

УДК 591.147 : 595.7

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ГОРМОН НАСЕКОМЫХ И ЕГО АНАЛОГИ

Ю. С. Цизин и А. А. Драбкина

Обзор посвящен химии ювенильного гормона насекомых и его аналогов. Приведены литературные данные по выделению, установлению строения и синтезу ювенильного гормона и природных соединений, имитирующих его действие. Описаны синтетические вещества, проявляющие активность гормона и обсужден вопрос о связи между их строением и физиологической активностью.

Библиография — 134 наименования.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1074
II. Выделение и установление строения ювенильного гормона	1075
III. Синтез ювенильного гормона	1079
IV. Природные и синтетические аналоги ювенильного гормона	1084

I. ВВЕДЕНИЕ

В последнее время сильно возрос интерес к гормонам насекомых. Если химическая природа гормонов позвоночных успешно изучается более 50 лет, то сведения о строении важнейших гормонов насекомых были получены лишь в шестидесятые годы. Между тем, помимо большого теоретического значения, работы в области эндокринологии насекомых могут привести к созданию принципиально новых средств борьбы с вредителями.

Отличительной особенностью насекомых является четко выраженное скачкообразное развитие в процессе роста, происходящее по схеме: яйцо → личинка (несколько стадий) → куколка → взрослое насекомое (имаго). Развитие и рост личинки сопровождается линькой. У некоторых семейств стадия куколки отсутствует. Личночное развитие и метаморфоз (превращение во взрослое насекомое) находятся под гормональным контролем.

Эндокринная система насекомых состоит из следующих компонентов: групп нейросекреторных клеток головного мозга и брюшной нервной цепочки, кардиальных тел, прилежащих тел и проторакальных желез или их аналогов. Полипептидный гормон нейросекреторных клеток получил название активационного гормона, так как одна из главных его функций — стимуляция деятельности проторакальных желез, вырабатывающих гормон линьки, эcdизон, и прилежащих тел, секретирующих ювенильный гормон (ЮГ). Развитие насекомых протекает под воздействием активационного гормона, эcdизона и ЮГ¹⁻³. Линьки происходят при повышенном выделении эcdизона, а ЮГ препятствует метаморфозу, сохраняя личночный характер линьки, причем ЮГ неспецифичен даже в пределах отрядов насекомых. Количество ЮГ на разных стадиях развития насекомого меняется: он отсутствует в эмбриональный период, появляется в личночной стадии, и при куколочной линьке его концентрация снижается. Имагинальная линька возможна только в отсутствие ЮГ. Удаление прилежащих тел у личинок приводит к образованию карлико-

вых имаго⁴. Введение в организм насекомого ЮГ в предимагинальный период, когда гормон должен отсутствовать, вызывает дополнительные линьки и появление гигантских форм. Следует отметить, что гигантские особи нежизнеспособны и, как правило, скоро погибают^{5, 6}. У взрослых насекомых ЮГ вновь начинает вырабатываться и выполняет ряд функций, главная из которых — гонадотропная. Показано, что ЮГ идентичен гонадотропному гормону⁷⁻¹⁰, причем необходимым условием регулирования ЮГ процессов овогенеза является отсутствие экдизона⁶. Наконец, ЮГ проявляет проторакотропное действие, стимулируя деятельность проторакальных желез, которые вырабатывают экдизон^{11, 12}.

Еще до установления строения ЮГ, был обнаружен ряд природных и синтетических соединений с ювенильно-гормональной активностью. ЮГ-активность проявляют экстракты растительного, бактериального и животного происхождения^{13, 14}. ЮГ и его аналоги оказывают воздействие на насекомых как при инъекции, так и при местном нанесении. В связи с этим неоднократно высказывалась мысль о возможности применения ЮГ или веществ, имитирующих его действие, для борьбы с вредными насекомыми¹⁵⁻¹⁹. Инсектициды гормонального действия должны иметь ряд преимуществ перед «традиционными» инсектицидами. Считается, что они должны быть нетоксичными для теплокровных, действовать в ничтожных количествах, и насекомые не смогут вырабатывать устойчивость к таким инсектицидам.

Так как в настоящее время известно большое число веществ, проявляющих ЮГ-активность, возникла необходимость в количественной оценке эффекта их действия. Наиболее удобными объектами для этой цели оказались куколки мучного хрущака *Tenebrio molitor* и воцинной моли *Galleria mellonell*. Активность выражается в «тенебрио» и «галерия» единицах. За 1 «тенебрио» единицу²⁰ и 1 «галерия» единицу²¹ принимается минимальное количество вещества в мкг, которое вызывает положительный эффект соответственно у 40 и 50% испытуемых насекомых. Отсюда специфическую активность веществ можно выразить числом «тенебрио» или «галерия» единиц в 1 мкг. Нередко учитывается количество вещества в мкг на 1 насекомое, а степень воздействия определяется по степени сохранения личиночных или куколочных признаков и оценивается по *n*-балльной шкале, произвольно составленной для испытуемого вида насекомых^{22, 23}.

Для унификации способов учета ЮГ-активности, Вигглсворт²⁴ предлагает сравнивать минимальные количества веществ, выраженные в мкг/г веса насекомого, которые вызывают положительный эффект.

В отечественной^{3, 25} и зарубежной^{1, 2, 26-29} литературе имеется ряд обзоров по гормонам насекомых. В большинстве из них рассматриваются биологические аспекты. Новейший обзор Реллера и Дама включает в основном работы авторов²⁸. Между тем проблема синтеза ЮГ привлекает химиков разных стран: в течение последних 2 лет опубликовано 9 вариантов синтеза ЮГ. Весьма важным является также вопрос о связи между строением и биологической активностью аналогов ЮГ. Поэтому представляет интерес обзор сведений по химии ЮГ и веществ, имитирующих его действие.

II. ВЫДЕЛЕНИЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ГОРМОНА

Начало работ по выделению и установлению строения ЮГ связано с именем крупного американского энтомолога Вильямса. Извлечь ЮГ из прилежащих тел весьма затруднительно, так как железы содержат ничтожное количество гормона. Вильямс обнаружил, что в брюшках сам-

цов крупных бабочек *Hyalophora cecropia* и *Samia cynthia* содержит необычно большое количество ЮГ³⁰⁻³³. Эфирной экстракцией брюшек самцов *Hyalophora cecropia* он получил нейтральное масло со значительной ЮГ-активностью. Этот экстракт под названием «масла цекропии» и послужил источником для выделения ЮГ. Неоднократно сообщалось о получении очищенных экстрактов^{20, 27, 34}. Карлсон²⁰ применил для этой цели двукратную хроматографию на окиси алюминия и добился восьмикратной степени очистки.

К 1965 г. три группы американских исследователей вели интенсивные работы по выделению ЮГ из «масла цекропии». Интересно сравнить их результаты. Вильямс и Лоу³⁵, используя извлечение метиловым спиртом, хроматографию на кремневой кислоте и газо-жидкостную хроматографию, получили фракцию, которая была активнее исходного «масла цекропии» в 50 000 раз. С помощью масс-спектрометра было показано, что активный компонент представляет собой эпоксид метилового эфира жирной кислоты C_{16} с молекулярным весом 284. Однако испытания синтетических образцов метил-*d*, *l*-9,10-*цик* и метил-*d*, *l*-9,10-*транс*-эпоксигексадеканоата показали, что они совершенно неактивны, хотя масс-спектр этих образцов не отличался от спектра активной фракции, выделенной из «масла цекропии». Изомерные синтетические эпоксиды и природный ЮГ не разделялись на газо-жидкостном хроматографе, которым пользовались Вильямс и Лоу. Авторы были на пороге открытия и только недостаточная разрешающая способность приборов не позволила им точно установить структуру ЮГ²⁸.

Мейер³⁶ сообщил о достижении степени очистки $3 \cdot 10^5$ с использованием пятистадийного процесса, включающего газо-жидкостную хроматографию. Были получены две активные фракции. Повторное хроматографирование не позволило выделить индивидуальные вещества. По мнению Реллера²⁸, активные фракции содержали примесь продуктов пиролиза ЮГ, который неустойчив при хроматографировании выше 210° .

Наконец, в том же году, группа исследователей Висконсинского университета во главе с Рёллером^{37, 38} выделила ЮГ из «масла цекропии» в виде индивидуального соединения, достигнув степени очистки $1,05 \cdot 10^5$. На всех стадиях применяли биологический контроль на личинках *Tenebrio molitor*. Исходное неочищенное «масло цекропии» имело активность 25 «тенебрио» единиц, а ЮГ — $2,6 \cdot 10^6$ «тенебрио» единиц в мкл. Позднее метод выделения ЮГ был усовершенствован авторами путем замены одной стадии тонкослойной хроматографии молекулярной перегонкой (схема 1)³⁹.

Несмотря на то, что Рёллер с сотр. имел в своем распоряжении не более 0,2—0,3 мг чистого вещества, строение ЮГ было установлено менее чем за 2 года.

Изучение ЮГ и продукта его восстановления водородом над палладием (20—30 мкг) на приборе представляющем комбинацию газового хроматографа и масс-спектрометра⁴⁰ дало возможность установить брутто-формулу ($C_{18}H_{30}O_3$), молекулярный вес (294), наличие карбометоксигруппы, разветвления и трех двойных связей или колец⁴¹. Расщепление 15 мкг ЮГ четырехокисью осмия и периодатом и изучение спектра ПМР (200 мкг) вместе с данными масс-спектра позволило идентифицировать ЮГ как метиловый эфир 10,11-эпокси-7-этил-3,11-диметилтридекадиен-2,6-овой кислоты (IV) с транс-конфигурацией заместителей при $\Delta^{2,3}$.

