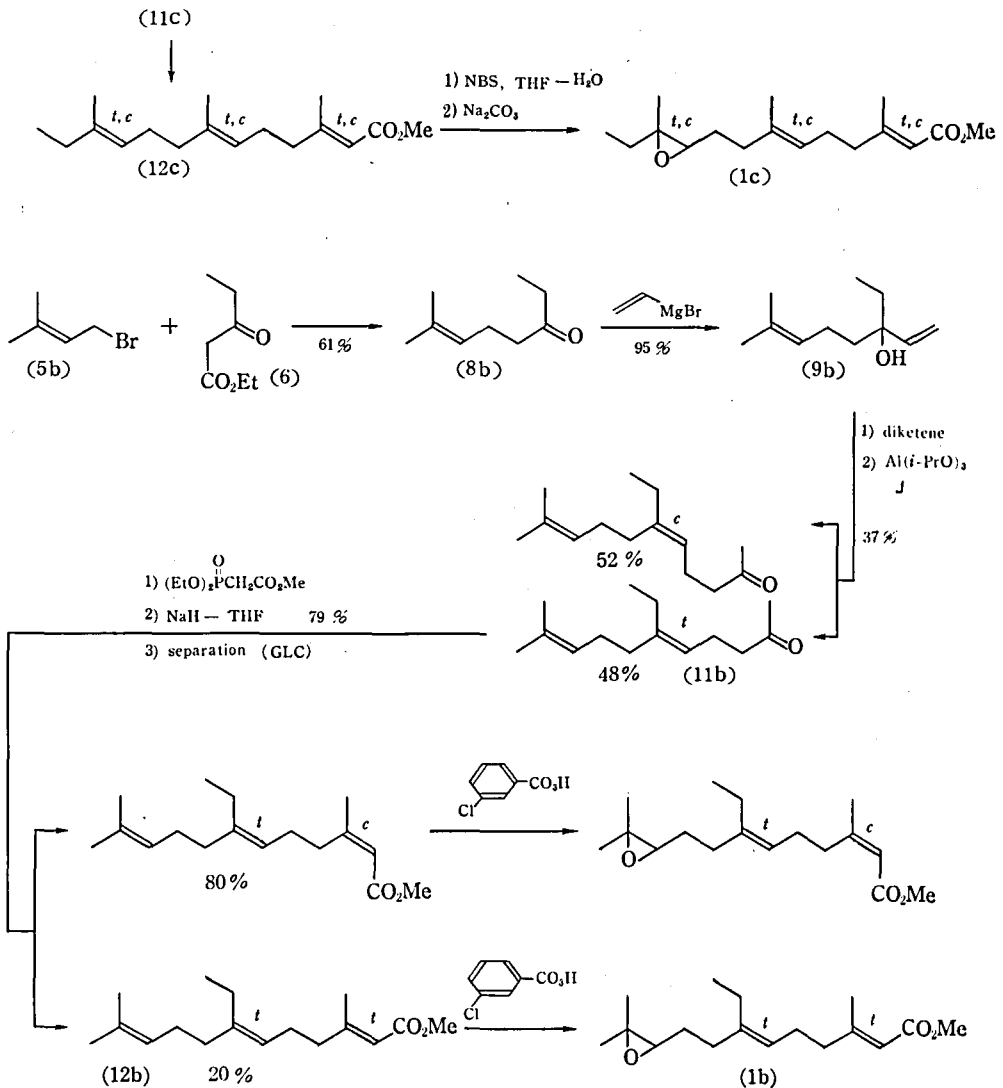
Fig. 8



Scheme 7



Scheme 7 (Cont.)



アセトアセテート (10a) (4) は前述のアリル型アルコールとジケテンの反応以外に、アリル型アルコールを塩基性触媒存在下にアセト酢酸エステルと加熱するCarroll 反応^{57,58)}においても中間体として生成する。一般に第2級アリル型アルコール、例えば3-hydroxy-2-methyl-1-butene (A) より誘導したアセトアセテート(B)の加熱転位反応における立体特異性は非常に優れており、生成するオレフィンケトン(C)は *trans* 93%, *cis* 7%である。しかしながら、第3級アルコール(D)の場合には立体特異性は甚だ阻害されて生成物組成は *trans* 54%, *cis* 46%になる。本合成法の(11a), (8c), (11c) および (11b) はすべて第3級ア

ルコールの後者の例で、生成物中の *cis*, *trans* 組成は 1:1 に近い。(Fig. 8)

最後に、14-homojuvenile (1b) の合成は、イソブレン臭化物 (5b) と (6) を縮合・ケトン分解して収率 61% で C₉-オレフィンケトン (8b) を得、これより第3級アリル型アルコール (9b) を経てジケテンと反応・転位により C₁₄-オレフィンケトン (11b) に導びく、この組成は *cis* 52%, *trans* 48%である。(11b) のセミカルバゾンと分別再結晶させ、しゅう酸分解して(11b) 混合物から 18% の収率で純粋の *trans*-(11b) を得た。これより Wadsworth-Emmons 反応により *cis*, *trans* 80%, *trans*, *trans* 20% 組成の C₁₆-オレ

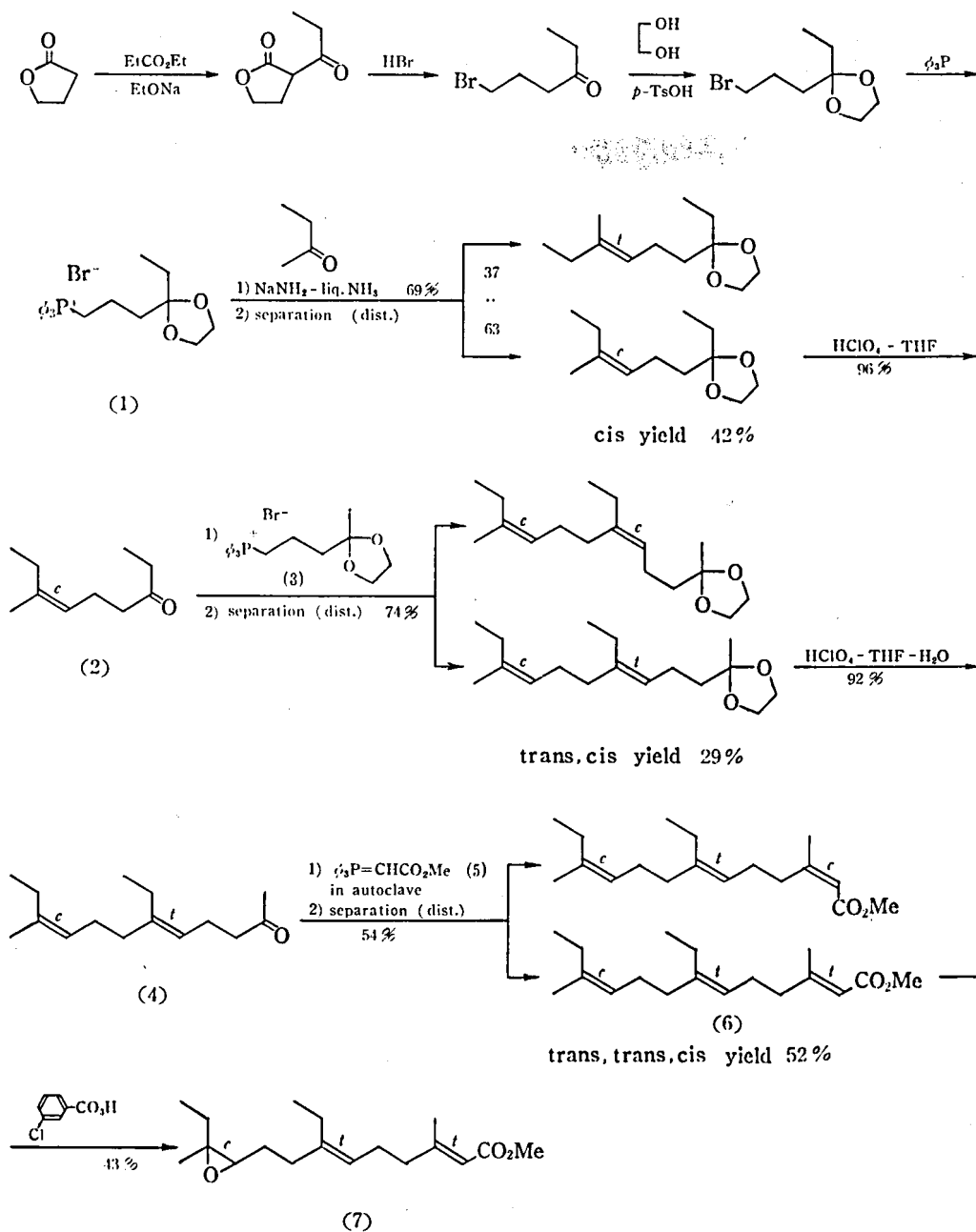
フィンエステル (12b) を得る。分取ガスクロマトグラフィを用いて両異性体を単離し、エポキシド (1b) に導いた。14-homjuvenate は *cis*, *trans*; *trans*, *trans* ともに JH-活性を示すが、後者の方が活性が高いという。

Scheme 8⁹⁾

この合成法は Wittig 反応を用いて C₄+C₆+C₆+C₂

というように各 fragment を順次 3 ステップで組み上げ、そのつなぎ目ごとに三置換二重結合を入れて行く方法である。Wittig 反応は前に述べたように立体特異性は期待できないから、各ステップで生成した異性体はその都度スピニングバンドカラム付精密蒸留装置を用いて分留し、単離した異性体について次の反応を行なっている。この合成法の特徴はつなぎ目の

Scheme 8



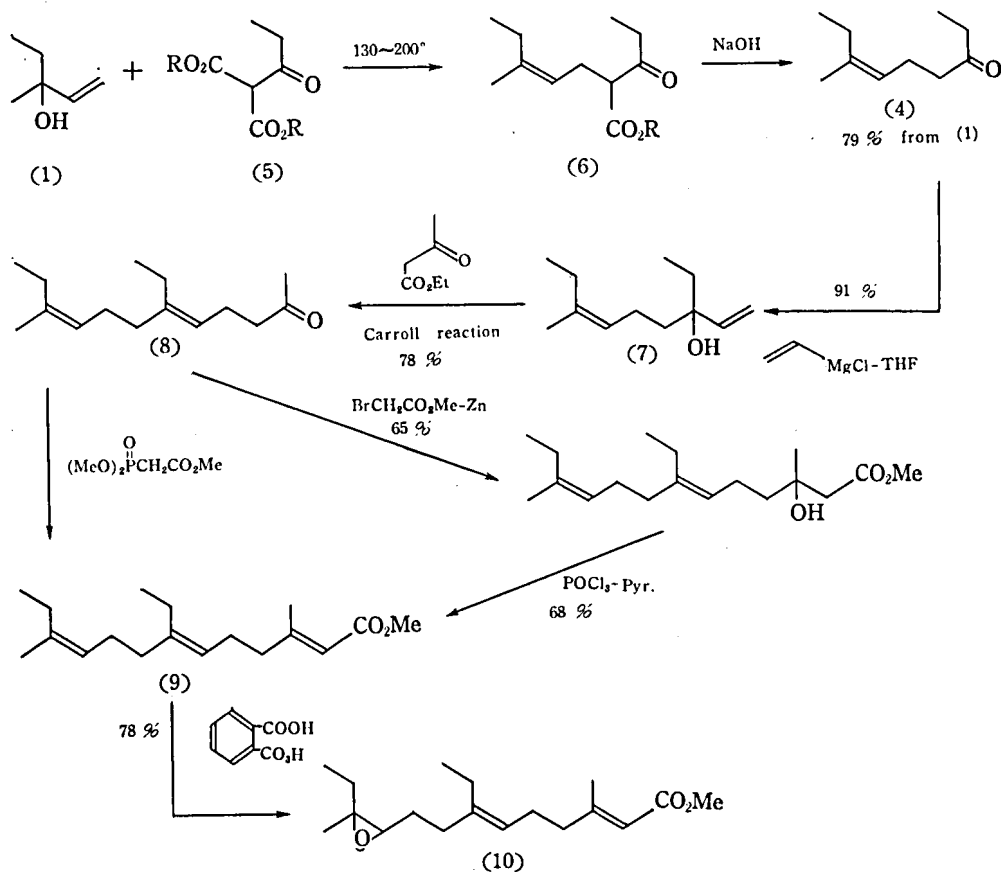
C₃, C₇, C₁₁において側鎖アルキル基の構造を自由に变化させ多種類の同族体を合成できる点にある。

