

combination of the three constituents with allethrin were slightly less than these with pyrethrins. This tendency is almost as same as when 3,4-methylenedioxyphenyl synergists are used as synergists. Combinations of allethrin with these three constituents were less effective than those with piperonyl butoxide or safrozan.

As tested with mosquito larvae, the synergistic activity of chavicine or oleoresin with pyrethrins was about twice as that of piperonyl butoxide. The synergistic activities of above two consti-

tuents with allethrin were less than these with pyrethrins, and showing approximately the same as piperonyl butoxide. The combination of pyrethrins with piperine was the less effective than that with any other synergists. But the combination of allethrin with piperine was the most effective one.

These results indicated that the constituents of pepper have insecticidal and synergistic activities, and may be applicable as synergists for practical use.

綜 説

Further Studies on Insect Moulting Hormones. Synthesis of Ecdyson and new Steroid Hormones.
 Ichiro TOMIDA (Pesticide Research Institute, Kyoto University, Kyoto). *Botyu-Kagaku*, 31, 167, 1966. 昆虫変態ホルモンのその後の発展——エクチゾンの合成と2, 3の新昆虫ホルモン——(富田一郎, 京都大学農学部農薬研究施設)

1954年 Karlson と Butenandt¹⁾ は初めて昆虫の変態ホルモンであるエクチゾン (Ecdyson) を結晶状に単離した。その構造は爾来10年の年月を経て、やっと1965年に至り、特にX線解析法の進歩 (Faltmolekül-methode) の助けによって²⁾ 確定せられた。当然のことながらひきつづいてこのホルモンの人工的合成が各所で競って行なわれた。

1. エクチゾン (Ecdyson) の合成

1) Schering 社 (Berlin) と Hoffmann-Ra Roche 社 (Basel) の研究陣による合成³⁻⁶⁾

エクチゾンの構造がステロイドであることが判明するや、先ずこれに注目したのが Schering および Hoffmann-Ra Roche 両社の協同研究陣であった。従来ステロイドホルモンの合成において多彩な成果を挙げてきた彼らにとっては、まさに跳え向きのテーマであったにちがいない。そして1年半の研究の結果、酵母から容易に大量にえられるエルゴステリンを出発原料とし、19段階を経て、ついに今年の初めエクチゾンの全合成に成功した。