Конфигурация заместителей при $\Delta^{6,7}$ и оксирановом цикле осталась невыясненной. Спустя несколько месяцев Рёллер с сотр.⁴² сообщил о

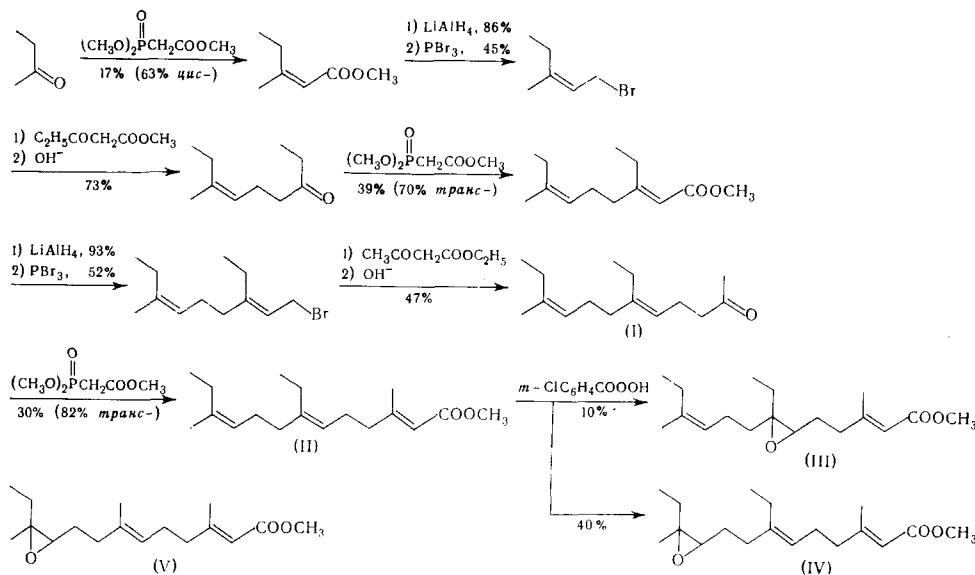
СХЕМА 1

Выделение ЮГ из бабочки *Hyalophora cecropia*²⁸

Процесс		Активность «тегнебрю» единиц, мкг	Суммарная активность, %
I. Экстракция эфиром	875 брюшек (380 г)		
II. Осаждение при -80°	180 г сырого масла	0,04	100
III. Молекулярная перегонка ($60-90^{\circ}$, $2 \cdot 10^{-5}$ мм)	47 г очищенного масла	0,13	85
IV. Тонкослойная хроматография, силикагель G, хлороформ: этил-акетат, 2:1, зона с R_f 0,6-0,9	5,4 г дистиллата	1,1	83
V. Тонкослойная хроматография, силикагель G, хлороформ: пентан, 2:1, зона с R_f 0,05-0,3	440 мг	13	80
V. Тонкослойная хроматография, силикагель G, хлороформ: пентан, 2:1, зона с R_f 0,05-0,3	5,4 мг	100	75
VI. Газо-жидкостная хроматография	810 мкг ЮГ	5000	56

первом синтезе рацемического ЮГ. Синтез осуществлен путем постепенного наращивания цепи (схема 2).

СХЕМА 2



Введение двойных связей трехкратным применением фосфонатной модификации реакции Виттига сопровождалось разделением *цис*- и *транс*-изомеров. В первом случае изомеры разделялись ректификацией на 60 см тefлоновой колонке, во втором и третьем — адсорбционной хроматографией на силикагеле. Последняя стадия — эпоксидирование **II** *m*-хлорнадбензойной кислотой — привела к смеси эпоксидов **III** и **IV**,

ТАБЛИЦА 1

Физиологическая активность ювенильного гормона и его изомеров

Название соединения	Конфигурация			Активность	
	C 2-3	C 6-7	C 10-11	«тенебрио» единиц в мкг ²⁸	мкг/г веса насекомого ⁴⁴
Природный гормон	—	—	—	5000	
Синтетический <i>d</i> , <i>l</i> -изомер 1	<i>транс</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>	5000	0,18
То же 2	<i>транс</i>	<i>транс</i>	<i>транс</i>	2000	0,6
» » 3	<i>транс</i>	<i>цис</i>	<i>цис</i>	200	1,8
» » 4	<i>транс</i>	<i>цис</i>	<i>транс</i>	150	13,5
» » 5	<i>цис</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>	10	9,0
» » 6	<i>цис</i>	<i>транс</i>	<i>транс</i>	10	16,0
» » 7	<i>цис</i>	<i>цис</i>	<i>цис</i>	10	63,0
» » 8	<i>цис</i>	<i>цис</i>	<i>транс</i>	10	45,0
Синтетический <i>d</i> , <i>l</i> -изомер 6,7-эпоксид	<i>транс</i>	<i>транс</i>	<i>транс</i>	200	18,0
Синтетический <i>d</i> , <i>l</i> -изомер 1 этиловый эфир	<i>транс</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>	40000	0,18

разделенных тонкослойной хроматографией на силикагеле. Эпоксидирование триенового эфира (II) по ван Тамелену⁴⁴ позволяет получить **IV** без примеси изомерного соединения с выходом 60 %. Одновременно для подтверждения строения по близкой схеме Рёллер и Дам⁴⁵ получили еще 4 геометрических изомера ЮГ, ими же позднее синтезированы все 8 изомеров гормона²⁸.

Сравнение биологической активности природного ЮГ и синтетических образцов показало, что синтетический метиловый эфир *d,l-транс,транс,цис*-10,11-эпокси-7-этил-3,11-диметилтридекадиен-2,6-овой кислоты (**IV**) имеет ту же активность, что и природный гормон. Остальные изомеры менее активны (табл. 1). Все восемь изомеров ЮГ получены также фирмой Гоффман Ла Рош, но синтез их еще не опубликован. Результаты испытаний этих изомеров на клопах *Rhodnius prolixus* приведены в работе Вигглсворта²⁴ (табл. 1).

До сих пор не выяснено является ли ЮГ из «масла цекропии» оптически активным. Биологические испытания *d,l-транс,транс,цис*-изомера на *Tenebrio molitor* показали, что либо энантиомеры имеют одинаковую биологическую активность, или, что менее вероятно, природный ЮГ также представляет собой смесь *d* и *l* форм²⁸. Этот вопрос предстоит решить в будущем.

В 1968 г. Мейером из «масла цекропии» выделен второй ЮГ (**V**), вырабатываемый прилежащими телами в меньших количествах. Он отличается от **IV** наличием при *C*₇ метильной группы вместо этильной. Выделение основано на применении газо-жидкостной хроматографии на последней стадии. Было показано⁴⁶, что соотношение гормонов меняется в зависимости от стадии развития насекомого и составляет от 4 : 1 до 7 : 1. Предполагают¹⁶, что второй гормон является предшественником в биосинтезе **IV** и на его долю падает 13—20% эндокринной активности. Рёллер²⁸ не обнаружил второго активного вещества в «масле цекропии».

Пути биосинтеза ЮГ неизвестны. Установлено, что насекомые синтезируют ациклические сесквитерпены фарнезаль и фарнезол из мевалоната^{47, 48}. Однако до сих пор не выяснено, происходит ли метилиро-

вание изопреновых единиц на каких-то стадиях биосинтеза или насекомые используют другие предшественники.

Механизм действия ЮГ также неизвестен. Последние электрофизиологические исследования⁴⁹ как будто подтверждают высказанное ранее предположение о том, что ЮГ влияет на проницаемость клеточных мембран⁵⁰.

Все известные до последних лет гормоны относятся к двум классам природных веществ. Это либо пептиды и аминокислоты, либо стероиды. Экдизон не представляет в этом смысле исключения, так как он содержит углеродный скелет холестерина. Установление строения ЮГ насекомых, принадлежащего к классу терпеноидов, существенно расширяет наши представления о гормонах. В этой связи следует отметить, что недавно в секретах позвоночных были обнаружены вещества с мощным гормональным действием — простагландины, которые, как и ЮГ, не относятся ни к одному из указанных классов⁵¹.

III. СИНТЕЗ ЮВЕНИЛЬНОГО ГОРМОНА

С тех пор как Рёллер и Дам осуществили первый синтез ЮГ прошло менее двух лет. За это время появились сообщения еще о восьми вариантах синтеза этого биологически активного соединения. Синтетические исследования ведутся в лабораториях крупнейших университетов и фирм США и Западной Европы. Немногие природные вещества изучаются столь интенсивно, что говорит о большом интересе к ЮГ. При построении молекулы ЮГ наибольшие трудности встречаются при создании трех центров, относительно которых возможно существование геометрических изомеров. Четко разграничиваются два подхода к проблеме синтеза ЮГ. Это, во-первых, использование высоко стереоспецифичных реакций, которые приводят к образованию нужных изомеров. И, во-вторых, — применение реакций, при которых получается смесь *цис*- и *транс*-изомеров, и последующее разделение с помощью эффективных ректификационных колонок, колоночной, тонкослойной или газо-жидкостной хроматографии.