γ -ブチロラクトンに NaOEt を触媒として酢酸エチルまたはプロピオン酸エチルを縮合させ α -アシル- γ -ブチロラクトンとし、これを HBr 処理して ω -ブromo ケトンを得る。カルボニル基をエチレンケタールで保護した後、triphenyl phosphine と反応させて phosphonium bromide (1および3) を合成する。(1) を液体アンモニア中 NaNH₂ で処理し生成した phosphorane とエチルメチルケトンを Wittig 反応で縮合させ 69% 収率でオレフィンケタールを得る。これは *trans* 37%, *cis* 63% の組成であり、100cm のテフロンスピニングバンドカラムで分留し *cis*-ケタールを単離する。これを THF 中 3N-HClO₄ でエチレンケタールを除去し、カラムクロマトグラフィで精製して *cis*-オレフィンケトン(2)を得る。(2)について再び(3)と Wittig 反応を行ない *trans*, *cis*-オレフィンケトン(4)を単離する。(4)から(6)の反応については、一般に Wittig 反応に用いる carboalkoxymethylene triphenylphos-

phorane (5) はケトンと反応しないとされ、この場合は Wadsworth-Emmons 反応を利用するのが普通であるが、本合成法では Fodor⁶⁰⁾ の報文に従ってオートクレーブ中 175°C 17時間反応させて生成物を分留し混合物からの収率52%で *trans*, *trans*, *cis*-メチルエステル(6)を得ている。

この報文中には3回の Wittig 反応により二重結合を生成した際の *cis*, *trans* 異性体の生成比については、最初の Wittig 反応の *cis*: *trans*=63:37 以外には何らの記載もない。筆者の1人(沢田)⁶¹⁾はこの点について検討を行なった。(i) α -アシル- γ -ブチロラクトンのハロゲン化開裂反応は HBr より HCl で行ない、得られた塩化物をハロゲン交換でヨウ化物にする方が収率もよく、Wittig 反応も良好であった。(ii) Wittig 反応は種々の触媒・溶媒を検討したが phosphonium iodide に対して DMF 中 NaOEt を用いた場合収量最高であった。(iii) (4)→(6)の反応は常温では進行しないので Wadsworth-Emmons 反応を用いた。(iv) C₁₀-オレフィンケトン(2)の *cis*, *trans* 異性体

Scheme 9



はガスクロマトグラフィ (PEG-20M, 0.4φcm×150 cm, F.I.D 検出器) で分離することはできなかったため NMR から *cis*: *trans*=65:35 と決定した。(v) (2)→(4)→(6) の過程は異性体を分離することなく、混合物のまま反応を行なった。(4)、(6) は NMR で異性体を定量分析することは不可能であったので、ガスクロマトグラフィで分析し、C_{6,7} 二重結合の *cis*, *trans* 生成比は *cis*: *trans*=35:65 であり、C_{2,3} のそれは 20:80 であった。以上の値より計算すると(6)中の *trans*, *trans*, *cis* は 34%, *all-trans* は 18% となる。

Scheme 9⁶²⁾

7-Methyl-6-nonen-3-one (4) は Scheme 1, 2, 7 に出てきたが、合成は案外複雑である。本合成法は、アリルアルコールと活性メチン、メチレン化合物の反応を用いて天然物合成の中間体としてしばしば用いられる γ, δ -不飽和ケトンの合成を検討したものである。

3-Methyl-1-penten-3-ol (1) と ethyl propionyl-malonate (5) を 130~200°C に加熱し、生成するエタノールを除去した後、脱炭酸すると α -置換- α -エトキシカルボニルケトン (6) が得られ、これをアルカリと加熱してケトン分解すると (4) が得られる。(4) に THF 中塩化ビニールの Grignard 試薬を作用させ (7) とし、Carroll 反応⁶⁷⁾ を用いてアセト酢酸エステルと 165~180°C に加熱して C₁₅-ケトン (8) を得る。

(8) は Wadsworth-Emmons 反応⁶⁸⁾ によって(9)にするか、Reformatsky 反応⁶⁹⁾ によってヒドロオキシエステルとし、ピリジン-ベンゼン中オキシ塩化りんで脱水して(9)を得ている。エポキシ化反応はエーテル中過フタル酸を用いている。本文中には生成物・中間体の *cis*, *trans* 組成については全く記載がない。

Scheme 10^{64, 65)}

Claisen 転位反応は Carroll 反応と共に三置換オレフィンの合成に大きな役割を果たしてきた⁶⁶⁾。第2級アリル型アルコール (A) は ethyl vinyl ether (B) と反応し、エトキシ基がはずれて中間体のアリルビニルエーテルとなる。これを 110°C に加熱すると *trans*-オレフィンを立体特異的に与えることが知られている⁶⁷⁾。しかしながら、同様の Claisen 転位を第3級アリル型アルコール (C) と isopropenyl methyl ether (D) に用いるときは立体特異性は余り期待できない。本合成法に用いられる Claisen 転位反応は後者の例である⁶⁸⁾。(Fig. 9)

この報文は速報と本文に分れ、実験データは詳細である。3-methyl-1-penten-3-ol と ethyl vinyl ether をオルトリン酸の存在下で縮合させてアセタール (2) を得る、これに少量のりん酸を加えて封管中 150°C で 30 分間加熱するとオレフィンアルデヒドの *cis*, *trans* 混合物 (3) が得られる。これを過剰の Grignard 試薬

Scheme 10

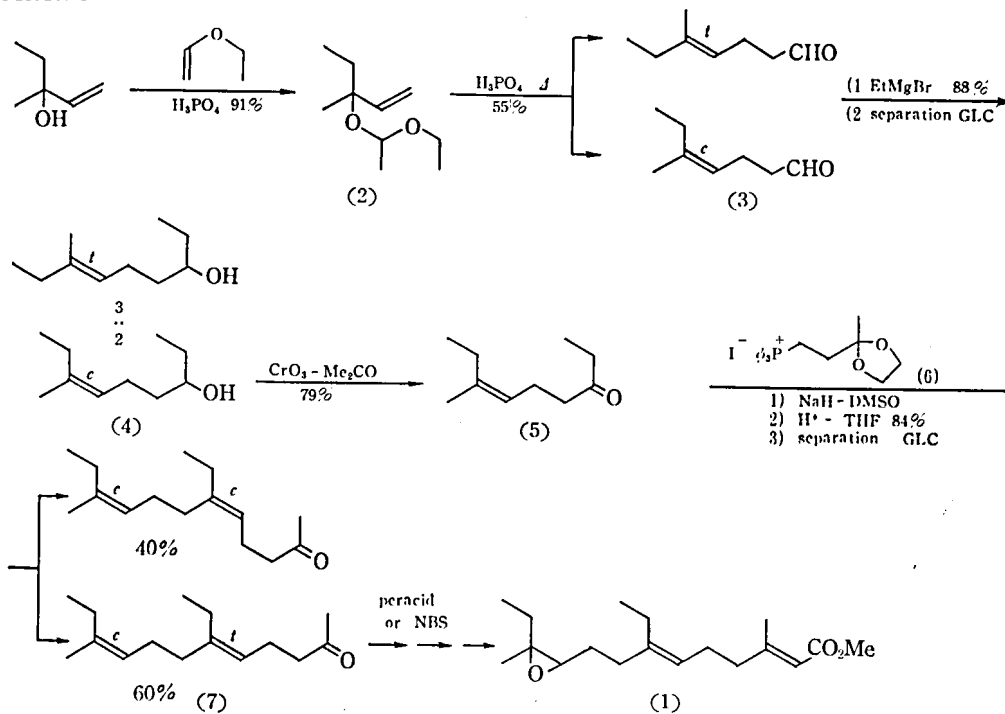
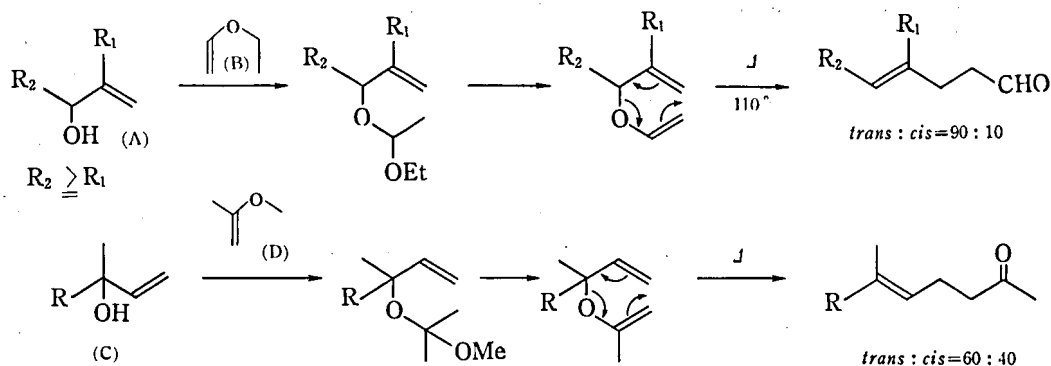


Fig. 9



と反応させて第2級アルコールの *cis*, *trans* 混合物 (4) を得る。その組成は *cis* 38%, *trans* 62% である。分取ガスクロマトグラフィを用いて *cis*-(4) を単離し、Jones 試薬で酸化してケトン(5)とする。(5)と Scheme 8 で用いた triphenyl phosphonium iodide を DMSO 中 NaH で反応させ、つづいて酸でエチレ

ンケタールを除去すると C_{15} -ケトン(7)の *cis*, *cis*: *trans*, *cis*=4:6 の混合物を得る。以後の操作は前述したとおりである。

Scheme 11⁶⁹⁾

この合成法とつぎの Scheme 12 は天然のセスキテルペンとして容易に入手できるファルネソールまたは

Scheme 11

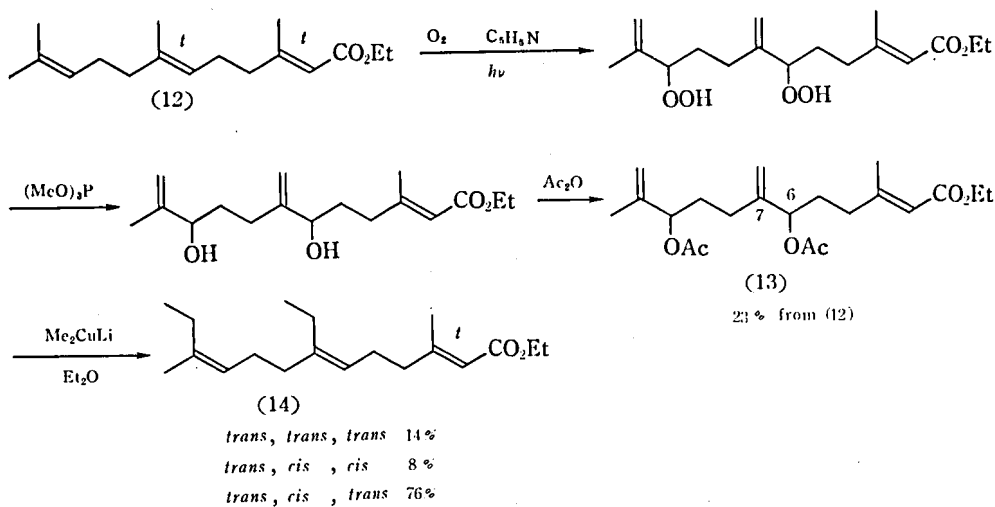
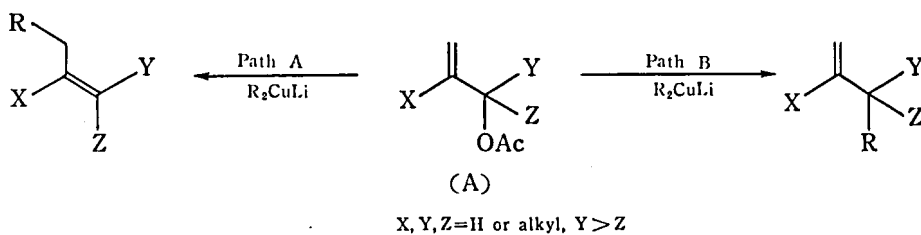


Fig. 10



その酸のエステルを原料として JH を得る方法である。methyl farnesoate (12) の構造を JH の precursor であるメチルエステル(14)と比較してみると、C₇, C₁₁ のメチル基がエチル基になっただけで、非常に似かよっており、(12)のエポキシドも若干の JH-活性を有している。

本合成法の基本は dialkylcopper-lithium, R₂CuLi とアリル型アセテートが反応するとアルキル化された *trans*-三置換オレフィンが得られるという事実に基づいたものである。(A)のような非環状アリル型アセテートの X が入ってくる R₂CuLi の R よりも小さいか同じで、Z が水素原子のときには、アリル転位を伴うアセテートの置換 (path A) が直接置換 (path B) に優先して、*trans*-三置換オレフィンが立体選択的に、かつ高収率で得られる。(Fig. 10)