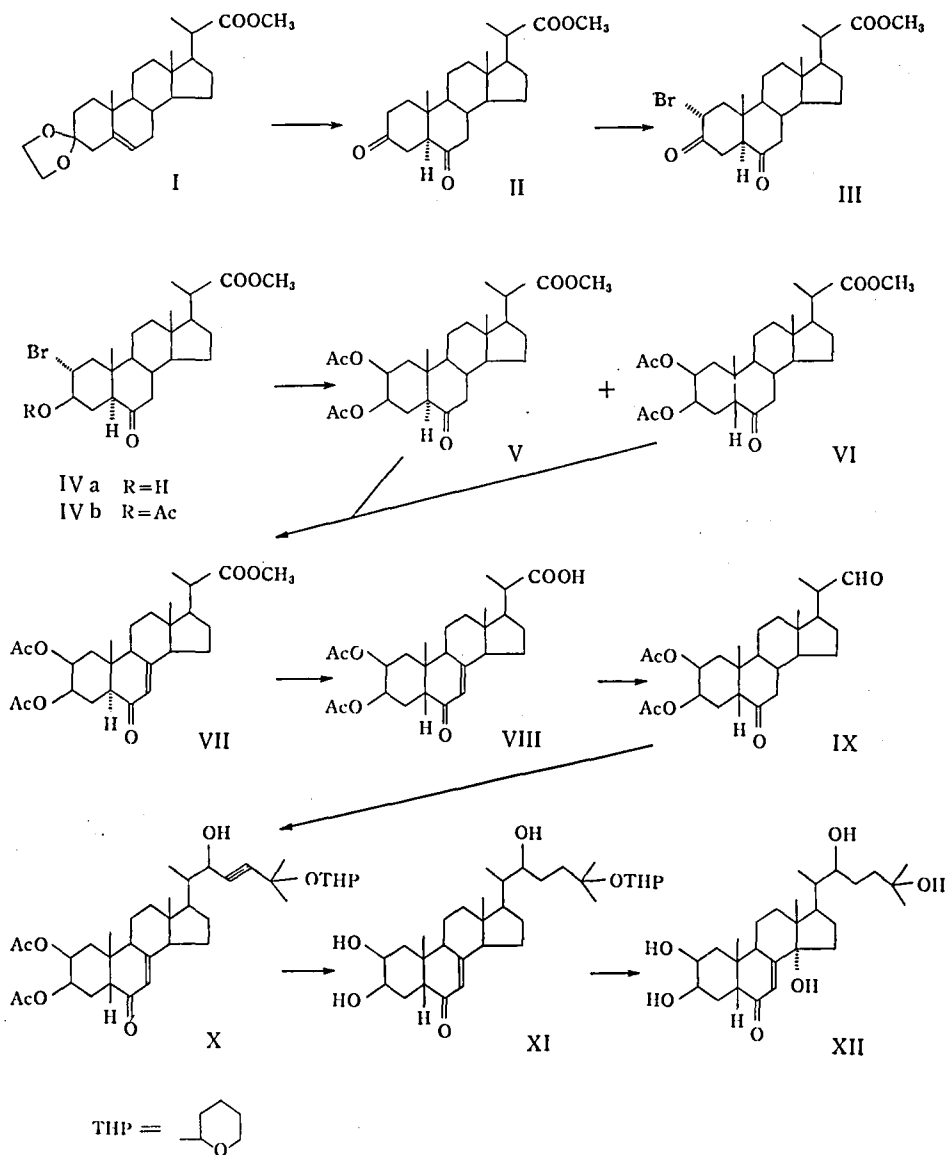
エルゴステリンから数段階をへてえられる methyl 3-ethylenedioxy-23, 24-bisnorchol-5-en-22-oate (I) をエポキシ化、次いで酸処理して 3,6-diketone (II) に導く。酢酸カリウムの存在下ブロム化して 2 α -bromidione (III) とし、これを LiAl(t-BuO)₃H で還元して bromohydrine (VIa), つづいてアセチル化して VIb とする。酢酸中酢酸銀で反応せしめて diacetate

(V および VI の2種) を得、V あるいは VI をブロム化、つづいて脱 HBr して 4⁷-6-ketone (VII) を得る。これはルチデン中沃化リチウムで加水分解し、同時に C₆ で異性化を起こさせてカルボン酸 (VIII) とする。これは carboxylic acid imidazolid を経て、LiAl(t-BuO)₃H で還元して aldehyde (IX) とする。

次に側鎖をつけるのであるが、IX のアルデヒド基に対して 2-methyl-3-butin-2-ol tetrahydropyran ether のグリニャー試薬を働かせて X とする。これをメタノール中 PtO₂ で水素化すると 4⁷-5 β -cholesten-2 β , 3 β , 22R, 25-tetrol-6-one 25-tetrahydropyranyl ether (XI) が油状物としてえられるが、このとき触媒のアルカリ性のためエステル基はすではずされている。

XI をジオキサン中 SeO₂ でアリル酸化すると、直ちに目的とするエクチゾン (XII) (融点 232~3°) がえられる。このものは Karlson がカイコから単離した天然物と混融して一致し、生物活性、UV, IR, NMR および質量スペクトルも完全に一致した。ここに始めてエクチゾンの人工的全合成に成功したわけである。

Schering 研究陣の指導者の Wiechert の言によるとこのような研究の遂行にあたって最も重要なことは、あらゆる部門の人々の緊密な協同作業であって、合成陣を最大限に動員することは勿論、物理化学者、生物学者も常に途中で得られた結果について検討試験してゆくことが大切であった。また大量の原料物質を速やかに供給してくれる生産部門の存在も軽視すべからざ