В настоящее время трудно оценить в полной мере достоинства и недостатки всех известных путей синтеза ЮГ. Многие из них описаны весьма схематично. Несколько известно, до сих пор не предпринимались попытки расщепить синтетический ЮГ на антиподы.

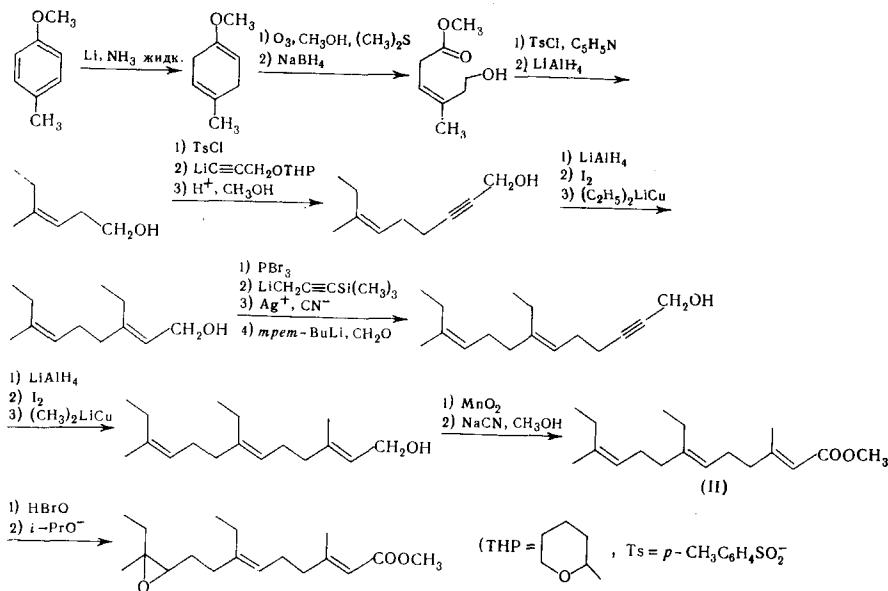
Стереоспецифичные синтезы состоят из большого числа стадий и использования некоторых новых реакций, методов и реагентов. Ниже они описаны более подробно.

Стереоспецифичный синтез ЮГ осуществил в 1968 г. Кори с сотр.⁵² в Гарвардском университете. В схеме Кори применено исходное вещество, обеспечивающее получение *цис*-конфигурации при оксирановом цикле, и использованы некоторые новые методы, разработанные автором (схема 3).

Продукт восстановления *p*-метокситолуола по Бергу был подвергнут озонолизу, превращен в альдегидроэфир и восстановлен борогидридом натрия. Восстановление тозилата полученного оксиэфира алюмогидридом лития привело к образованию *цис*-изомера ненасыщенного спирта C_7 . При реакции тозилата ненасыщенного спирта C_7 с литиевым производным пропаргилтетрагидропиранилового эфира в гексаметилтриамидофосфате и последующем кислотном метаноле был получен ацетиленовый спирт C_{10} . Для превращения последнего в *транс*, *цис*-3-этил-7-метил-ионадиен-2,6-ол Кори использовал недавно открытую им реакцию

стереоселективного С-алкилирования алкилмедными реагентами⁵³⁻⁵⁵. Далее диеновый спирт был превращен в бромид, который алкилировали литиевым производным 1-триметилсилилпропина⁵⁶. После снятия триметилсilyльной защиты был получен ненасыщенный углеводород, превра-

СХЕМА 3

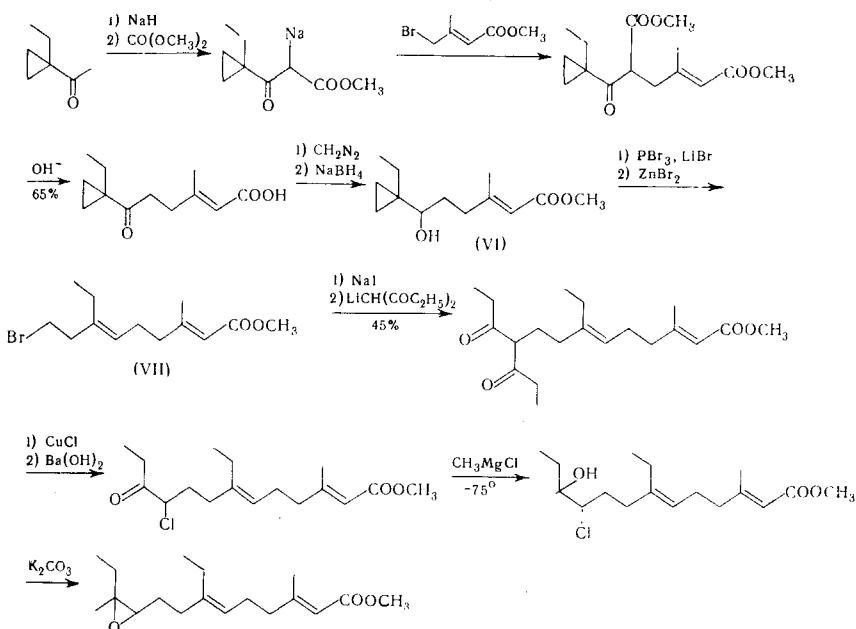


щенный действием *трет*-бутиллития и параформальдегида в ацетиленовый спирт C_{16} . Повторное применение реакции стереоселективного алкилирования в синтезе привело к получению *транс-транс, цис*-триенового спирта C_{17} . Обработка спирта C_{17} избытком двуокиси марганца в гексане при 0° и последующее действие цианистым натрием и метанолом дает метиловый эфир триеновой кислоты (II). Этот новый метод превращения альдегидов в эфиры карбоновых кислот также разработан Кори⁵⁷ и имеет общее значение (выходы выше 95%). Эпоксидирование эфира (II) проведено действием гипобромита с последующим отщеплением бромистого водорода.

Двенадцатистадийный синтез Джонсона⁵⁸ позволяет получать рацемический ЮГ, содержащий примеси менее 8% *транс, транс, транс*-изомера и 0—5% *транс, цис, цис*-изомера. Он основан на применении метода Джуллиа^{59, 60} для получения тризамещенных олефиновых связей, включающего перегруппировку циклопропилкарбинолов в гомоаллильные бромиды. На всех стадиях, кроме двух, вещества получены с выходами больше 90% (схема 4).

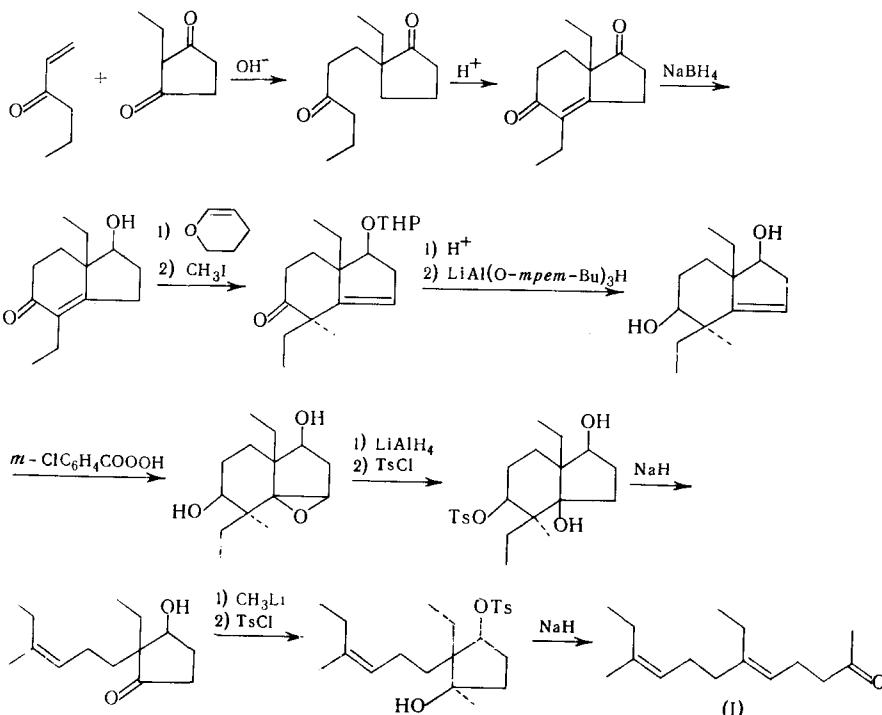
Натриевое производное продукта конденсации Кляйзена между 1-ацетил-1-этилциклоопаном и угольным эфиром при реакции с метиловым эфиром *транс-γ*-бром- β, β -диметилакриловой кислоты⁶¹ превращено в кетодиэфир. Последний в три стадии превращен в оксиэфир (VI), переведенный в гомоаллильный бромид (VII) по модификации метода Джуллиа, разработанной автором⁶²; VII содержит менее 5% *транс-цис*-изомера. Бромид (VII) был переведен в соответствующий иодид и сконденсирован с литиевым производным гептадиона-3,5. После замещения в образовавшемся β -дикетоне подвижного водорода хлором и щелочного расщепления продукт реакции очищают с помощью препаративной