原料の *all trans*-ethyl farnesoate (12) をピリジン中で光化学的に空気酸化し生成したヒドロパーオキシドを trimethylphosphite を用いて 5°C で還元し、無水酢酸で第 2 級水酸基をアセチル化し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し(13)を得る。ここまで

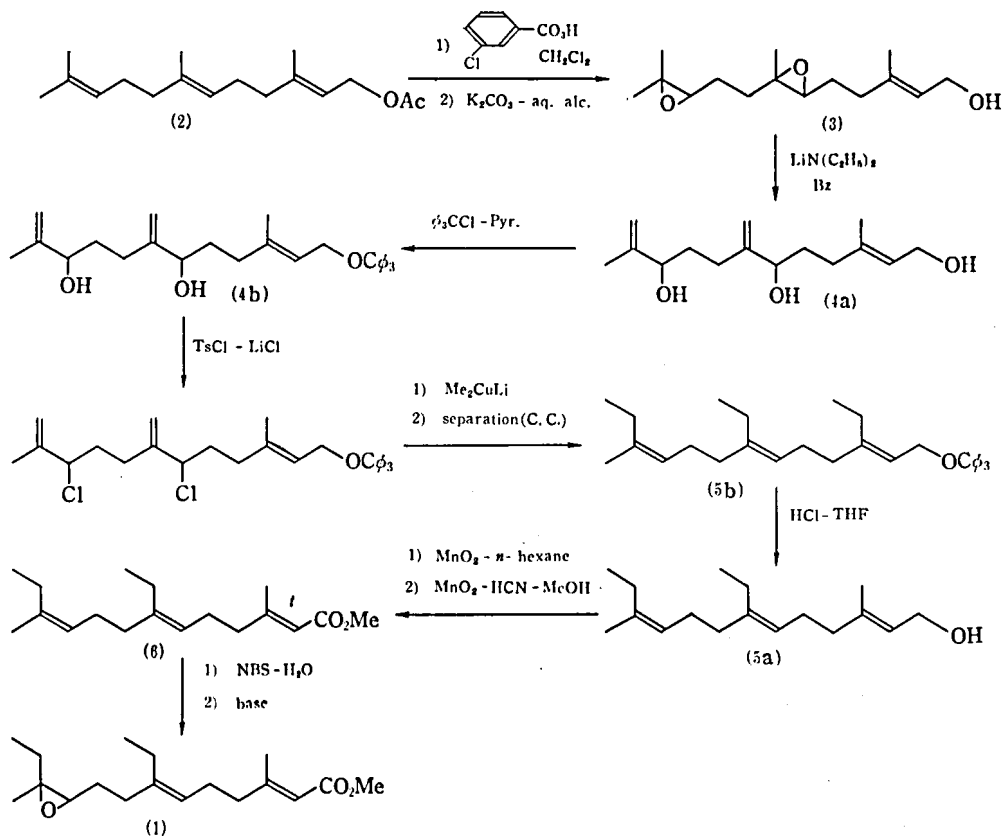
の収量は 23% である。(13) をエーテル中 -10°C に冷却し Me₂CuLi で 30 分間反応させると定量的に C₁₅-メチルエステル(14)が得られる。この組成は *all trans* 14%; *trans, cis, cis* 8%; *trans, cis, trans* 76% であって、目的とする *trans, trans, cis* 異性体は得られなかった。これは C_{6,7} において X が入ってくる R より大きい場合には *cis*-オレフィンが立体特異的に生成するためである。ただ、エーテルの代わりに THF を使用すると *trans, trans, cis* が若干量生成するという。

Scheme 12⁷⁰⁾

前例と同じく、原料に *all trans*-farnesol のアセテートを用い、C_{6,7}, C_{10,11} において酸化・脱離・メチル化を行ない JH に導く方法で、メチル化には前例と同じく Me₂CuLi を用いている。

アセテート(2) (ファルネソールをそのまま用いるとエポキシ化の際選択性が低下する) を塩化メチレン中 2 当量の *m*-クロル過安息香酸で 0°C 15 分間処理し、加水分解して得たジエポキシド(3) をベンゼン中 5 当量のジエチルアミンリチウムと 1 時間還流すると(4a) となる。これをシリカゲルクロマトグラフィで精製し、

Scheme 12



Scheme 13

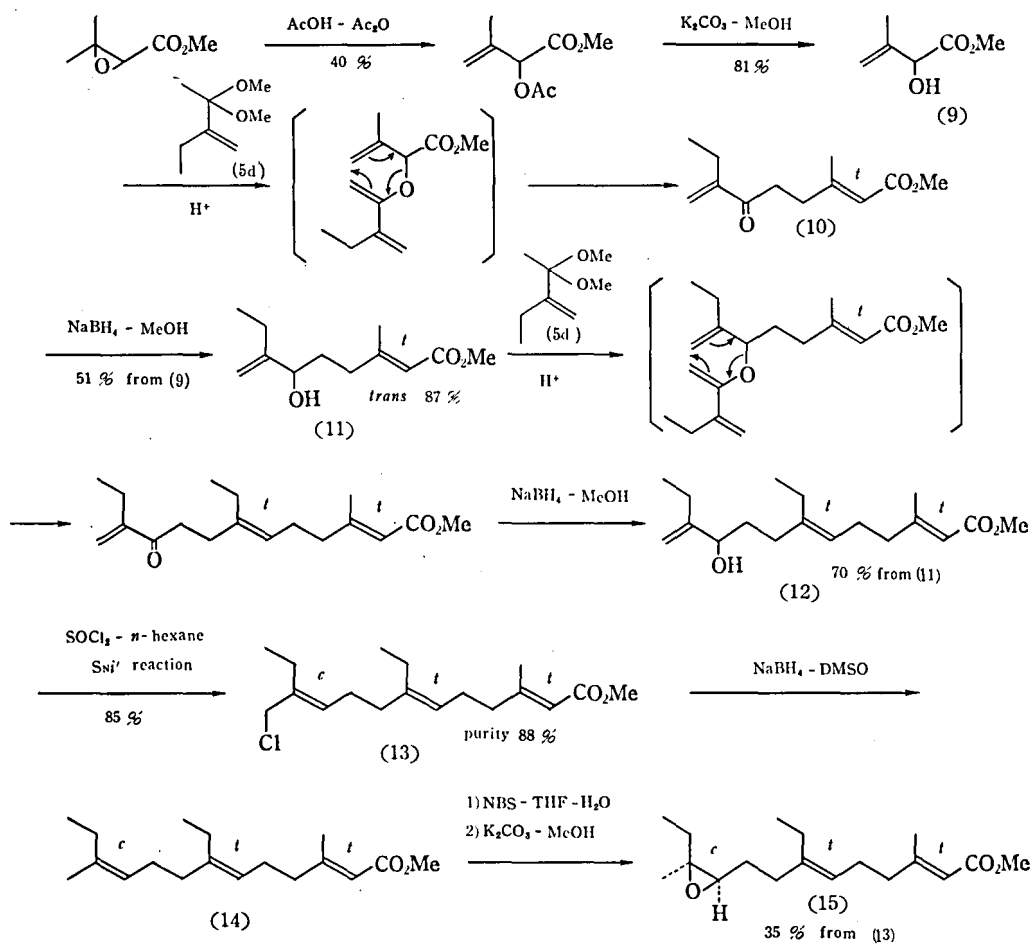
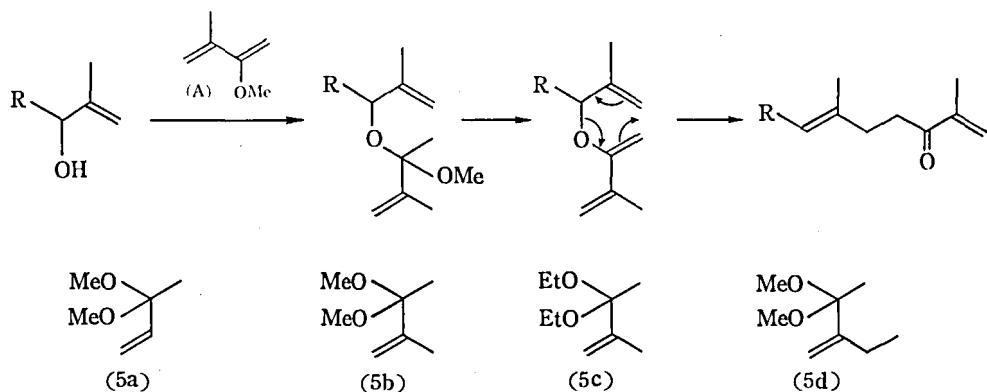


Fig. 11



第1級アルコールのみを tritylchloride-pyridine を用いて tritylation する。(4b) は Stork の方法⁷¹⁾ に従ってアリル型アルコールをエーテル-HMPA 中でメチルリチウム処理後 *p*-TsCl-LiCl と室温で24時間反応させると転位していない *bis* allylic chloride となる。これに 5°C で1時間5当量の Me_2CuLi を作用させると (5b) になり、シリカゲルクロマトグラフィで精製後、HCl-THF で加水分解して得た (5a) は Scheme 5 で述べた方法⁴⁵⁾ で (6) とする。ガスクロマトグラフィによる組成は *trans, trans, cis: all-trans: trans, cis, cis: trans, cis, trans* が 1:1:1:2 であった。各反応段階の収率はすべて50%以上である。

Scheme 13⁷²⁾

Claisen 転位反応による *trans*-三置換オレフィンの合成については、Scheme 10においてアリル型アルコールと ethyl vinyl ether または isopropenyl methyl ether との縮合転位反応を説明したが、methoxyisoprene (A) もテルペン類の合成に広く用いられている⁷³⁾。しかしながら、これらの反応条件は触媒・温度ともに過激で、生成物の異性化、重合は避け難かった。

Johnson らはさらに温和な条件下で使用できる試薬について検討し、5a~d のオレフィンケタール類が優れた性質を持っていることを見出した。すなわち、(i) 従来のジエノールエーテルよりも入手しやすい、(ii) 低温、短時間、弱酸性溶媒中で反応が進行し、収量も良好である。(iii) Diels-Alder 反応や重合の怖れが少ないのでハイドロキノンなどを添加する必要がない。(iv) 温和な反応条件のため化合物の幾何異性化を最小限度にとどめる。(Fig. 11)

本合成法はこの olefinic ketal Claisen 反応を2回利用して JH を合成するものである。methyl 3-methyl-2,3-epoxybutanoate を Ac_2O -AcOH (3:17) で処理するとアセトキシエステルが40%収率で得られ、 K_2CO_3 -MeOH で 0°C 1分間処理するとアセテートが選択的に加水分解されて第2級アリル型アルコール(9)が得られる。(9)に約10当量のオレフィンケタール

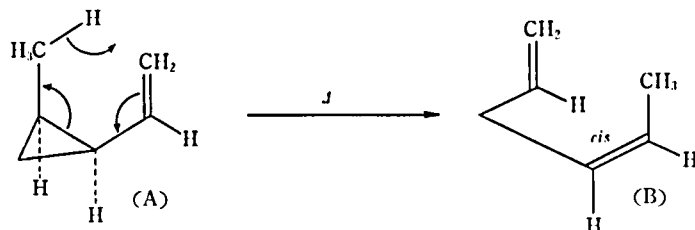
(5d) と1当量の2,4-ジニトロフェノールを加え、トルエン中で100°C に8時間加熱し得られる生成物を Florisil-クロマトグラフィで精製し(10)を得る。これをメタノール中 0°C で NaBH_4 還元を行ない、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると51%収率(9)から(11)を得る。(11)の組成は *trans* 87%, *cis* 13%であった立体化学的純度が期待していたほど高くなかったのは Claisen 転位後直ちに酸触媒による異性化反応が起るためと考えられる。幸なことに、この *cis*-異性体は *trans* よりも揮発性であるから精密分留で除去することができる。精製した *trans*-エステル(11)は再び(5d)と反応させ、つづいて還元すると70%収率で C_{17} -エステル(12)が得られる。シリカゲルクロマトグラフィで精製した(12)には他の異性体は含まれていない。(12)をヘキサン中 0°C で塩化チオニルと17時間反応させると Sn^{IV} 反応を行なって85%収率で塩化物(13)を与える。この中には(12)のOHがClで置換された第2級塩化物も約12%混在している。(13)の混合物をそのまま50°Cで1,5-hexadiyn を含んだ DMSO 中1当量の NaBH_4 で還元すると *trans, trans, cis*-メチルエステル(14)が得られる。(13)の中に混在していた第2級塩化物に由来する夾雑物は(14)をブロムヒドリンにしてシリカゲルクロマトグラフィで精製するとき容易に除去できる。