る役割を果たしたことを強調している。

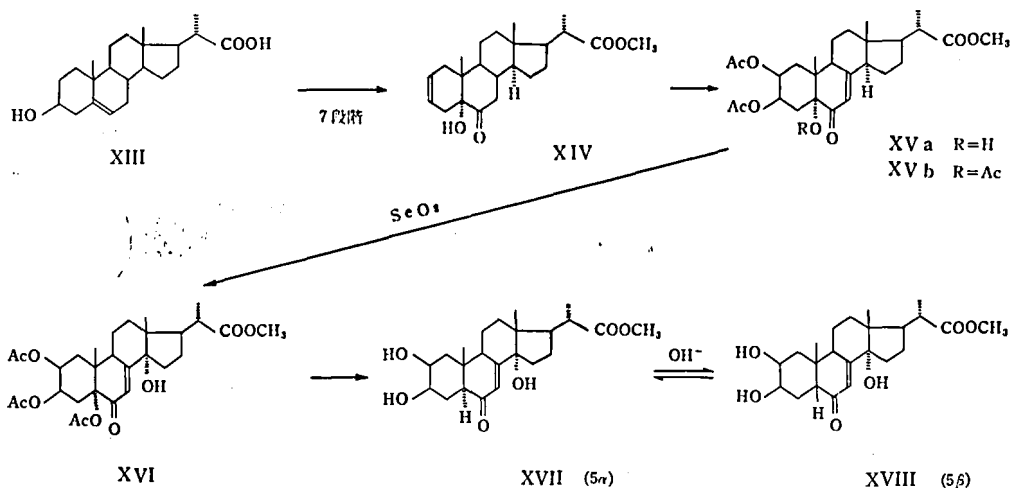
2) カリフォルニアの Syntex Research の研究者による合成^{7,8)}

上記のグループと殆んど時を同じうしてアメリカの研究陣も別の方法によってエクチゾンの全合成に成功した。

彼らはスティグマステリンから既知の方法でえられる 3 β -hydroxy-23, 24-bisnorchol-5-en-22-oic acid (XIII) を出発原料に選んだ。そしてこれより7段階、すなわち 1) 3-OH のアセチル化、2) カルボン酸のメチル化、3) 5, 6-C=C の *trans* 水酸化、4) 加水分解、

5) 6-OH だけを酸化してケトン、6) 3, 5-OH の tosyl 化、7) 脱離反応して 2, 3-C=C の形成の諸反応を経て、50% の収量で methyl 6-keto-5 α -hydroxy-23, 24-bisnorchol-2-en-22-oate (XIV) をうる。

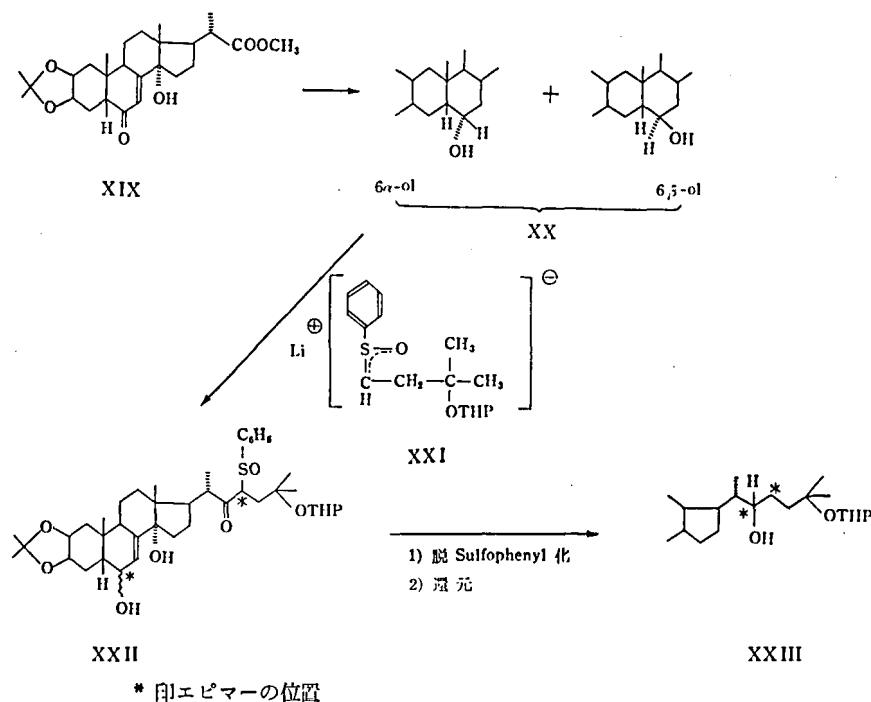
これを *cis* 水酸化して、2, 3 位に OH を入れ、ついでアセチル化する。このとき 5-OH はそのままである。ブrom 化して 7-ブrom 化合物とし、つづいて脱 HBr して 6-keto-7-ene 化合物 (XVa) とする。次に強力にアセチル化して 5-OH をもアセトキシにして triacetate (XVb) とする。これを SeO₂ で酸化すると直接 14 α -OH 基が導入される (XVI)。XVI を塩化クロム (CrCl₂)