СХЕМА 4



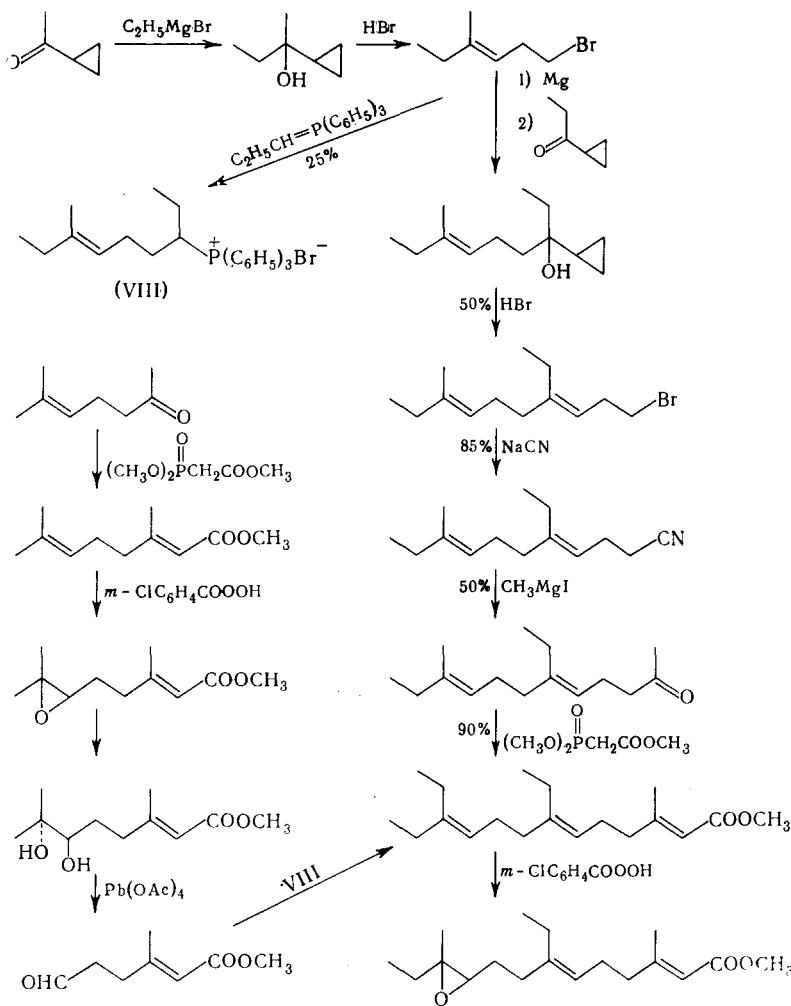
газо-жидкостной хроматографии, затем обрабатывают при -75° избыtkом метилмагнийхлорида и отщепляют хлористый водород поташом в метаноле, что обеспечивает *цик*-расположение заместителей при оксирановом кольце ($<8\%$ *транс*-изомера).

СХЕМА 5



В Институте химии стероидов фирмы Синтекс в Калифорнии осуществлен стереоспецифический синтез важного промежуточного продукта для получения ЮГ — *транс*, *цис*-6-этил-10-метилдодекадиен-5,9-иона-2 (I, схема 5) ⁶³.

СХЕМА 6

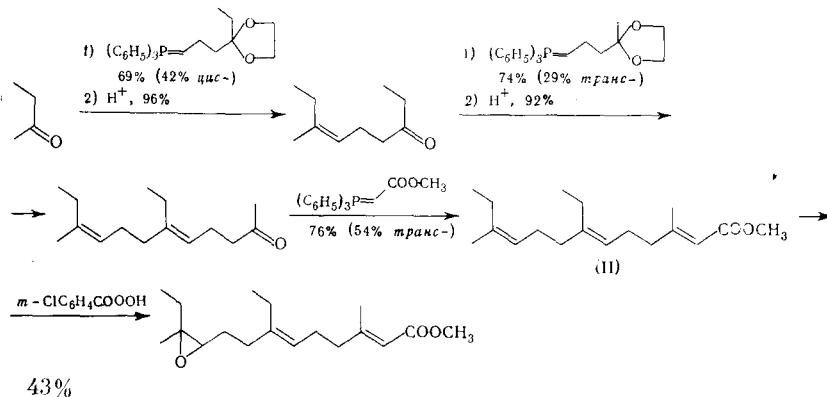


Браун и Джекобсон ⁶⁴ разработали 2 способа синтеза смеси изомеров ЮГ (схема 6). Авторы указывают, что препарат проявляет 0,3 активности природного гормона и используется для энтомологических исследований. Для создания двойных связей применялся как способ Джулиа, так и реакция Виттига.

В начале 1969 г. появились практически одновременно еще две работы по синтезу ЮГ. Схема синтеза, осуществленная Шульцем ⁶⁵, включает всего три стадии для создания скелета C_{17} : $C_4 + C_6 + C_5 + C_2$. Синтез заключается в постепенном наращивании цепи с использованием реакции Виттига (схема 7).

Разделение изомеров кеталей C_{10} и C_{15} , а также триенового эфира (II), осуществляли ректификацией на тефлоновой колонке ($l=100$ см). Полученные после гидролиза кетоны дополнительно очищали хроматографированием на силикагеле. Авторы указывают, что по этой схеме могут быть получены все геометрические изомеры ЮГ и его гомологи с различными заместителями при C_3 , C_7 и C_{11} . Следует, однако, отметить,

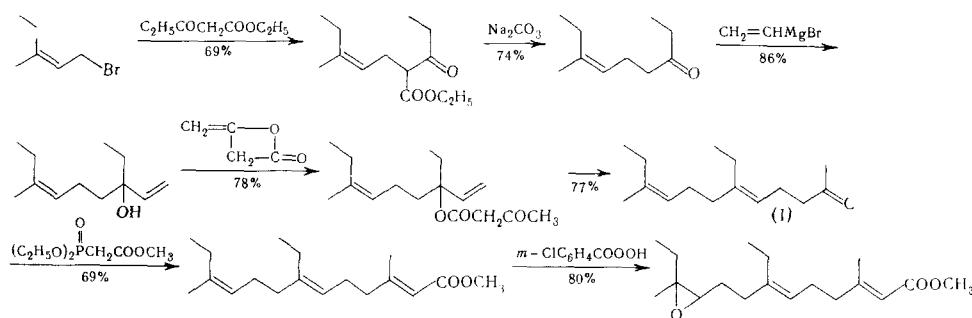
СХЕМА 7



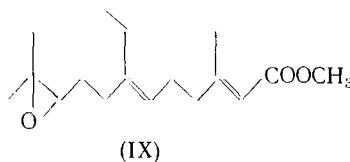
что синтезы фосфоранов исходных кеталей и разделение изомеров представляют собой довольно трудоемкие процессы.

Мори с сотр.⁶⁶ осуществил нестереоспецифический синтез ЮГ (IV и V) и еще одного гомолога, который отличается от ЮГ наличием при C_{11} метильной группы вместо этильной (IX). Конечный продукт получен в виде смеси изомеров. Синтез основан на применении реакции Нормана⁶⁷, Кэрролла — Каймела⁶⁸ и фосфонатной модификации реакции Виттига⁴³. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров в промежуточных и конечном продуктах определяли методом газо-жидкостной хроматографии (схема 8).

СХЕМА 8



Промежуточные кетоны C_{10} и C_{15} были получены в виде индивидуальных изомеров путем ректификации диоксалана кетона C_{10} ⁶⁹ и многократной перекристаллизации семикарбазона кетона C_{15} .



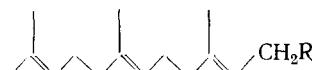
IV. ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ЮВЕНИЛЬНОГО ГОРМОНА

1. Производные фарнезола

К началу шестидесятых годов были найдены природные и синтетические соединения, проявляющие активность ЮГ насекомых^{20, 27, 70-75}. Уже тогда стало ясно, что ЮГ структурно близок терпенам. Особое внимание привлекали широко распространенные в природе ациклические сесквитерпены фарнезаль и фарнезол. Они были обнаружены в организме жуков⁷⁰, бабочек^{47, 76}, шмелей⁷⁷ и других насекомых. Предположение о том, что фарнезол выполняет функции ЮГ^{70, 72} не подтвердилось^{27, 37, 75}. Биологические испытания ряда природных и синтетических терпеноидов показали, что ни одно из них не обладает достаточно высокой активностью, чтобы быть идентичным с ЮГ^{20, 27, 76, 78}. Тем не менее эти работы помогают выявить структурные элементы, ответственные за физиологическую активность, уяснить связь между формой и размером молекул и их ЮГ-активностью, решать вопрос о механизме действия ЮГ на молекулярном уровне. Для получения более доступных соединений чем ЮГ для борьбы с вредными насекомыми начаты поиски веществ, имитирующих его действие.

Следует отметить, что эксперименты по определению ЮГ-активности проводились на разных объектах и разными методами (инъекция и поверхностное нанесение), поэтому часто невозможно сравнивать результаты, полученные исследователями. Насекомые разных видов обладают различной чувствительностью по отношению к ЮГ и его аналогам. Благодаря этому имеется потенциальная возможность создания действующих избирательно гормональных инсектицидов. Ниже описаны наиболее активные вещества и приведены данные о связи между их строением и биологической активностью.