Scheme 14⁷⁴⁾

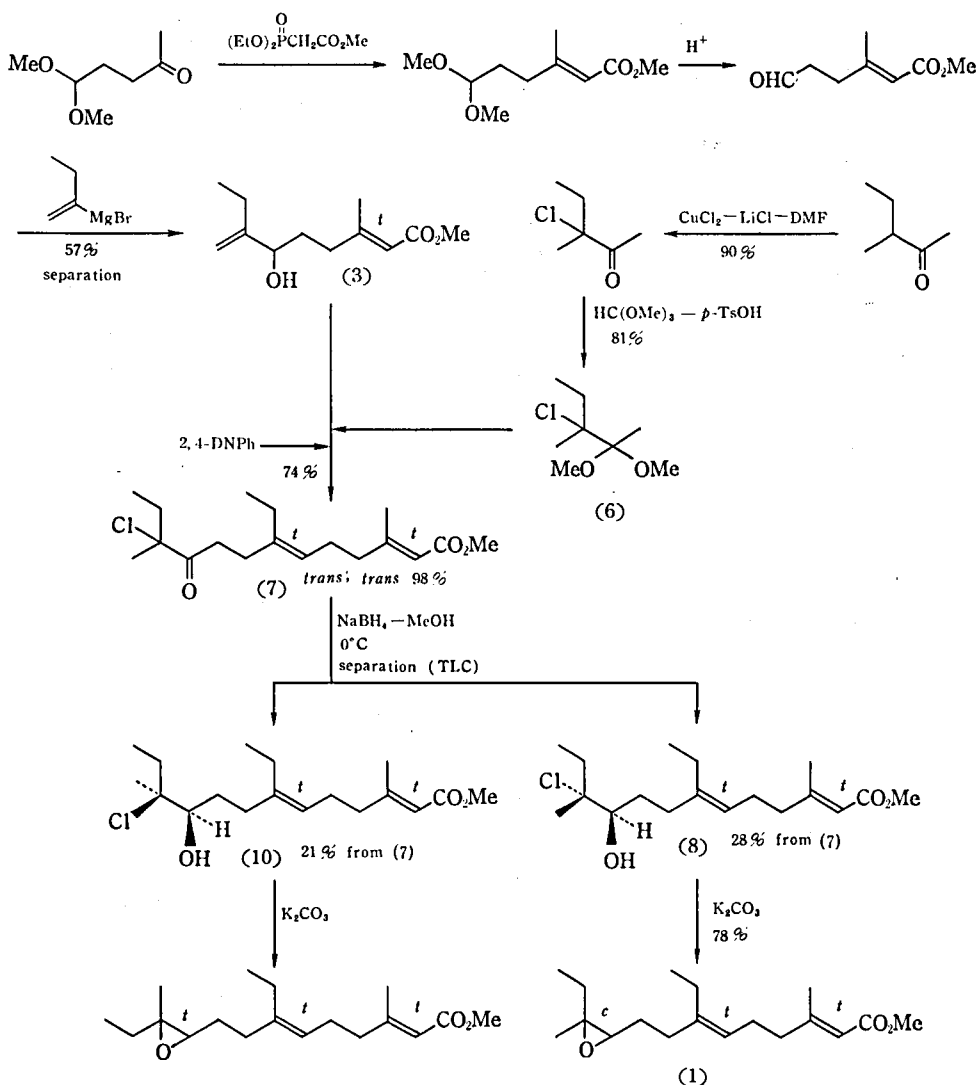
前例の Scheme 13 では Claisen 反応を2回繰り返して得られた C_{15} -ケトエステル (Scheme 13 (12) の前の化合物) から JH まで5ステップの反応が必要であった。本合成法ではこの短縮化を目的とし、オレフィンケタールの代りに α -クロルケタール (6) を用い一挙にクロルケトエステル (7) を得て、これを還元したクロルヒドリンを直接エポキシドに導くことにより見事に成功している。

α -クロルケタール (6) は 3-methyl-2-pentanone を Kosower の方法⁵²⁾ により α -位に塩素化し、メタノール中 *p*-TsOH を触媒としてオルソギ酸メチルと

Fig. 12



Scheme 14



反応させて得る。一方、レプリナルデヒドのジメチルアセタールに Wadsworth-Emmons 反応で methyl diethyl phosphonoacetate を反応させて得たアセタールエステルを酸加水分解して methyl 3-methyl-6-oxo-2-hexenoate を得る。この化合物は Scheme 3 の (5) と同じである。これに THF 中 2-bromo-1-butene の Grignard 試薬を作用させると (3) が得られる。ただし、(3) は *cis*: *trans* = 1:3 の混合物で分留により *trans*-(3) を単離せねばならない。また (3) は Scheme 13 の方法でも得られる。

trans-第2級アリル型アルコール (3) に4当量のクロルケタール (6) と0.1当量の2,4-ジニトロフェノー

ルを加えトルエン中で 95°C に14時間加熱し、生成するメタノールを Dean-Stork のトラップを用いて除去する。生成物はシリカゲルクロマトグラフィで精製し、収率74%で α -クロルケトン (7) を得る。これは *trans, trans* が98%以上の純度をもっている。(7) を $\text{NaBH}_4\text{-MeOH}$ または $\text{LiAlH}_4(\text{t-BuO})_3$ を用い 0°C で還元するとクロルヒドリンが2種 (8と10) 生成する。(8) が (10) より多く生成する。両者を薄層クロマトグラフィで分離し、それぞれを $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-MeOH}$ で処理すると *trans, trans, cis* エポキシド (1) と *all-trans* 異性体を得る。

Scheme 15⁷⁵⁻⁷⁷⁾

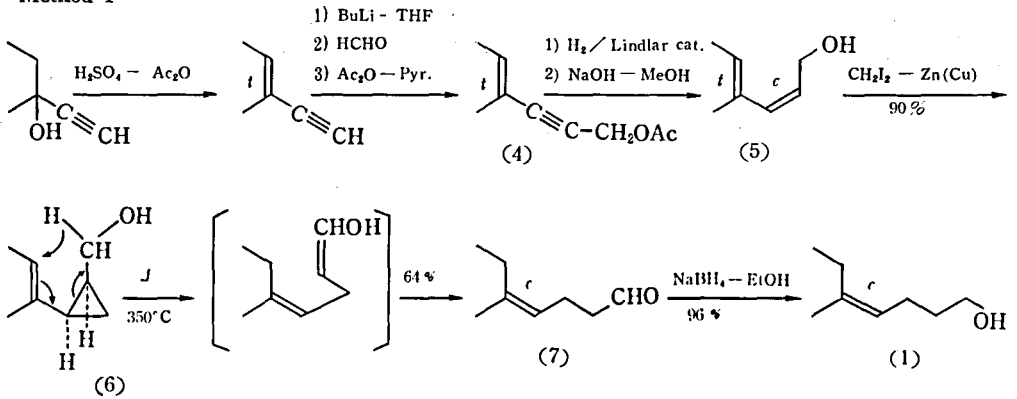
この合成法では、まず 5-methyl-*cis*-4-hepten-1-ol (1) の新しい立体特異的合成法が 2 種発表されている。

第 1 法: この合成法は *cis*-2-methyl vinyl cyclopropane (A) が加熱により下記のように転位して立体特異的に *cis*-1,4-hexadiene (B) を与える反応⁷⁸⁻⁸¹⁾ を利用している。(Fig. 12)

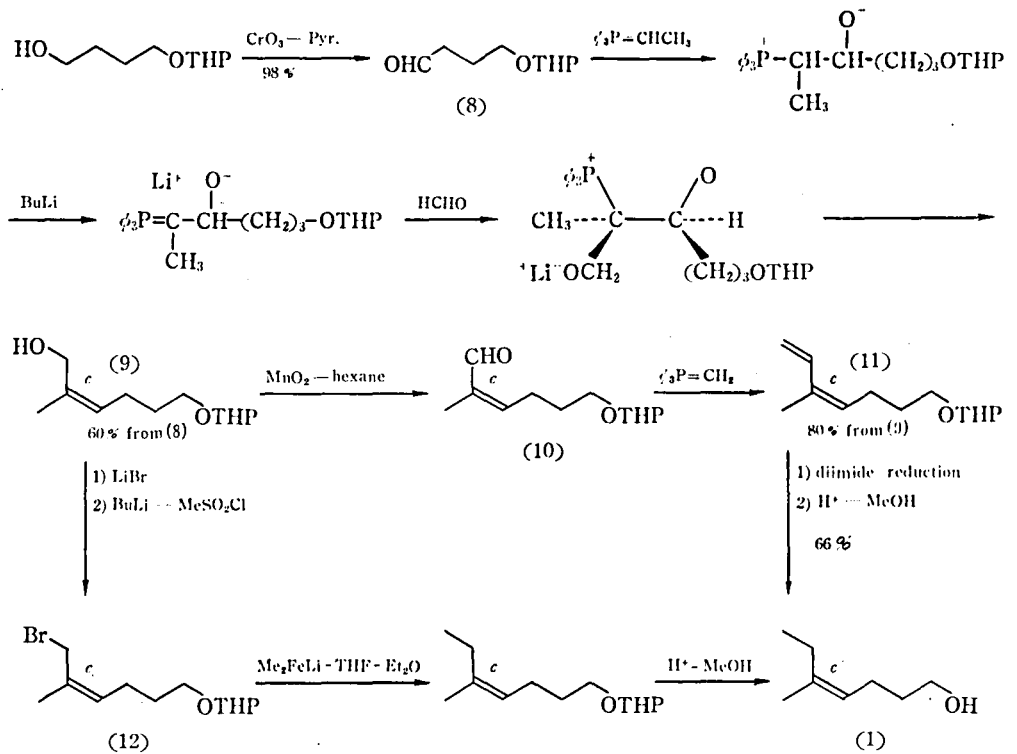
3-Methyl-1-pentyn-3-ol を $H_2SO_4-Ac_2O$ で脱水しスピニングバンドカラムを用いて分留し、得られた *trans*-3-methyl-3-penten-1-yne は THF 中 $-78^\circ C$, 30 分間 *n*-BuLi 処理し、つづいてパラホルムアルデヒドを加えて hydroxymethylation を行ない⁴²⁾, さらにピリジン中無水酢酸を用いてアセチル化するとアセテート(4)が得られる。(4)の三重結合のみを Lindlar