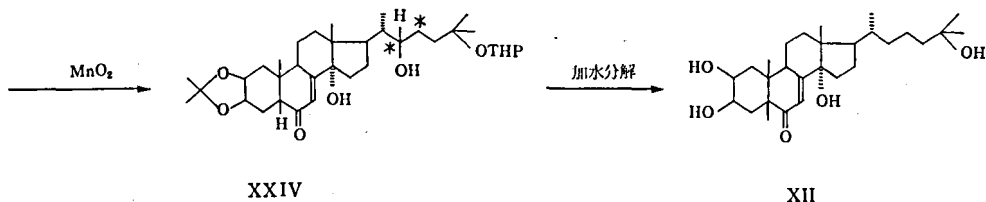


で処理して3級のアセトキシだけを脱離すると、このとき水素は α 側から入って、A/B環が *trans* 型のものが立体特異的に生ずるが、これは熱力学的にいて不安定形である。2,3位のアセトキシ基を加水分解すると、非結晶性の2 β ,3 β ,14 α -triol (XVII)となるが、これをメタノール性アルカリで処理すると、C₅の位置でエピマー化して、5 α (XVII):5 β (XVIII)が2:3の比で得られる。XVIIの2,3-OHをアセトン化してからエピマー化した方が、5 α :5 β (XIV)が1:3の比で生成し、 β -型を得るにはこの方が有利である。

このようにしてここにエクチゾンと同一の構造の4環性骨格が合成されたことになる。なお19位のプロトンのNMRシグナルは5 β のモデル物質の場合とよく一致し、5 α の場合とはかなりの相違を示す。

以上のようにして得られる methyl 14- α -hydroxy-2 β ,3 β -isopropylidenedioxy-6-oxo-22,23-bisnor-5 β -chol-7-enoate (XIX) を LiAl(t-BuO)₃H で還元すると6-位のケトンがアルコールとなるが、この際6 α -olと6 β -olの混合物が生ずる。この混合物を2-methyl-4-sulfoxylphenylbutan-2-ol tetrahydropyranyl





etherのリチウム塩(XXI)でアルキル化すると、6, 14 α -dihydroxy-2 β , 3 β -isopropylidenedioxy-25-tetrahydropyranyloxy-23-sulfoxylphenyl-5 β -cholest-7-en-22-one (XXII) が得られるが、これは C₆ と C₂₃ におけるエピマーの混合物である。アルミニウム-アマルガムで水素化分解して C₂₂ のケトンアルコールにすると、ここで今度は C₂₂ のエピマー混合物 (XXIII) が得られる。ついでこれを MnO₂ で酸化して、アリル位の 6-OH をケトン (XXIV) とする。これを加水分解して acetonide と tetrahydropyranyl 基をはずし、生成物を薄層クロマトグラフで分離すると A, B, C, D および E の 5 個の留分が 15, 12, 6, 6 および 5% の収量 (XX から計算) で得られたが、このうち B が目的とするエクチゾンの構造をもつもので、テトラヒドロフランから再結して融点 237~9° の結晶 (XII) がえられた。UV, IR および NMR のスペクトル並びに他のすべての物理的性質は天然エクチゾンと一致した。