Испытание изомеров фарнезола на куколках мучного хрущака *Tenebrio molitor* показало, что максимальную активность проявляет *транс*, *транс*-фарнезол (X)⁷⁹. Эта закономерность наблюдается и для других сесквитерпенов: наиболее активны *транс*-изомеры^{24, 28}:

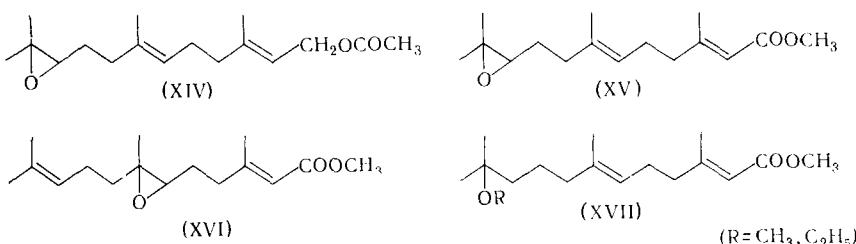


(X) R=OH, (XI) R=OCH₃, (XII) R=N(C₂H₅)₂, (XIII) R=OCOCH₃

Фарнезилметиловый эфир (XI) и фарнезилдиэтиламин (XII) соответственно в 10 и 17 раз превосходят фарнезол (X) при испытании на куколках вошчинной моли *Galleria mellonella*^{80, 81}. Существенное значение для ЮГ-активности имеет длина молекулы терпенового спирта и положение оксигруппы. Так, гераниол, линалоол, бисаболол неактивны. Влияние длины молекулы на ЮГ-активность хорошо видно на примере алкилметиловых эфиров. Наиболее активен додецилметиловый эфир^{80, 82}. Изменение длины цепи на три углеродных атома приводит к полной потере активности. Присутствие групп определенной полярности также необходимо для проявления активности. Совершенно неактивны или слабоак-

тивны, с одной стороны, фарнезен и дигидрофарнезен, а с другой,— сильно полярные фарнезиловая кислота, додециловый спирт, додецил-амин. Кроме того, Шнейдерман⁸⁰ отметил важность таких свойств молекул, как способность образовывать комплексы с протеинами и липопротеинами и проникать через клеточные мембранны.

После обнаружения эпоксигруппы в ЮГ получен ряд сесквитерпено-
вых эпоксидов. 10,11-Эпоксид *транс*, *транс*-фарнезилацетат (XIV) пока-
зал большую активность, чем фарнезилацетат (XIII) ^{44, 83}. Эпоксидирова-
ние метилового эфира *транс*, *транс*-фарнезиловой кислоты *m*-хлорнад-
бензойной кислотой в дихлорметане дает смесь эпоксидов (XV, 80%) и
(XVI, 20%), которые были разделены с помощью тонкослойной хромато-
графии.

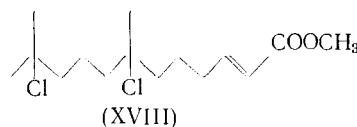


Испытания при поверхностном нанесении на *Tenebrio molitor* показали, что **XV** в 1600 раз активнее фарнезола (**X**), а **XVI** — неактивно⁸³. Интересно отметить, что **XV** при инъекции менее активен, чем фарнезол²⁸.

ЮГ-активностью обладают и соединения, содержащие при C_{11} О-алкильные заместители (XVII).⁸⁴

Лоу и Вильямс⁸⁵ получили наиболее активный синтетический продукт прогулсением хлористого водорода через спиртовой раствор фарнезиловой кислоты. Этот продукт состоит по крайней мере из 22 компонентов, 5 из которых активны³⁹ и известен под названием «смеси Лоу»⁸⁶ или «синтетического ЮГ»⁸⁷. При получении «смеси Лоу» в различных спиртах ЮГ-активность изменяется следующим образом: этиловый > метиловый > *n*-пропиловый > *n*-амиловый спирт. Проведение реакции в этиловом спирте приводит к получению высокоактивного продукта, действующего на насекомых разных видов^{24, 85, 88-90}.

Шорм с сотр.⁹¹ выделили главный компонент «смеси Лоу», полученной в метиловом спирте. Этот компонент представляет собой дигидрохлорид метилового эфира фарнезиловой кислоты (XVIII):



Соединение (XVIII) показало высокую ЮГ-активность на клонах *Pyrrhocoris apterus*,^{91–95} *Rhodnius prolixus*²⁴ и др.

Фарнезол⁹⁶ и ряд близких соединений^{97, 98} запатентованы в качестве инсектицидов и средств, предотвращающих метаморфоз насекомых.

В начале 1969 г. появилась чрезвычайно интересная работа Вигглсворта²⁴, в которой приведены результаты испытаний 42 соединений на *Rhodnius prolixus*. Впервые в одинаковых условиях были испытаны все

ТАБЛИЦА 2

Ювенильно-гормональная активность производных фарнезола

Название соединения	Структурная формула	Активность, $\mu\text{kg}/\text{г веса насекомого}$
Фарнезол		45,0
Фарнезилметиловый эфир		0,6
10,11-Эпоксид фарнезилметилового эфира		0,9
Фарнезиловая кислота		90,0
Смесь Лоу		2,7
Дигидрохлорид метилового эфира фарнезиловой кислоты		2,2
Дигидрохлорид этилового эфира фарнезиловой кислоты		0,5
Этиловый эфир 11-хлор-3,7,11-триметилдодекаен-2-овой кислоты		1,8
Этиловый эфир 10,11-эпокси фарнезиловой кислоты		2,2
10,11-Эпокси-3,7,11-триметилдодецен-2-амид		90,0
10,11-Эпокси-3,7,11-триметилдодецен-2-N, N-диэтиламид		9,0
10,11-Эпокси-3,7,11-триметилдодецен-2-N, N-диэтиламид		9,0
Этиловый эфир 10,11-эпокси-3,7,11-триметилдодекаен-2-овой кислоты		0,5
Фарнезилдиэтиламин		1,8
Додецилметиловый эфир		250,0
Синтетический ЮГ		0,18

восемь изомеров ЮГ (табл. 1) и наиболее активные синтетические и природные вещества. Большинство образцов, испытанных Вигглвортом, получено от фирмы Гоффман-Ла Рош. Многие образцы в литературе не описаны. В табл. 2 приведены наиболее интересные соединения. Используя ранее полученные данные⁷⁹⁻⁸¹ и результаты своих исследований Вигглворт²⁴ сформулировал следующие положения.

1. Для проявления ЮГ-активности необходима определенная длина и форма молекулы. Заместители при двойных связях Δ^{2-3} и Δ^{6-7} должны находиться в *транс*-положении.

2. Баланс между липофильными и гидрофильными группами в молекуле существенно отражается на ЮГ-активности. Резко выраженные гидрофильные свойства, обусловленные присутствием таких групп, как окси- и карбокси-, или, наоборот, чрезмерно липофильные свойства молекулы приводят к уменьшению или исчезновению активности. Небольшие различия в строении мембран у разных видов насекомых объясняют существенные различия в их чувствительности к ЮГ-препаратам.

3. Вещества, наиболее активные при местном применении, активны и при инъекции. Имеются, однако, исключения. Физические свойства кутикулы (наружный скелет насекомых) и количество липидов в гемолимфе влияют на проникновение вещества и ответственны за специфические различия в чувствительности.

4. Различие в геометрической форме и, возможно, в физических свойствах (например, соотношение между полярными и неполярными группами в молекуле) кажутся более важными для проявления ЮГ-активности, чем присутствие специфических химических группировок.

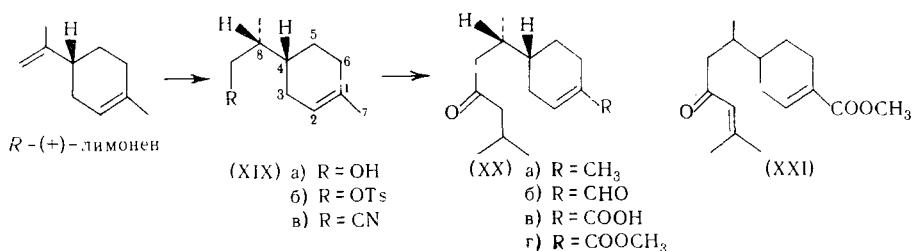
5. Еще Шмиалек⁴⁷ указывал, что важным фактором, влияющим на ЮГ-активность, является легкость, с которой соединения разрушаются в организме насекомого. Этим, например, объясняется большая активность фарнезилметилового эфира по сравнению с фарнезолом.

2. Ювабион и его аналоги

В 1965 г. Слама и Вильямс⁹⁹ случайно обнаружили, что личинки клопа-солдатика *Pyrrhocoris apterus* при контакте с бумагой американского происхождения претерпевают дополнительные линьки. Поскольку такие изменения вызывает только ЮГ¹⁰⁰, была проведена работа по выделению активного вещества, названного «бумажным фактором»^{99, 101, 102}. Бауэрс показал, что «бумажный фактор» содержится в древесине бальзамной пихты *Abies balsamea*, которая служит основным сырьем для производства бумажной массы в Канаде и на севере США. Дальнейшие исследования привели к установлению строения «бумажного фактора»¹⁰³. Он оказался метиловым эфиром известной тодоматовой кислоты, выделенной японскими химиками из сульфитных щелоков, и получил тривиальное название ювабион (XX г). Другой активный моноциклический сесквитерпен — дегидроювабион (XXI) выделили Шорм с сотр.¹⁰⁴ из пихты, произрастающей в Чехословакии.