Scheme 15

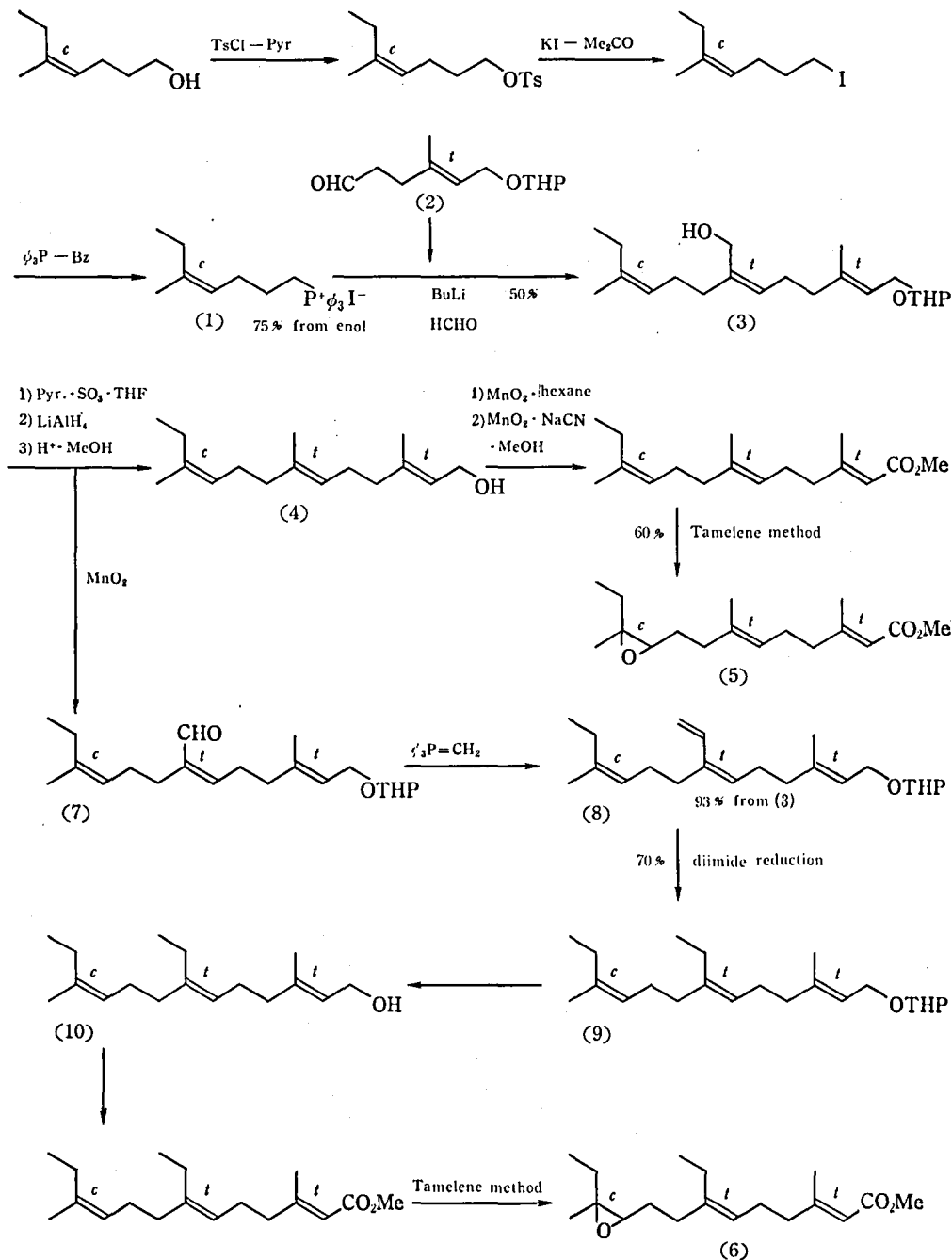
Method 1



Method 2



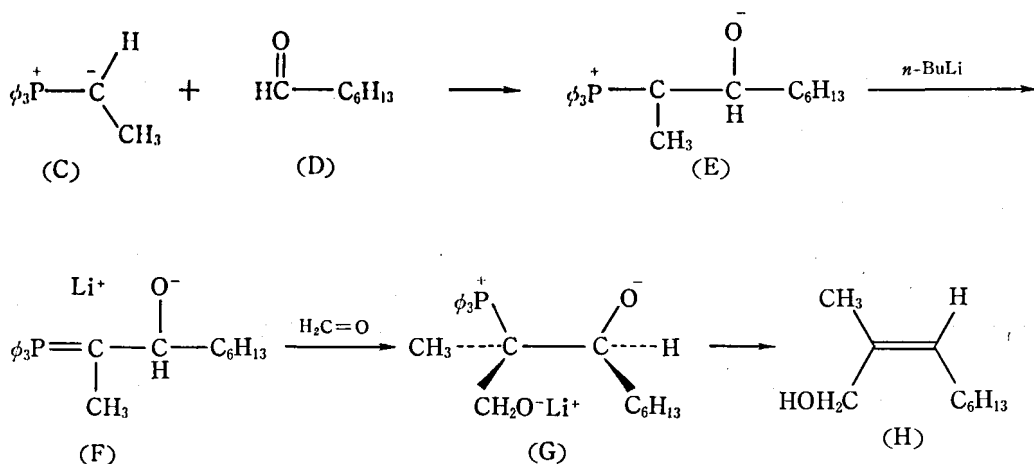
Scheme 15 (Cont.)



触媒を用いて選択的に水素化し、NaOH-MeOH で加水分解すると 4-methyl-*cis, trans*-2,4-hexadien-1-ol (5) が高収率で得られる。(5) のエーテル溶液に、Zn-Cu couple のエーテル懸濁液にヨウ化メチレンを加えて調製した Simmons-Smith 試薬⁸²⁾ を加え 2 時

間環流すると *cis*-置換された cyclopropyl carbinol (6) が得られる。パイレックスカラムにパイレックスのヘリックスを充填して 350°C に加熱し、これに (6) を通すと 64% 収率で純粋の *cis*-オレフィンアルデヒド (7) が得られる。これを NaBH₄-EtOH を用い 0°C で

Fig. 13



還元すると96%収率で目的とする(1)が得られる。

第2法： β -oxidophosphonium ylide法を利用して、Schlosser⁸³⁾はこの方法で得られた2-methyl-1-phenyl-1-buteneに $trans:cis=97:3$ の高度の立体特異性を見出し、Corey⁸⁴⁾は cis -2-methyl-3-alkyl allyl alcoholの合成に利用できることを見出した。すなわち heptanal (D) と ethylidene triphenylphosphorane (C) とを $-78^\circ C$ で THF 中に反応させ、生成する betaine (E) をひきつづき $-78^\circ C$ で $n-BuLi$ で処理すると β -oxidophosphonium ylide (F) を与える。この溶液に $0^\circ C$ でパラホルムアルデヒドを加え生成した β, β' -dioxidophosphonium 誘導体 (G) から triphenylphosphine oxide が脱離して 1-hydroxy-2-methyl-*cis*-2-nonene (H) が73%収率で得られる。(Fig. 13)

1,4-Butanediol の一方の水酸基を THP で保護した後、無水クロル酸-ピリジンコンプレックスで酸化してアルデヒド(8)を得る。これを THF 中 $-78^\circ C$ で ethylidene triphenylphosphorane と反応させると中間体として betaine が生成する。約5分後 $n-BuLi$ を加えると濃赤色の β -oxidophosphonium ylide の溶液が得られる。これに $0^\circ C$ でパラホルムアルデヒドを加え、生成物をアルミナクロマトグラフィにより精製すると、収率60%で純粋のアルコール(9)が得られる。(9)はヘキサン中活性二酸化マンガンで酸化してアルデヒド(10)とし、methylene triphenylphosphorane と反応させて共役ジエン(11)とした後、シイミド還元⁸⁵⁾を行なう。この還元は三重結合、モノ、ジ置換二重結合は還元するが、三置換二重結合は還元しない特徴がある。すなわち、微量の硫酸銅を含んだエタノール中で過剰のヒドラジンと30%過酸化水素を

作用させて還元し、その後、酸触媒で加水分解すると(1)を得る。(1)はまた別のルートからも合成される。すなわち、(9)と過剰の $LiBr$ のエーテル溶液を $-78^\circ C$ に冷却し、 $n-BuLi$ および $MeSO_2Cl$ で処理すると臭化物(12)になる。(12)を THF-エーテル(4:1)中 $-78^\circ C$ で Me_3FeLi と反応させ Cross coupling⁸⁶⁾を行ない、つづいて酸で THP 基を除去すると収率77%で純度95%の(1)が得られる。 Me_3FeLi をことさら使う必要はなく Me_2CuLi の方が有効である。

上記の2法により合成された 5-methyl-*cis*-4-hepten-1-ol を用いて JH を得るには、まず、tosylate を経てヨウ化物にし、ベンゼン中 triphenylphosphine と反応させて出発物質から75%収率で phosphonium iodide (1) を得る。これに前述の β -oxidophosphonium ylide 法⁸⁴⁾を適用し、THF 中 $0^\circ C$ で $n-BuLi$ 処理し phosphorane とした後、 $-78^\circ C$ でアルデヒド(2) (Scheme 3 の route-A から誘導できそう)を加え生成した betaine を $sec-BuLi$ で処理し β -oxidophosphonium ylide とする。これにパラホルムアルデヒドを加えて50%収率で純粋の *trans, trans*-オレフィンアルコール(3)を得る。これには他の異性体、不純物は含まれていない。

(3)から $dl-C_{18}JH$ (6) を合成するには、ヘキサン中活性二酸化マンガンでアリル型アルコールをアルデヒド(7)とし、これに Wittig 反応でメチレン基をつけ生成したビニール化合物(8)をシイミド還元⁸⁵⁾によってトリエン(9)とし、THP 基を除去した後、Scheme 5 と同様の方法を用いる。

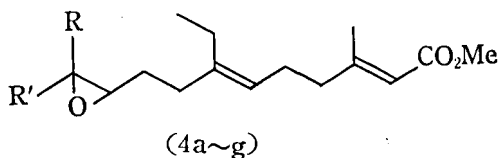
(3)から $dl-C_{17}JH$ (5) を得るには、Corey の方法⁸⁷⁾に従い、(3)を THF 中 $0^\circ C$ で過剰の $C_6H_5N-SO_3$ complex を用いて処理し、反応液は薄層クロマトグ

ラフィでチェックし完全に(3)が硫酸エステルのピリジン塩になったら、過剰のLiAlH₄-THFを加えて完全にエステルを還元して(4)を得る。この還元法はアリルまたはベンジル型アルコールの脱酸素反応に有効であり、反応中 *cis*, *trans* 異性化、アリル転位などの副反応が起らない特徴を有している。(4)→(5)の反応は前述のとおりである。

Scheme 16⁸⁸⁾

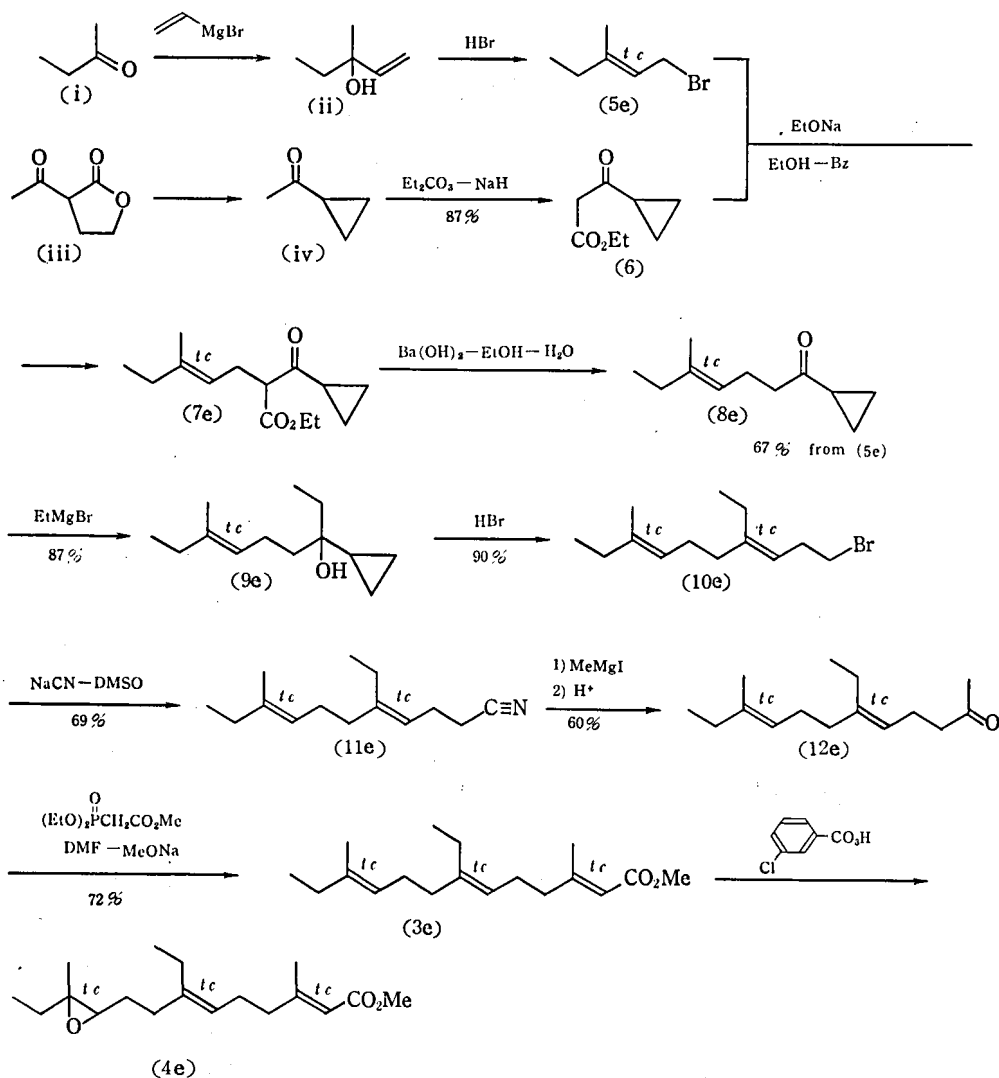
森らは Scheme 7 を改良し、側鎖アルキル基をおきかえた同族体が容易に得られる合成法を提案し、右記のような7種の同族体を合成し、その生理活性についても報告している。(Fig. 14)