合成物の結晶は、水に溶解して 5 μ g をカイコやエリサンの 2 g の除脳蛹に注射すると、3 日後に成虫変態を起こした。このようにして彼らもまたエクチゾンの全合成に成功した。

2. エクチステロン (Ecdysterone) の単離⁹⁾

Hoffmeister はさきにかいこからエクチゾンを単離し構造決定したが、さらにもう一つの新しい変態ホルモンを単離することに成功した。Burdette と Bullock¹⁰⁾ らはすでに、粗原料を 5 個の活性留分に分離してはいたが純粋な物質としては得ていなかった。

2 トンのカイコの乾燥蛹を砕いてメタノール抽出し、抽出物をブタノールで改めて抽出する。抽出してえられたシラップを水と石油エーテル間に分配すると、大部分の活性は水層の方に来る (50CE*/mg)。水の方に来た物質から Al₂O₃ でクロマトグラフィーしたり、向流分配の操作でエクチゾンを得る。各段階でエクチゾンをとった残りの留分を集めると (6 CE/mg)、この活性はエクチゾンを取り去る以前の 12% に落ちる。これを酢酸エチル抽出し、抽出物を Al₂O₃ カラムでメタノール/ベンゼンの gradient elution で分離し、有効フラクションを集める。さらに珪藻土の薄層クロマトグラフで分離し、UV 吸収のあるバンドを抽出して、それぞれクロロリバエ試験した。そして R_f 0.05 と 0.3 か

らホルモン活性の高い留分として 260mg の物質を得た。このものについてさらに薄層クロマトグラフを種々の系で組合わせて用いて分離精製した。有効バンドはバニリン/H₂SO₄ で淡紅色となり、加熱すると深紅色に移行する。最後に再結晶によって 9 mg の無色の結晶 (融点 226°) をえた。このものはエクチステロンと名命された。

質量分析から分子式は C₂₇H₄₄O₆ であり、IR は α , β -不飽和ケトン基をもっていて (C=O, 1645 cm⁻¹; C=C, 1612 cm⁻¹) エクチゾンと酷似するが、微細な構造では相違がある。NMR では末端 isopropanol 基のシグナル (8.66 τ) がある。多分 C₂₇ ステロイドでコレステリンと同一側鎖をもつと考えられる。エクチゾンよりも極性大で水に一層よく溶ける。クロロリバエ試験は 2~3 $\times 10^5$ CE/mg でエクチゾンのそれの 1 $\times 10^5$ CE/mg と比べると作用が強い。

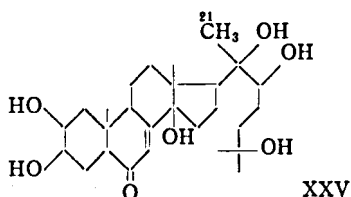
3. クルストエクチゾン (Crustecdysone) の単離と構造¹¹⁾

Hampshire らは海水ザリガニの一種 (*Jasus lalandii*) およびテッポウエビ (*Crangon vulgaris*) からエクチゾンと同様の作用をもったホルモンを単離し、これをクルストエクチゾンと名付けた。甲殻類の抽出物はエクチゾンの生物試験 (クロロリバエ試験) にも感ずることから、甲殻類の変態ホルモンはエクチゾンに似たものであるが、しかし同一物ではないと考えられていた。クルストエクチゾンの単離はエクチゾンの場合よりも困難である。3 トンのテッポウエビを使って、エクチゾンの場合と同様の操作で単離が試みられたが、物質の同定を行なうほどには得られなかった。それは海水ザリガニの intermoult stage では、同じ時期のカイコからのと比べてホルモン活性が 1/100 以下である。そしてこのホルモンはアルミナでクロマトグラフするとかかなり分解するため、エクチゾンと同じ方法では単離できない。しかし、彼らは長い段階の精製手段をへ、クロロリバエ試験法も改良して、遂に 1 トンの、主に腹胸部からなるザリガニを原料として純粋の、非結晶性のホルモン 2 mg をえた。これはクロロリバエ試験