Ювабион и дегидроювабион действуют селективно на клопов семейства *Pyrrhocoridae* и неактивны при испытании на других насекомых^{24, 99, 101, 104}. Недавно была установлена абсолютная конфигурация ювабиона. Ранее японские исследователи считали, что оба асимметрических центра (+)-тодоматовой кислоты имеют *R*-конфигурацию¹⁰⁵. В 1968 г. было осуществлено превращение *R*—(+)-лимонена в (+)-тодоматовую кислоту (XXв) и (+)-ювабион (XXг) идентичные природным

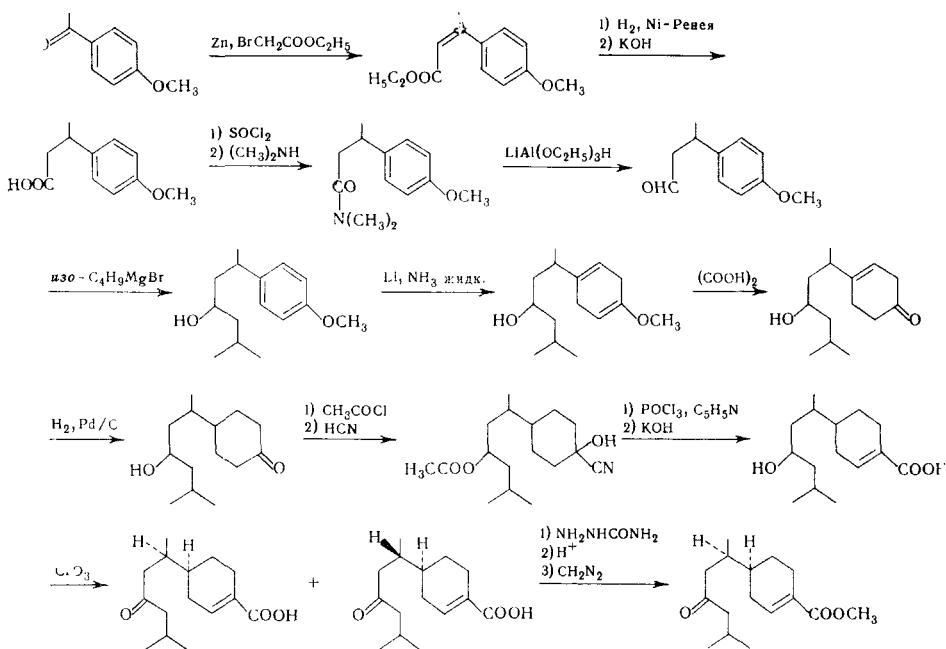
сочетаниям¹⁰⁶:



Ненасыщенный спирт (XIXa) получен гидроборированием и окислением природного лимонена с последующим разделением 3,5-динитробензоатов эпимерных спиртов. Первоначально конфигурация (XIXa) была установлена неправильно. В дальнейшем рентгеноструктурный анализ *p*-иодбензоата спирта (XIXa) показал, что полученные авторами (+)-томатовая кислота и (+)-ювабион имеют 4(R), 8(S)-конфигурацию асимметрических центров¹⁰⁷.

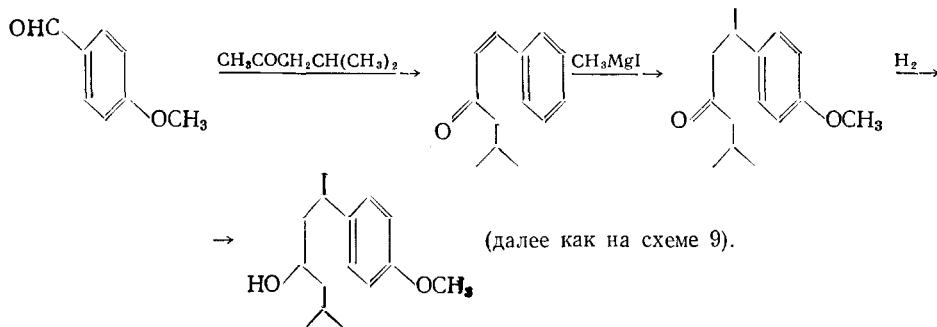
Первый синтез (\pm)-ювабиона осуществлен по схеме, включающей 15 стадий, исходя из *p*-метоксиацетофенона (схема 9). Все стадии проходят с высокими выходами; общий выход смеси диастереомеров тодоматовой кислоты 6,8 %. Разделение диастереомеров тодоматовой кислоты проведено кристаллизацией семикарбазонов^{108, 109}.

SCHEM A 9



Определение биологической активности полученных соединений на *Pyrrhocoris apterus* показало, что синтетический (\pm)-ювабион приблизительно в 2 раза менее активен, чем природный (\pm)-ювабион (ХХг). Метиловый эфир (\pm)-эпидодоматовой кислоты еще менее активен.

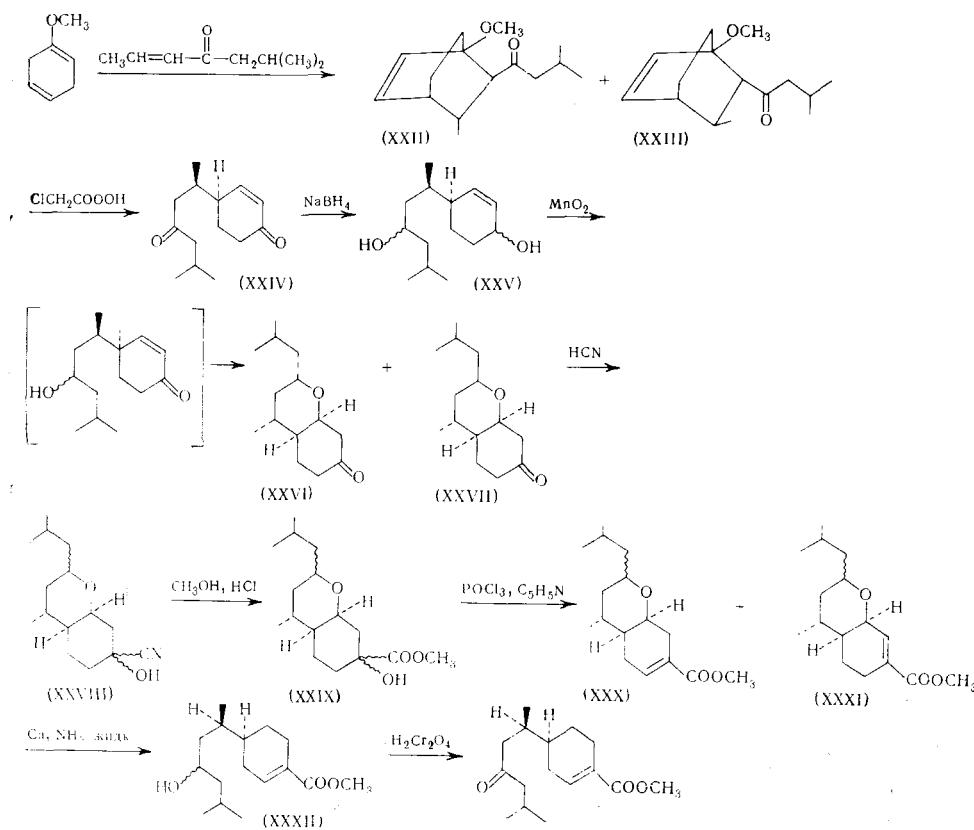
Смесь диастереомеров (\pm) -ювабиона получена индийскими исследователями по близкой схеме, отличающейся лишь первыми стадиями¹¹⁰:



Диастереомеры не удалось разделить с помощью тонкослойной или газо-жидкостной хроматографии, что было отмечено также и японскими химиками¹⁰⁹.

Берч с сотр.¹¹¹ разработали оригинальный стереоспецифический синтез (\pm) -ювабиона (схема 10). При конденсации по Дильсу — Альдеру 1-метоксциклогексадиена-1,4 с *транс*-6-метилгептен-2-оном-4 получена с выходом 75—80% смесь аддуктов (XXII) и (XXIII) в отношении 1:1. Жесткая циклическая система и различное расположение карбонила и двойной связи обеспечивают достаточные различия в свойствах изомеров, которые были разделены ректификацией на колонке. Окислением изоме-

СХЕМА 10

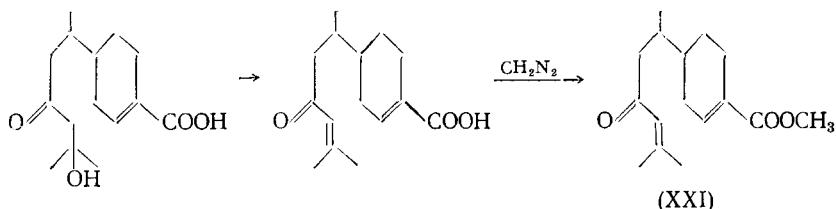


ра (XXII) надхлоруксусной кислотой получен дикетон (XXIV), восстановленный борогидридом натрия в смесь стереоизомерных диолов.

Окисление **XXV** двуокисью марганца дает смесь 5:1 кетоэфиров (XXVI) и (XXVII), которые были разделены хроматографированием на силикагеле. Спектры ПМР обоих изомеров показывают *цикло*-сочленение колец, т. е. они отличаются конфигурацией боковой цепи. Хотя оба изомера могут привести к ювабиону, для получения циангидрина (XXVIII) использовался лишь изомер, получающийся в большем количестве. **XXVIII** обычным способом превратили в окси-эфир (XXIX), при дегидратировании которого хлорокисью фосфора в пиридине получали смесь (2:1) ненасыщенных эфиров (XXX) и (XXXI), разделенных хроматографически на силикагеле. Расщепление кальцием в жидким аммиаке приводит к оксиэфиру (XXXII), окисленному хромовой кислотой в (\pm)-ювабион.