Fig. 14



	R	R'		R	R'
a	H	H	e	Et	Me
b	H	Me	f	Et	Et
c	Et	H	g	Pr	Me
d	Me	Me			

Scheme 16

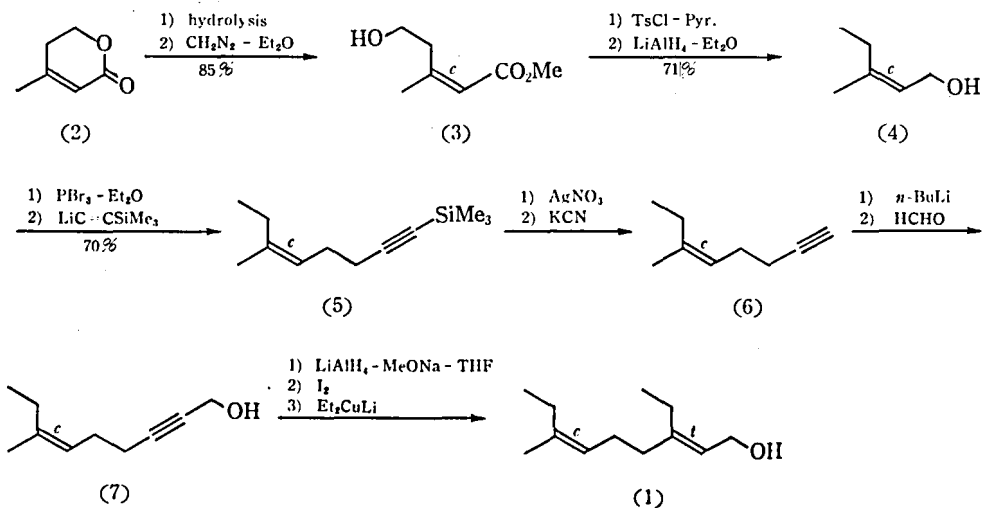


その中、主として (4e) の合成について説明する。適当なケトン (i) (e の場合はエチルメチルケトン) と臭化ビニールの Grignard 試薬より得た第3級アリル型アルコールを Julia の方法により HBr 処理して (5e) を得る。一方、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン (iii) より得た cyclopropyl methyl ketone (iv) にベンゼン中 NaH 触媒下で炭酸ジエチルを作用させ87%

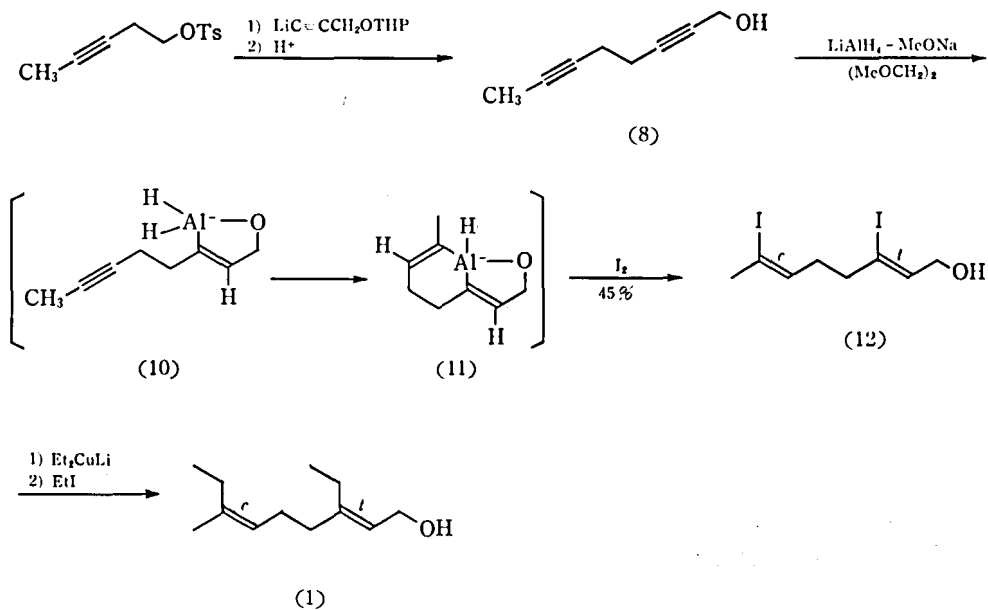
収率で β -ケトエステル (6) を得る。 (5e) と (6) をエタノール-ベンゼン (1:2) 中 NaOEt を用いて縮合させ、生成した β -ケトエステル (7e) は Ba(OH) $_2$ ·8H $_2$ O -EtOH-H $_2$ O 中で還流して脱カルボエトキシして (8e) を得る。 (5e) からの収率は67%。 (8e) に臭化エチルの Grignard 試薬を作用させて収率87%でアルコール (9e) とする。この第3級アリル型アルコールを

Scheme 17

Method 1



Method 2



Julia の方法に従い、氷冷した48% HBr 中に攪拌下に滴下し、5~10°Cで30分間反応させ、シクロプロパン環を開裂すると収率90%で(10e)を得る。さらにこの臭化物を DMSO 中シアン化ナトリウムで処理して収率69%でニトリル(11e)とし、これをベンゼン溶液をヨウ化メチルの Grignard 試薬のエーテル溶液に滴下し、還流後稀塩酸で分解してケトン(12e)を得る。(12e)は Wadsworth-Emmons 反応を適用して DMF 中 NaOMe を触媒として methyl diethylphosphonoacetate と反応させ収率72%でエステル(3e)とする。エポキシ化は塩化メチレン中 *m*-クロル過安息香酸を作用させ、生成物は減圧蒸留($b_{0.2}$ 130~145°C)で精製する。

以上の方法は立体選択性に乏しい欠点はあるが、操作が簡単でステップが短かく、収率がよいという特徴があり、例えば30gのC₆-臭化物(5e)から10日間以内にC₁₈-エステル(3e)を8.5g合成することができるという。C₁₈-エポキシド(4e)中の *trans, trans, cis* (天然 JH と同じ立体構造) および *all-trans* (JH について活性が大きい) 異性体の含有率はそれぞれ12%と30%である。

Scheme 17⁹⁰⁾

Corey は Scheme 5 と15に合成法を提案しているが、その中で合成し難い化合物は3-ethyl-7-methyl-*trans, cis*-2,6-nonadien-1-ol (1)であった、この Scheme はこのホモイソプレン構造の新しい立体特異的合成法についてである。

第1法: δ -ラクトン(2)を加水分解して生成したオキシ酸をエーテル中ジアゾメタンでエステル化し85%収率で(3)を得る。これを tosylate にした後 LiAlH₄ で還元し71%収率で3-methyl-*cis*-2-penten-1-ol(4)を得る。(4)はエーテル中0°Cで2当量の PBr₃ を用いて臭素化し、これに lithio-1-trimethylsilylpropyne を作用させ70%収率で(5)を得る。(5)から(1)への転換は Scheme 5 と同じである。

第2法: 3-pentyn-1-ol の tosylate をジオキサソ中 3-lithiopropargyl-OTHP と還流反応させた後、酸加水分解して THP 基を除去し octa-2,6-diyn-1-ol (8)を得る。(8)をジメトキシエタン中、LiAlH₄-NaOMe と20時間還流すると、生成した有機アルミニウム中間体(10)は残った二重結合と互に付加して(11)となる。これをヨウ素化して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると収率45%で(12)が得られる。これをエーテル中 Et₂CuLi と反応させ、ひきつづいて大過剰のヨウ化エチルを加えて残っている有機金属化合物を完全にエチル化すると収率60%で(1)となる。Corey はこの報文では、(1)を用いて dehydro-C₁₈ JH (methyl 7-ethyl-3, 11-dimethyl-10, 11-*cis*-epoxy-2, 4, 6-

trans, trans, trans-tridecatrienoate) を合成している。これから選択的に二置換二重結合だけを還元しようと試みているが、ジイミド還元で少量の JH が得られたが、副生物が多く成功とはいえなかった。この dehydro 体は Pyrrhocoris に対して天然 JH の5倍の効力があり、Orthoptera に対しても活性があるが、*A. polyphemus* に対しては非常に活性が低いと報告されている。

Scheme 18⁹⁰⁾

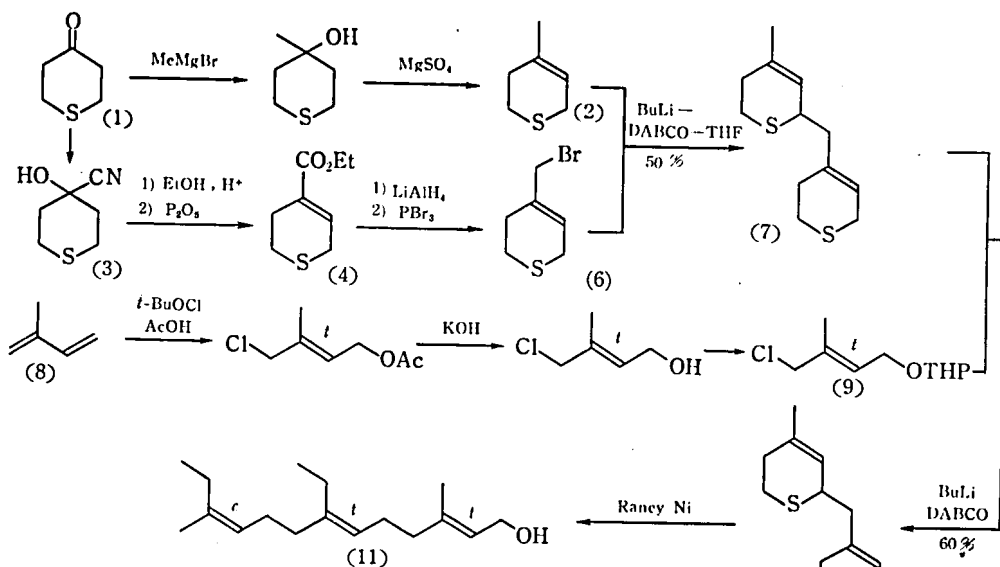
最近イオウ特有の反応性を巧みに利用して、短かいステップで JH precursor を立体特異的に合成する方法が発表された。

第1法: アクリル酸メチルと硫化水素から容易に得られるテトラヒドロチアピロン(1)より Grignard 反応、脱水を経て4-メチル-4³-ジヒドロチアピラン(2)を合成し、一方(1)からシアンヒドリル(3)を経てエステル(4)を得る。(4)を還元・臭素化して得た(6)と(2)を THF 中 *n*-BuLi-DABCO(1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane)⁹¹⁾を用いて縮合させると収率50%で二量体構造の(7)が得られる。これにイソプレンから誘導した(9)を同様に縮合させ収率60%で(10)を得る。(10)をラネーニッケルで水素化脱硫した後、THP をはずすと JH と同じ立体配置の(11)がほぼ純品として単離できる。(11)は Scheme 5 の(14)と同一物質である。

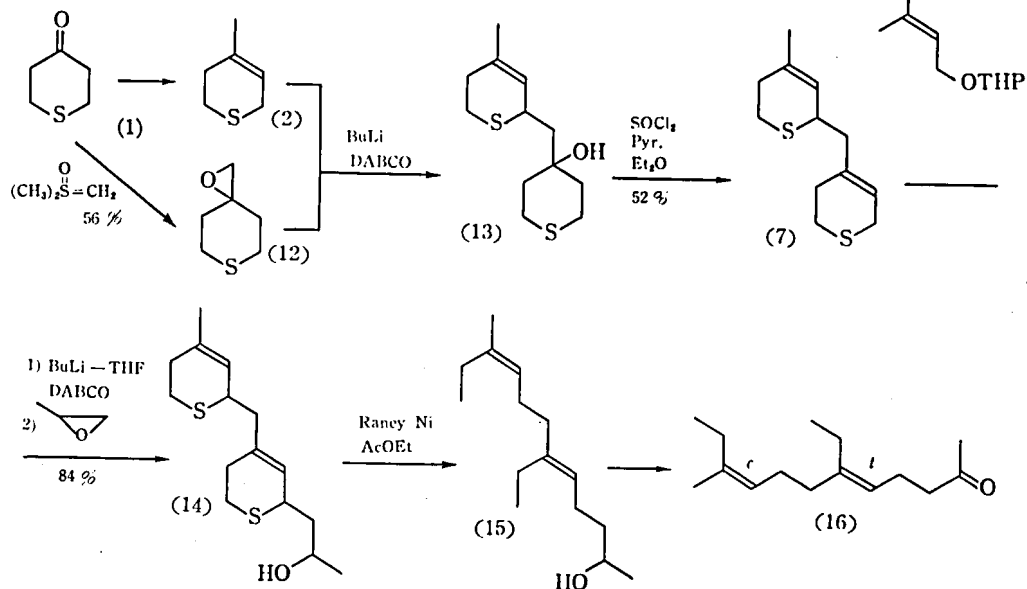
第2法: ジヒドロチアピラン(2)と *n*-BuLi-DABCO から生成したカルバニオンはエポキシドに対して特に高い反応活性を示すことを利用した合成法である。すなわち、(1)を dimethylloxosulfonium methylide⁹²⁾と反応させると、この試薬はカルボニル基と反応してエポキシド(12)を収率56%で与える。これを(2)と縮合させると二量体構造のアルコール(13)が得られる。(13)をエーテル中塩化チオニル-ピリジンで処理すると脱水されて(7)となる。(収率52%) (7)を THF 中 *n*-BuLi-DABCO で処理して得た赤褐色のカルバニオン溶液にプロピレンオキシドを導入すると収率84%で純度95%以上の(14)を得る。(14)を酢酸エチル中ラネーニッケルで処理すると水素化脱硫反応して(15)となり、これを無水クロム酸-ピリジンで酸化すると(16)となる。これは Scheme 4 の(1)と同一物質である。