* CE = Chaliphora 単位、あるいはクロロリバエ単位。
1 匹のクロロリバエの幼虫に注射して蛹化せしめるに要する物質の最少量を表す。

で30,000 CE/mgでエクチゾン (100,000 CE/mg) よりはずっと活性は低い。

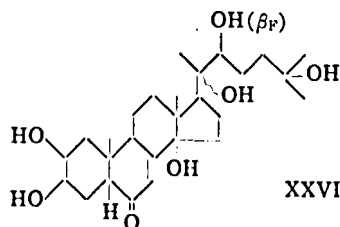
クルストエクチゾンはエクチゾンよりも薄層クロマトグラフによると極性が高く、このことはIRスペクトルでのOH吸収の状態からもわかる。質量分析によるとエクチゾンよりもOHが1つ多い。UVおよびIRスペクトルは7-en-6-oneのchromophoreの存在を示す。またエクチゾンと同様C₁₄-OHのあることがわかる。両者のNMRを比較すると、C₁₈-メチル基のシグナルがクルストエクチゾンではC₂₁-メチル基のそれと同様、強く低磁場にシフトしている。そしてC₂₁-メチル基は、エクチゾンでは δ 1.28でdoubletであるが、クルストエクチゾンは δ 1.56でsingletである。このことからC₂₀にもう1つのOHのあることが推定されるが、このことはモデル物質のデータからも支持される。両者の質量スペクトルの比較からも同一の結果がえられる。したがってクルストエクチゾンに対しては次の式(XXV)が与えられた。



4. 20-ヒドロキシ-エクチゾン (20-Hydroxy-ecdysyn) の昆虫からの単離¹²⁾

先述したように Schering の研究者達はエクチゾンの全合成という栄冠をかちえたのであるが、この合成品を天然物と完全に同定するため、新たに Karlson の方法に従って、2.8トンのカイコの乾燥蛹から 206 mg の純粋エクチゾンを単離した。

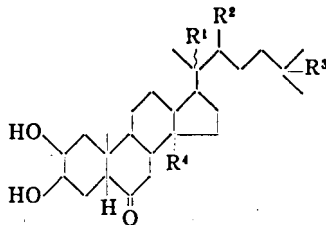
しかしこの際、次のような事実を発見した。最後の向流分配操作でえられた粗エクチゾンはある物質を随伴していて、これは薄層クロマトグラフで分離され、エクチゾンよりもわずかに極性が高いということである。この物質に着目して、さらに大量にクロマトグラフ法で分別し、テトラヒドロフラン/酢エチから再結晶して48mgの板状結晶(融点237.5~239.5°)を得ることができた。IRおよびUVスペクトルはエクチゾンに酷似し、質量スペクトルでみると、その分子量は480(エクチゾン+Oに相等)であった。またNMRスペクトルではもう1つのOHはC₂₀にあることがわかった。したがってこの単離された化合物は47-5 β -Cholesten-2 β , 3 β , 14 α , 20, 22 β , 25-hexol-6-one(XXVI)と結論された。C₂₀の立体構造がコレステリンの構造を保っていると仮定すれば20 α F-OHとなる。



さきに Hampshire と Horn が海水ザリガニの一種から油状物(XXV)をえているが、そのホルモン活性は1/3程度である。しかし、その物理化学的データは、ここに得られた化合物とよく一致している。UV-スペクトルから判断すると、Hampshire等の油状物は60%に濃縮されたものであろうという。ここに得られた20-ヒドロキシ-エクチゾンはクロルリバエ試験ではエクチゾンの1.25倍で少し強い。以上のことから両者はおそらく同一物質であり、ここにC-20ヒドロキシ-エクチゾンが甲殻類ばかりでなく、昆虫にも却って多量に存在するという新しい事実が見出されたことになる。