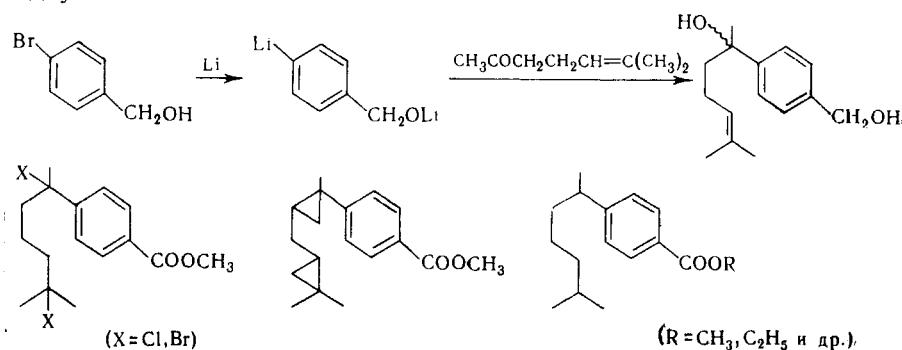
Нестереоспецифический синтез осуществляют, восстанавливая двойную связь в **XXIV** с последующей селективной реакцией дикетона с HCN и дальнейшим превращением циангидрина в α, β -ненасыщенный эфир.

Авторы первого синтеза (\pm)-ювабиона получили и дегидроювабион в виде смеси (\pm)-дегидроювабиона и его стереоизомера. Схема синтеза во многом напоминает синтез ювабиона. Двойная связь, сопряженная с карбонильной группой, создавалась на последних стадиях дегидратацией ненасыщенной оксикислоты¹¹²:



Действующие избирательно на отдельные виды насекомых ювабион и дегидроювабион проявляют активность лишь в микрограммовых количествах, в то время как ЮГ и некоторые его синтетические аналоги подавляют метаморфоз в количествах 0,001—0,0001 мкг. Для поиска более эффективных избирательных гормональных инсектицидов чехословакие исследователи¹⁸ синтезировали серию ароматических аналогов ювабиона. Специфическое действие этих соединений на клопов семейства *Pyrrhocoridae* сохраняется^{19, 95}.

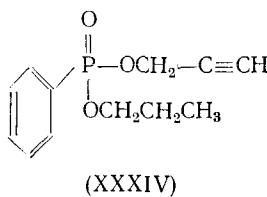
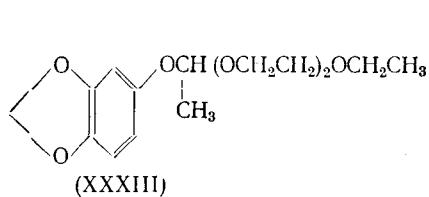
Полученные соединения были запатентованы, так как некоторые из них в 100 раз активнее ювабиона¹¹³. Кроме того, они сравнительно доступны. Ключевой стадией синтеза является конденсация литиевого производного бензилового спирта с 6-метилгептен-5-оном-2. Последующие превращения позволили получить ряд аналогов ювабиона, испытанных на двух видах семейства *Pyrrhocoridae*:



Наблюдавшиеся различия в чувствительности показывают, что специфичность действия может проявляться даже внутри одного семейства.

3. Синергисты

Синергисты таких инсектицидов, как пиретрины или карбаматы, находят широкое применение в практике. Бауэрс¹¹⁴ при попытке применить совместно ЮГ-активный 10,11-эпоксифарнезилмистиловый эфир с синергистами обнаружил, что некоторые из них проявляют отчетливую ЮГ-активность. Опыты проводили на куколках мучного хрущака *Tenebrio molitor* и личинках клопа *Oncopeltus fasciatus*. Наибольшую активность показали синтетические синергисты сезоксан (XXXIII) (в дозах до 0,5 мкг) и Ниагара 16388 (XXXIV). Остальные синтетические и природные синергисты (сезамин и сезамолин) неактивны или слабо активны:



Баэрс показал, что сезоксан действует подобно другим веществам, проявляющим ЮГ-активность, а не путем активации прилежащих тел.

В настоящее время ЮГ и его аналоги весьма интенсивно изучаются. Теоретическая ценность проведенных исследований не вызывает сомнений. Некоторые важные вопросы, в частности, установление механизма действия и пути биосинтеза ЮГ, по-видимому, будут выяснены в ближайшее время. Возможно, удастся установить более строгую корреляцию между строением и физиологической активностью соединений. Перспектива практического применения соединений, проявляющих ЮГ-активность в качестве «третьего поколения» ядохимикатов, очень заманчива, поэтому следует ожидать дальнейшего развития работ в этом направлении.

* * *

За время подготовки обзора к печати опубликован ряд работ по синтезу ЮГ¹¹⁵⁻¹¹⁸ и веществ, проявляющих ЮГ-активность¹¹⁹⁻¹²³. Заслуживает внимания работа чехословакских исследователей по испытанию соединений фарнезилового ряда на *Galleria mellonella*¹²⁴.

Продолжается изучение механизма действия^{125, 126} и влияния ЮГ-активных веществ на метаморфоз^{127, 128}, овогенез¹²⁹ и обмен¹³⁰ насекомых.

Чрезвычайно интересно сообщение Бауэрса о получении метилендиоксифениловых эфиров, некоторые из которых при испытании на жуках *Tenebrio molitor* и клопах *Oncopeltus fasciatus* показали активность, превышающую активность ЮГ¹³¹. Привлекает внимание способность ЮГ-активных веществ оказывать стерилизующий эффект при введении их самцам насекомых^{92, 132}.

Следует отметить появление двух обзоров по гормонам насекомых^{133, 134}.

ЛИТЕРАТУРА

1. P. K.агlson, Pure Appl. Chem., **14**, 75 (1967).
 2. K. H.ighnam, J. Endocrin., **39**, 123 (1967).
 3. H. Тамарина, Усп. совр. биол., **62**, 415 (1966).
 4. C. M. Williams, Scient. Amer., **198**, 67 (1958).
 5. K. Slama, C. M. Williams, Biol. Bull., **130**, 235 (1966).

6. J. Zdarek, K. Slama, *J. Insect Physiol.*, **14**, 563 (1968).
7. V. Brookes, *Там же*, **15**, 621 (1969).
8. L. Gilbert, *Nature*, **193**, 1205 (1962).
9. H. Emmerich, R. Barth, *Naturforsch.*, **23b**, 1089 (1968).
10. T. Adams, A. Hintz, *J. Insect Physiol.*, **15**, 201 (1969).
11. L. Gilbert, H. Schneiderman, *Nature*, **184**, 171 (1959).
12. H. Oberleider, H. Schneiderman, *Proc. Intern. Congr. of Zool. 16th*, **2**, 67 (1963).
13. H. Schneiderman, L. Gilbert, *Biol. Bull.*, **115**, 530 (1958).
14. C. M. Williams, L. V. Morhead, J. F. Pubis, *Nature*, **183**, 405 (1959).
15. C. M. Williams, K. Slama, *Theses of the communication for the Intern. Symp. of Insect Endocrin.*, Brno, Czechosl., 1966.
16. C. M. Williams, W. E. Robbins, *Bioscience*, **18**, 79 (1968).
17. C. M. Williams, *Scient. Amer.*, **217**, 13 (1967).
18. K. Slama, M. Suchy, F. Sorm, *Biol. Bull.*, **134**, 154 (1968).
19. M. Suchy, K. Slama, F. Sorm, *Science*, **162**, 582 (1968).
20. P. Karlson, M. Nachtigall, *J. Insect Physiol.*, **7**, 210 (1961).
21. L. Gilbert, H. Schneiderman, *Trans. Amer. Micr. Soc.*, **79**, 38 (1960).
22. M. Rose, J. Westermann, H. Trautmann, P. Schmialek, J. Klauske, *Naturforsch.*, **23b**, 1245 (1968).
23. C. M. Williams, K. Slama, *Biol. Bull.*, **130**, 247 (1966).
24. V. B. Wigglesworth, *J. Insect Physiol.*, **15**, 73 (1969).
25. С. Воронина, Е. Шумаков. *Новости сель.-хоз. науки и практик. (экспресс инф.)*, **1968**, № 5, 42.
26. V. B. Wigglesworth, *Endeavour*, **24**, 21 (1965).
27. H. Schneiderman, L. Gilbert, *Science*, **143**, 325 (1964).
28. H. Röller, K. H. Dahm, *Recent progress in Hormones Research*, ed. E. B. Astwood, vol. 24, Acad. Press, N. Y., 1968, 615.
29. V. Novak, *Insect Hormones*, London, 1966.
30. C. M. Williams, *Nature*, **178**, 212 (1956).
31. C. M. Williams, *Biol. Bull.*, **116**, 323 (1959).
32. C. M. Williams, *Там же*, **121**, 572 (1961).
33. C. M. Williams, *Там же*, **124**, 355 (1963).
34. L. Gilbert, H. Schneiderman, *Amer. Zool.*, **1**, 11 (1961).
35. C. M. Williams, J. H. Law, *J. Insect Physiol.*, **11**, 568 (1965).
36. A. C. Meyer, H. Schneiderman, L. Gilbert, *Там же*, **11**, 695 (1965).
37. H. Röller, J. Bjerke, *Life Sci.*, **4**, 1617 (1965).
38. H. Röller, J. Bjerke, W. H. McShan, *J. Insect Physiol.*, **11**, 1185 (1965).
39. H. Röller, J. Bjerke, L. M. Holthans, D. W. Norgard, W. H. McShan, *Там же*, **15**, 379 (1969).
40. C. C. Sweely, *J. Med. Chem.*, **11**, 2 (1968).
41. H. Röller, K. H. Dahm, C. C. Sweely, B. H. Trost, *Angew. Chem.*, **79**, 190 (1967).
42. K. H. Dahm, B. M. Trost, H. Röller, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5792 (1967).
43. W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *Там же*, **83**, 1733 (1961).
44. E. E. van Tamelen, T. J. Curphay, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 121.
45. K. H. Dahm, B. M. Trost, H. Röller, *Life Sci.*, **7**, 127 (1968).
46. A. C. Meyer, H. Schneiderman, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **60**, 853 (1968).
47. P. Schmialek, *Naturforsch.*, **18b**, 462 (1963).
48. L. Gosselin, J. Duvivier, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **47**, 359 (1965).
49. G. Baumann, *J. Insect Physiol.*, **14**, 1459 (1968).
50. V. B. Wigglesworth, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **11**, 204 (1957).
51. S. Bergstrom, *Science*, **157**, 352 (1967).
52. E. J. Corey, W. Norman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5618 (1968).
53. E. J. Corey, G. H. Posner, *Там же*, **89**, 3911 (1967).
54. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, *Там же*, **89**, 4245 (1967).
55. E. J. Corey, G. H. Posner, *Там же*, **90**, 5615 (1968).
56. E. J. Corey, H. A. Kirst, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 504.
57. E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5616 (1968).
58. W. S. Johnson, Tsung-tee Li, D. J. Faulkner, S. F. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6225 (1968).
59. M. Julia, S. Julia, T. S. Yu, C. Neuville, *Bull. Soc. Chim. France*, **1960**, 138.
60. M. Julia, S. Julia, R. Guegan, *C. r.*, **248**, 820 (1959).
61. J. Ahmad, R. N. Gedye, A. Néchvatal, *J. Chem. Soc.*, **1968**, 185.
62. S. F. Brady, M. A. Ilton, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2882 (1968).
63. R. Zurfluh, E. N. Wall, J. B. Siddal, J. A. Edwards, *Там же*, **90**, 6224 (1968).