最近、JH 合成法が発表されているが⁹³⁾、内容は従来のもので大差ないので省略する。ただ実験データは詳細であるから参考になる。また JH のマススペクトルによる研究⁹⁴⁾がごく最近発表された。この方面の研究は Trost¹⁰⁾の報文しかないから参考になるだろう。

以上の述べてきたように、立体特異的にまたは非特異的に JH が色々な方法で合成できるようになった。

Scheme 18
Method 1

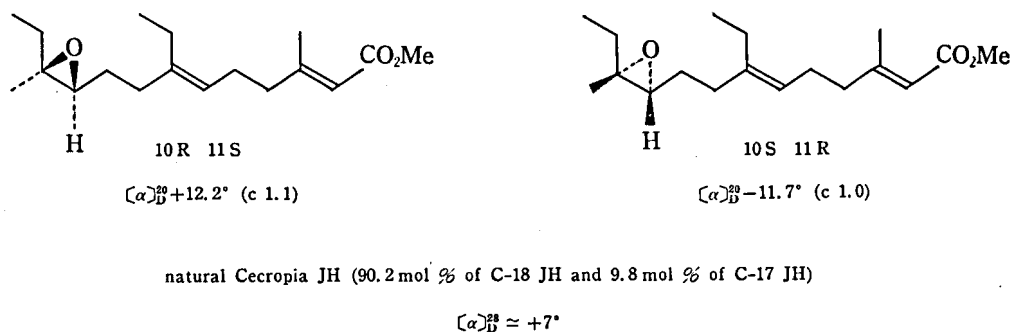
Method 2



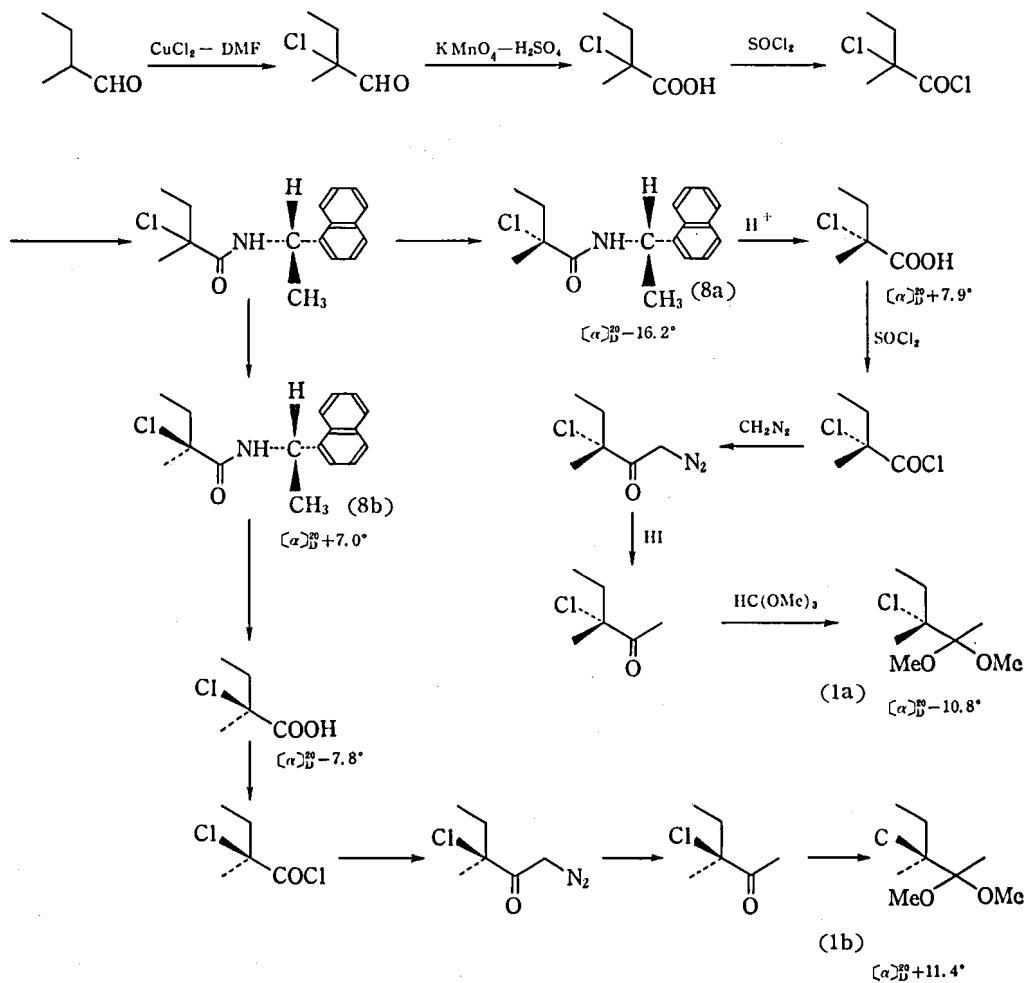
しかし前述の如く、天然の JH の旋光性は依然として不明で、人々は天然の JH が右旋性か左旋性かわからないままにラセミ体を合成してきたわけである。これまで合成したラセミ体の JH-活性は天然の JH のそれと同一であったから、天然の JH は enantiomer の何れかではなくラセミ体ではないかと考えた人もあったし⁹⁴⁾、

また右旋性と左旋性の JH は同じ強さの活性をもつか、もし差があっても一方は他方の2倍以上の強さをもつことはあるまいと推定した人もあった²¹⁾。とにかく旋光度を測定することが第一だというわけで、Meyer²³⁾ は再びセクロピア歪から JH の抽出を試み 1.3720mg の試料を得た。この組成は C₁₈-cecropia JH が90.2

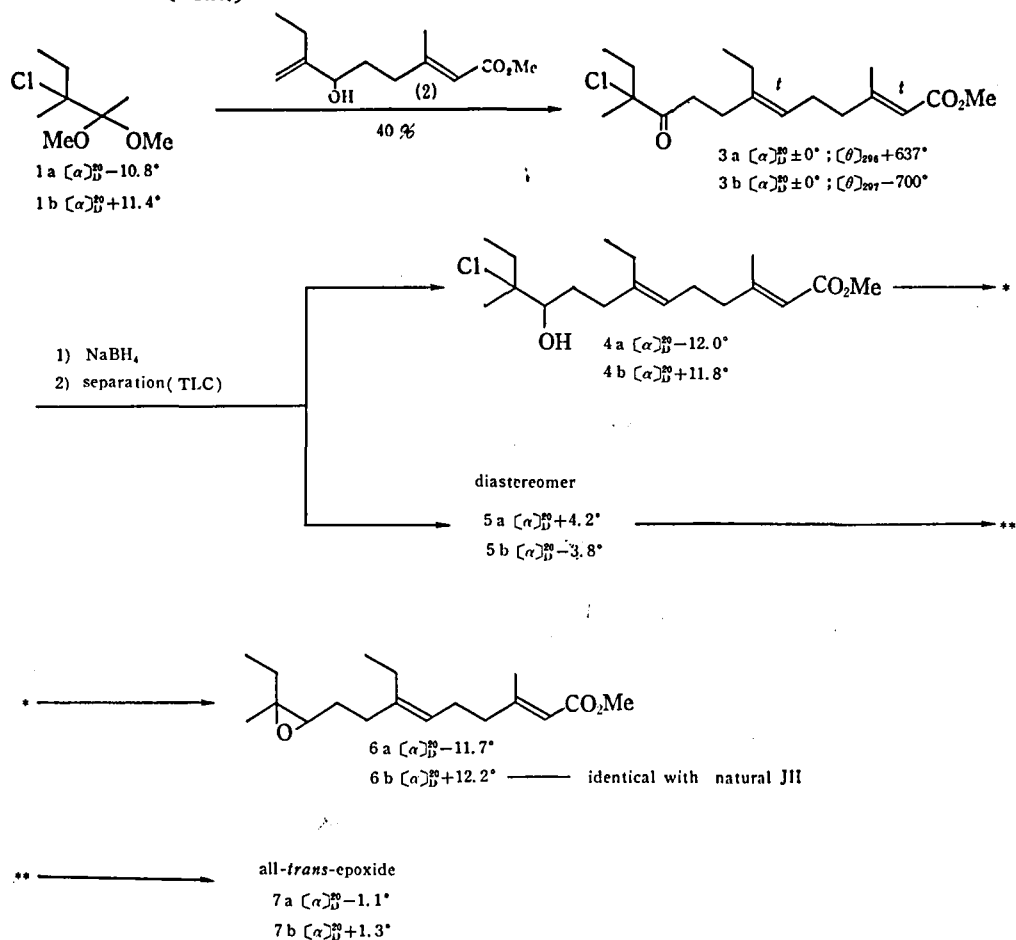
Fig. 15 Absolute Configuration of Cecropia Juvenile Hormone



Scheme 19



Scheme 19 (Cont.)



モル%と C_{17} -cecropia JH が 9.8 モル%であった。
 両異性体の構造の差は chiral center である $C_{10,11}$ から
 相当離れた C_7 の炭素上の エチル基とメチル基の違
 いであるから、旋光度に余り変化はないであろう。ま
 かり間違っても一方が右旋性で、他方が左旋性という
 ことはあるまいとの予想のもとに、両異性体を分離す
 ることなく旋光度を測定した。試料をクロロホルムに
 溶かし、少量のため Na-D 線 (589nm) での値を直接
 得ることはできなかったので、365~578nm の旋光度
 を測定し外挿法で $[\alpha]_D^{25} +7^\circ$, $[M]_D^{25} +20.5^\circ$ の値を得
 た。すなわち天然の JH は 2 種とも右旋性であること
 が明らかとなった。(Fig. 15)

Brewster の "conformational dissymmetry" mo-
 del の経験則を用いて計算すると 10R, 11S と推定さ
 れる⁹⁵⁾。しかしこの半経験的な手法をエポキシの大き
 い歪をもつ化合物に適用することは大胆すぎるきらい
 があった。そこで JH の enantiomer を合成する試み

がなされた。

Scheme 19⁹⁶⁾

JH enantiomer の合成は Scheme 14 の方法を用
 い、光学活性のクロルアセタールを Claisen 反応させ
 て行なわれた。

まずクロルアセタールの合成と光学分割による ena-
 ntiomer (1a および 1b) の生成について、 α -メチル
 プチルアルデヒドを DMF 中 $CuCl_2$ を作用させて α -
 クロル- α -メチルプチルアルデヒドにし、これを 4N-
 硫酸中で過マンガン酸カリウムを用いて酸化し α -ク
 ロル- α -メチル酪酸にする。この酸を塩化チオニルで
 酸クロライドとし、これと (-)- α -(1-naphthyl) ethy-
 lamine をジオキサントリエチルアミン溶液中で反
 応させて (8a) (8b) のアミドの diastereomer の混合
 物を得る。これをシリカゲル薄層クロマトグラフィで
 分離して、mp 72~73°C の (8a) を 1.3g と mp 73~
 74°C の (8b) を 1.26g 得た。それぞれを加水分解して

酸となし、酸クロライドを経てシアゾケトンとし、これを47%ヨウ化水素酸で処理してクロルケトンを得た⁹⁾。これを *p*-TsOH の存在下オルソギ酸メチルと反応させてクロルアセタールとし、Florisil カラムクロマトグラフィで精製して、光学分割以後の収率それぞれ51, 56%で (1a) および (1b) を純粋に得た。

(1a) および (1b) を別々に dienol ester (2) とクロルケタール・クライゼン反応させて互に enantiomer である (3a) と (3b) を得た (収率40%)。これらは別々に NaBH₄ で還元して diastereomer の対であるクロルヒドリン (4a) と (5a) を (3a) から、(4b) と (5b) を (3b) から得てシリカゲル薄層クロマトグラフィで分離した。以上4種のクロルヒドリンを K₂CO₃-MeOH で処理してエポキシド (6) および (7) を得た。すなわち、(4b) は右旋性の JH (6b) を、(4a) は左旋性の enantiomer である (6b) を与え、同様に (5a) は左旋性の *all trans*-エポキシド (7a) を、(5b) は右旋性の (7b) を与えた。それらの光学純度は種々検討の結果大体90~95%以上であった。

JH-活性テストについては、Siddall らによれば Wax moth (*Galleria mellonella*) に対して (6a) (6b) ともに活性であるが、天然の JH と同じ右旋性を示す (6b) がその enantiomer である (6a) より約9倍強力であり、(6b) は蛹1匹に対して 0.025 μ g で活性を示すという。