5. 変態ホルモン作用をもつ合成ステロイド¹³⁾

Schering の研究者等はさらに合成によって、天然エクチゾンよりもそれぞれ1, 2および3個だけ水酸基の少ない類縁物質(XXVII~XXIX)を得た。これらの化合物はクロルリバエ試験でそれぞれ天然エクチゾンの1/80, 1/50および1/15の活性を持つことを見出した。これらは最初の非天然ステロイド変態ホルモンである。



構造	式	生物活性
R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ =H	XXIX	1/15
R ¹ , R ² , R ³ =H, R ⁴ =OH	XXVIII	1/50
R ¹ , R ⁴ =H, R ² , R ³ =OH	XXVII	1/80
R ¹ =H, R ² , R ³ , R ⁴ =OH	XII (Ecdysyn)	1
R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ =OH	XXVI (Crust-ecdysyn あるいは 20-Hydroxy-ecdysyn)	1.25

文 献

- 1) A. Butenandt, P. Karlson : *Z. Naturforschg.*, 9 b, 389 (1954).
- 2) W. Hoppe, R. Huber : *Chem. Ber.*, 98, 2353, 2403 (1965).
- 3) U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert : *Tetrahedron Letters*, 1387 (1966).
- 4) R. Wiechert, U. Kerb, p. Hochs, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel : *Helv. Chim. Acta.*, 49, 1581 (1966).
- 5) A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert : *ibid.*, 49, 1591 (1966).
- 6) U. Kerb, G. Schulz, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel : *ibid.*, 1601 (1966).
- 7) J. B. Siddall, J. P. Marshall, A. Bowers, A. D. Cross, J. A. Edwards, J. H. Fried : *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 379 (1966).
- 8) J. B. Siddall, A. D. Cross, J. H. Fried : *ibid.*, 88, 862 (1966).
- 9) H. Hoffmeister : *Z. Naturforschg.*, 21 b, 335 (1966).
- 10) W. J. Burdette, M. W. Bullock : *Science* [New York] 140, 1311 (1963).
- 11) F. Hampshire, D. H. S. Horn : *Chem. Commun.*, 37 (1966).
- 12) P. Hocke, W. Wiechert : *Tetrahedron Letters*, 2989 (1966).
- 13) P. Hocks, A. Jäger, U. Kerb, R. Wiechert : *Angew. Chem.*, 78, 680 (1966).

抄 録

チャバネゴキブリに対するサリドマイドの影響
Thalidomide as a Growth Modifier in the German Cockroach. W. G. Waldron, R. E. Smith *et al.* *J. Econ. Entomol.*, 59, 1006 (1966).

サリドマイド〔N-(2,6-dioxo-3-piperidyl) phthalimide〕が哺乳動物に先天の奇形を起こし、ある種の原虫で成長阻害を起こすことが知られている。そこでチャバネゴキブリに対する効果を調べた。幼虫に0.1,

1.0, 5.0, 10.0, 25%薬剤を含む飼料を与え、6ヵ月6世代観察したが成長繁殖にほとんど効果を認めなかった。薬剤処理によってフンが白色化、大型化する事が認められ、処理量と相関がある。25%処理のフンは紫外線吸収分析により75%のサリドマイドまたは類似物質を含んでいた。フン中の紫外線吸収物質が未変化で排出されたサリドマイドと仮定しているが、化学的な同定は行なっていない。(桑原保正)

正 誤 表

巻 号 頁	誤	正
31 (3) 134 Fig. 2.	$(\text{CH}_3\text{O})_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{NHCH}_3$	$(\text{CH}_3\text{O})_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{NHCH}_3$

昭和41年11月25日 印刷 昭和41年11月30日 発行

防虫科学 第31巻—IV 定価 ¥ 500.

個人会員 年1000円 団体会員 年2000円 外国会員 年U.S.\$6

主 幹 武居三吉 編集者 石井象二郎

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

京都市左京区吉田本町 京都大学内
(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