64. B. H. Brown, M. Jacobson, M. Schwarz, R. E. Sonnet, N. Wakabayashi, R. M. Waters, *J. Econ. Entomol.*, **61**, 866 (1968).
65. H. Schulz, J. Sprung, *Angew. Chem., intern. edit.*, **8**, 271 (1969).
66. K. Mori, B. Stalla-Bardillon, M. Ohki, M. Matsui, W. S. Bowers, *Tetrahedron*, **25**, 1667 (1969).
67. H. Normant, *Adv. Org. Chem.*, **2**, 1 (1960).
68. Л. А. Яновская, Реакция Кэрролла — Каймела в сб. Реакции и методы исследования органических соединений, кн. 12, Госхимиздат, М., 1963, 259.
69. И. Г. Мурсакулов, А. В. Семеновский, В. А. Смит, В. Ф. Кучеров, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1967**, 1328.
70. P. Schmialek, *Naturforsch.*, **16b**, 461 (1961).
71. P. Schmialek, Там же, **18b**, 513, 516 (1963).
72. V. B. Wigglesworth, *J. Insect Physiol.*, **7**, 73 (1961).
73. V. B. Wigglesworth, Там же, **9**, 105 (1963).
74. W. S. Bowers, M. J. Thompson, *Science*, **142**, 1469 (1963).
75. D. H. Chen, W. E. Robbins, R. E. Monroe, *Experientia*, **18**, 577 (1962).
76. R. D. Goodfellow, L. Gilbert, *Amer. Zool.*, **3**, 508 (1963).
77. G. Stein, *Naturwiss.*, **50**, 305 (1963).
78. P. Karlson, *Angew. Chem.*, **75**, 257 (1963).
79. R. T. Yamamoto, M. Jacobson, *Nature*, **196**, 908 (1962).
80. H. Schneiderman, A. Krishnakumaran, V. G. Kulkarni, L. Friedman, *J. Insect Physiol.*, **11**, 1641 (1965).
81. A. Krishnakumaran, H. Schneiderman, Там же, **11**, 1517 (1965).
82. F. Sehnal, A. S. Meyer, *Science*, **159**, 3818 (1968).
83. W. S. Bowers, M. J. Thompson, E. C. Uebel, *Life Sci.*, **4**, 2323 (1965).
84. N. Wakabayashi, *J. Med. Chem.*, **12**, 191 (1969).
85. J. H. Law, C. Yuan, C. M. Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **55**, 576 (1966).
86. U. S. Srivastava, L. Gilbert, *Science*, **161**, 61 (1968).
87. D. F. White, K. P. Lamb, *J. Insect Physiol.*, **14**, 395 (1968).
88. D. F. White, Там же, **14**, 901 (1968).
89. A. Spielman, C. M. Williams, *Science*, **154**, 1043 (1966).
90. A. Spielman, V. Skaff, *J. Insect Physiol.*, **13**, 1087 (1967).
91. K. M. Romanuk, K. Slama, F. Sorm, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **57**, 349 (1967).
92. P. Manser, K. Slama, V. Land, *Nature*, **219**, 1087 (1968).
93. J. Zdarek, K. Slama, *J. Insect Physiol.*, **14**, 563 (1968).
94. K. Slama, P. Miroslav, *Vesmir*, **47**, 68 (1968).
95. K. Slama, M. Romanuk, F. Sorm, *Biol. Bull.*, **136**, 91 (1969).
96. Японск. пат. 19198 (15.09.1964); РЖХим., **1968**, 9Н631П.
97. Южно-Афр. пат. 6705149 (15.09.1966); С. А., **70**, 57180h (1969).
98. Чехослов. пат. 4885, 4886, 4904; Чехослов. *Бюлл.*, **1968**, № 12, 7.
99. K. Slama, C. M. Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **54**, 411 (1965).
100. K. Slama, Zool. Jb. Physiol., **70**, 427 (1964).
101. K. Slama, C. M. Williams, *Biol. Bull.*, **136**, 235 (1966).
102. K. Slama, C. M. Williams, *Nature*, **210**, 329 (1966).
103. W. S. Bowers, H. M. Fales, M. J. Thompson, E. C. Uebel, *Science*, **154**, 1020 (1966).
104. V. Cerny, L. Dolleys, L. Labler, F. Sorm, K. Slama, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 1053.
105. M. Nakazaki, S. Isoe, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **36**, 1198 (1963).
106. B. A. Pawson, H. C. Cheung, S. Gurbaxani, G. Sauney, *Chem. Commun.*, **1968**, 1057.
107. J. F. Blount, B. A. Pawson, G. Sauney, *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 715.
108. K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 255.
109. K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron*, **24**, 3127 (1968).
110. K. S. Ayyar, G. S. K. Rao, *Canad. J. Chem.*, **46**, 1467 (1968).
111. A. J. Birch, P. L. Macdonald, V. H. Powell, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 351.
112. K. Mori, M. Matsui, Там же, **1967**, 4853.
113. Чехослов. пат. 4648, 4548, 4391, 4709, 6641 (1967); *Biol. Bull.*, **134**, 154 (1968).
114. W. S. Bowers, *Science*, **159**, 895 (1968).
115. W. Hoffman, H. Pasedach, H. Pommer, *Lieb. Ann.*, **729**, 52 (1969).
116. G. W. K. Cavill, D. G. Laing, P. J. Williams, *Austr. J. Chem.*, **22**, 2145 (1969).
117. J. A. Findlay, M. D. Mackay, *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 733.
118. W. S. Johnson, S. F. Campbell, A. Krishnakumaran, A. S. Meyer, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **62**, 1005 (1969).
119. G. W. Cavill, P. J. Williams, *Austr. J. Chem.*, **22**, 1737 (1969).
120. N. Wakabayashi, P. E. Sonnet, M. W. Lan, *J. Med. Chem.*, **12**, 911 (1969).
121. R. Ruegg, P. Schmialek, Швейц. пат. 436356 (1967), РЖХим., **1969**, 7Н611П.
122. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1851 (1969).
123. J. B. Siddall, M. Biskup, J. H. Fried, Там же, **91**, 1853 (1969).

124. V. Jarolim, K. Nejno, F. Sehnal, F. Sorm, *Life Sci.*, **8**, 831 (1969).
125. G. Baumann, *Nature*, **223**, 316 (1969).
126. V. B. Wiggleworth, Там же, **221**, 190 (1969).
127. W. J. Bell, *J. Insect Physiol.*, **15**, 1279 (1969).
128. J. Ilan, I. Ilan, S. Ricklis, *Nature*, **224**, 179 (1969).
129. J. H. Willis, P. A. Lawrence, Там же, **225**, 82 (1970).
130. J. H. Borden, K. K. Nair, C. E. Slater, *Science*, **166**, 1626 (1969).
131. W. S. Bowers, Там же, **164**, 323 (1969).
132. П. Маснер, Сель. хоз. за рубежом, *Растениеводство*, **1970**, № 1, 54.
133. С. Е. Берков, *Quart. Rev.*, **23**, 372 (1969).
134. В. А. Я. Новак, *Ж. общ. биол.*, **31**, 14 (1970).

Институт медицинской паразитологии
и тропической медицины, Москва