また Rölller らによれば *Tenebrio moritor* に対して (+)-(6b) は天然の JH と同じ活性があり、(6a) に対して約6~8倍強力であり、*all trans*-エポキシドの (7a) は (7b) に対して約3~4倍強力であるという。

光学活性 JH 合成の試みは同じ時に、Faulkner²⁰⁾ らによっても報告されているが、方法もよく似ており、この方は最終生成物の純度が余りよくないので割愛した。

文 献

- 1) 平野千里: 農薬, 16, No.1, 58 (1969).
- 2) 中西香爾: 科学, 38, 362 (1968).
- 3) 中西香爾・是枝正人: 有機合成化学協会誌, 27, No.11, 1046 (1969).
- 4) 是枝正人・中西香爾: 化学と生物, 10, No.3, 138 (1972).
- 5) 阿知波一雄: 有機合成化学協会誌, 29, No.5, 461 (1971).
- 6) 石井象二郎: 昆虫の生理活性物質, 南江堂 (1969).
- 7) 大滝哲也: 防虫科学, 35, I, 22 (1970).
- 8) 上田博夫: 三栄ニュース, No.132, 8 (1972).
- 9) Berkoff, C.E.: *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 23, 372 (1969).
- 10) Trost, B.M.: *Accounts Chem. Res.*, 3, 120 (1970).
- 11) Jacobson, M. and D.G. Crosby: "Naturally occurring insecticides" 307 (1970), Marcel Dekker Inc. New York.
- 12) Meltzer, Y. L.: "Hormonal and Attractant Pesticide Technology" 36 (1971), Noyes data corporation.
- 13) (a) Karlson, P. and M. Nachtigall: *J. Insect, Physiol.*, 7, 210 (1961).
(b) Williams, C.M. and J.H. Law: *ibid.*, 11, 569 (1965).
- 14) Rölller, H., J.S. Bjerke, and W.H. McSchan: *ibid.*, 11, 1185 (1965).
- 15) Rölller, H. and J.S. Bjerke: *Life Sci.*, 4, 1617 (1965).
- 16) Rölller, H., K. H. Dahm, C. C. Sweely, and B.M. Trost: *Angew. Chem.*, 79, 190 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 6, 179 (1967) 構造決定に関しては(10)の方がくわしい。
- 17) Meyer, A. S., H. A. Schneiderman, and L. I. Gilbert: *Nature*, 206, 275 (1965).
- 18) Meyer, A. S., H. A. Schneiderman, E. Hanzmann, and J. H. Ko: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 60, 853 (1968).
- 19) Meyer, A. S. E. Hanzmann, H. A. Schneiderman, L. I. Gilbert, and M. Boyette: *Arch. Biochem. Biophys.*, 137, 190 (1970).
- 20) Dahm, K. H., H. Rölller, and B.M. Trost: *Life Sci.*, 7, 129 (1968).
- 21) Dahm, K. H., B.M. Trost, and H. Rölller: *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 5292 (1967).
- 22) Faulkner, D. J.: *Synthesis*, 175 (1971).
- 23) Meyer, A. S. and E. Hanzmann: *Biochem. Biophys.*, 41, 891 (1970).
- 24) Nakanishi, K., D. A. Schooley, M. Koreeda, and J. Dillon: *J. Chem. Soc. D*, 1971, 1235.
- 25) Bowers, W. S.: *Science*, 164, 323 (1969).
- 26) *Chem. & Eng. News*, Nov. 29, 33 (1971).
- 27) Julia, M., S. Julia, and R. Guégan: *Bull. Soc. Chem. France*, 1960, 1072.
- 28) Wadsworth, W. S. and W. D. Emmons: *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 1733 (1961).
- 29) Braun, B. H., M. Jacobson, M. Schwarz, P. E. Sonnet, N. Wakabayashi, and R. M. Waters: *J. Econ. Entomol.*, 61, 866 (1968).
- 30) van Tamelen, E. E. and T. J. Curphey: *Tetrahedron Letters*, 121 (1962).

- 31) van Tamelen, E.E., M.A. Schwartz, E.J. Hessler, and A. Storni: *Chem. Commun.*, 409, 411, 413 (1966).
- 32) van Tamelen, E.E.: *Accounts Chem. Res.*, 1, 111 (1968).
- 33) Zurflüh, R., E.N. Wall, J.B. Siddall, and J.A. Edwards: *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 6224 (1968).
- 34) Corey, E.J., J.A. Katzenellenbogen, N.W. Gilman, S.A. Roman, and B.W. Erickson: *ibid.*, 90, 5618 (1968).
- 35) Birch, A.J.: *J. Chem. Soc.*, 1946, 593; 1947, 1642.
- 36) Pappas, J.J., W.P. Keaveney, E. Gancher, and M. Berger: *Tetrahedron Letters*, 4273 (1966).
- 37) Corey, E.J., J. Katzenellenbogen, and G.H. Posner: *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 4245 (1967).
- 38) Corey, E.J. and G.H. Posner: *ibid.*, 89, 3911 (1967).
- 39) Corey, E.J. and G.H. Posner: *ibid.*, 90, 5615 (1968).
- 40) Dorey, E.J. and H.A. Kirst: *Tetrahedron Letters*, 5041 (1968).
- 41) Schmidt, H.M. and J.F. Arens: *Rec. Trav. Chim.*, 86, 1138 (1967).
- 42) Schaap, A., L. Brandsma, and J.F. Arens: *Rec. Trav. Chim.*, 84, 1200 (1965).
- 43) Corey, E.J. and M. Jautelat: *Tetrahedron Letters*, 5587 (1968).
- 44) Corey, E.J. and D. Seebach: *J. Org. Chem.*, 31, 4097 (1966).
- 45) Corey, E.J., N.W. Gilman, and B.E. Ganem: *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 5616 (1968).
- 46) Johnson, W.S., Tsung-tee Li, D.J. Faulkner, and S.F. Campbell: *ibid.*, 90, 6225 (1968).
- 47) Johnson, W.S., S.F. Campbell, A. Krishnakumar, and A.S. Meyer: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 62, 1005 (1969).
- 48) Brady, S.F., M.A. Ilton, and W.S. Johnson: *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 2882 (1968).
- 49) Cornforth, J.W., R.H. Cornforth, and K.K. Mathew: *J. Chem. Soc.*, 1959, 112, 2539.
- 50) cf. Julia, M., S. Julia, T.S. Yu, and C. Newville: *Bull. Soc. Chem. France*, 1960, 1381.
- 51) Ahmad, I., R.N. Gedye, and A. Nechvatal: *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 185.
- 52) Kosower, E.M., W.J. Cole, G.-S. Wu, D.E. Cardy, and G. Meisters: *J. Org. Chem.*, 28, 630 (1963).
- 53) Mori, K., B. Stalla-Bovrdillon, M. Ohki, M. Matsui, and W.S. Bowers: *Tetrahedron*, 25, 1667 (1969).
- 54) Mori, K., M. Ohki, B. Stalla-Bovrdillon, M. Matsui and W.S. Bowers: *Agr. Biol. Chem.*, 33, 1792 (1969).
- 55) 加藤鉄三: 有機合成化学協会誌, 26, 311 (1968).
- 56) Swiss Patent 342, 947 (F. Hoffmann-La Roche & Co.); C.A., 55, 3437i (1961).
- 57) Carroll, M.F.: *J. Chem. Soc.*, 1940, 704, 1266; 1941, 507.
- 58) Dreux, J. and J. Colonge: *Bull. Soc. Chim. France*, 1955, 1312.
- 59) Schulz, H. and I. Sprung: *Angew. Chem.*, 81, 258 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 8, 271 (1961).
- 60) Fodor, G. and I. Tömösközi: *Tetrahedron Letters*, 579 (1961).
- 61) 澤田 勉・上田博夫 (未発表)
- 62) Hoffmann, W., H. Pasedach, and H. Pommer: *Liebigs, Ann. Chem.*, 729, 52 (1969).
- 63) Schriener, R.L.: *Org. Reactions*, 1, 1 (1947).
- 64) Findlay, J.A. and W.D. Mckay: *Chem. Commun.*, 733 (1969).
- 65) Findlay, J.A., W.D. Mckay, and W.S. Bowers: *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2631.
- 66) Faulkner, D.J. and M.R. Petersen: *Tetrahedron Letters*, 3243 (1969).
- 67) Church, R.F., R.E. Ireland, and J.A. Marshall: *J. Org. Chem.*, 31, 2526 (1966).
- 68) Saucy, G. and R. Marbet: *Helv. Chim. Acta*, 50, 2091 (1967).
- 69) Anderson, R.J., C.A. Henrich, and J.B. Siddall: *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 735 (1970).
- 70) van Tamelen, E.E. and J.P. McCormick: *ibid.*, 92, 737 (1970).
- 71) Stork, G., P.A. Grieco, and M. Gregson: *Tetrahedron Letters*, 1393 (1969).
- 72) Johnson, W.S., T.J. Brocksom, P. Loew, D.H. Rich, L. Werthemann, R.A. Arnold, Tsung-tee Li, and D.J. Faulkner: *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 4463 (1970).
- 73) Johnson, W.S., L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Brocksom, Tsung-tee Li, D.J. Faulkner, and M.R. Petersen: *ibid.*, 92, 741 (1970).

- 74) Loew, P., J. B. Siddall, V. L. Spain, and L. Werthermann: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 67, 1462, 1824 (1970).
- 75) Corey, E. J., H. Yamamoto, D. K. Herron, and K. Achiwa: *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 6635 (1970).
- 76) Corey, E. J. and H. Yamamoto: *ibid.*, 92, 6636 (1970).
- 77) Corey, E. J. and H. Yamamoto: *ibid.*, 92, 6637 (1970).
- 78) Roth, W. R. and J. König: *Liebigs Ann. Chem.*, 688, 28 (1965).
- 79) Ellis, R. J. and H. M. Frey: *Proc. Chem. Soc.*, 221 (1964).
- 80) Ohloff, G.: *Tetrahedron Letters*, 3795 (1965).
- 81) Jorgenson, M. J. and A. F. Thacher: *ibid.*, 4651 (1969).
- 82) Simmons, H. E. and R. D. Smith: *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 4256 (1959).
- 83) Schlosser, M. and K. F. Christmann: *Synthesis*, 1, 38 (1969).
- 84) Corey, E. J. and H. Yamamoto: *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 226 (1970).
- 85) Corey, E. J., W. L. Mock, and D. J. Pasto: *Tetrahedron Letters*, 347 (1961).
- 86) Corey, E. J. and G. H. Posner: *ibid.*, 315 (1970).
- 87) Corey, E. J. and K. Achiwa: *J. Org. Chem.*, 投稿後、つぎの論文が発表されたので付記する。
第16回 天然有機化合物討論会講演要旨集 p. 116, 124 (1972)
Agr. Biol. Chem., 36, 1931 (1972).
- 34, 3667 (1969).
- 88) Mori, K., T. Mitsui, J. Fukami, and T. Ohtaki: *Agr. Biol. Chem.*, 35, 1116 (1971).
- 89) Corey, E. J., J. A. Katzenellenbogen, S. A. Roman, and N. W. Gilman: *Tetrahedron Letters*, 1821 (1971).
- 90) 近藤 望・松井清英・根岸 章・常本大英: 日本化学会第26春季年会講演予稿集Ⅱ, 1560, 1561 (1972).
- 91) Corey, E. J. and D. Seebach: *J. Org. Chem.*, 31, 4097 (1966).
- 92) Corey, E. J. and M. Chaykovsky: *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 867 (1962).
- 93) Cochrane, J. S. and J. R. Hanson: *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1972, 361.
- 94) Röller, H. and K. H. Dahm: *Recent Progr. Horm. Res.*, 24, 651 (1968).
- 95) Brewster, J. H.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 5475 (1959).
- 96) Loew, P. and W. S. Johnson: *ibid.*, 93, 3765 (1971).
- 97) cf. Wolfrom, M. L. and B. L. Brown: *ibid.*, 65, 1516 (1943).
- 98) Faulkner, D. J. and M. R. Petersen: *ibid.*, 93, 3767 (1971).
- 99) Liedtke, R. J. and C. Djerassi: *J. Org. Chem.*, 37, 2111 (1972).

昭和47年11月25日印刷 昭和47年11月30日発行

防虫科学 第37卷—IV 定価 ¥ 900.

個人会員年1500円 団体会員年3000円 外国会員年U. S. \$ 6

編集者 高橋正三 石井象二郎
606 京都市左京区北白川 京都大学農学部

発行所 財団法人 防虫科学研究所
京都市左京区北白川 京都大学農学部内
(振替口座・京都5899)

印刷所 昭和印刷
京都市下京区猪熊通七条下ル