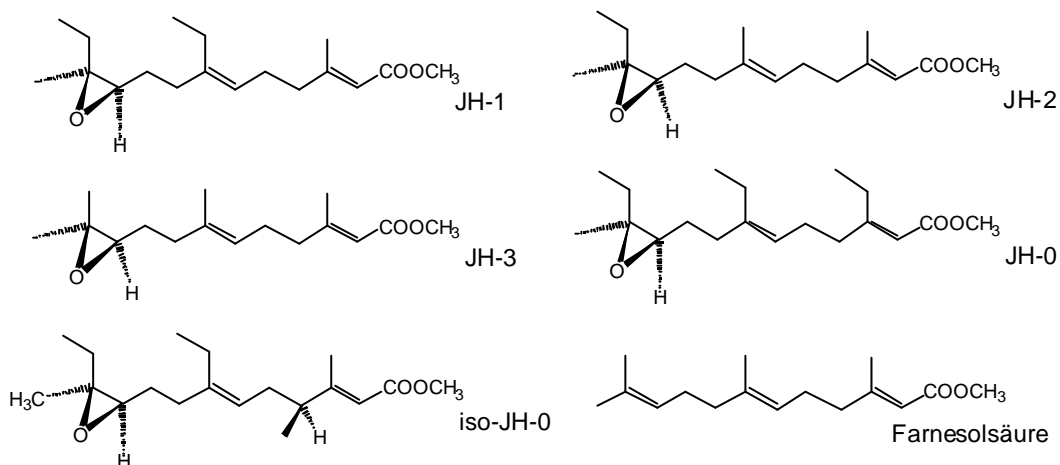


8. Juvenilhormone

8.1 Struktur, Vorkommen und Bedeutung der Juvenilhormone

Die *Juvenilhormone* (Jugendhormone) sind glanduläre Hormone der Insekten, die deren Larvenentwicklung steuern. Sie besitzen eine offenkettige isoprenoide Struktur und gehören als fettlösliche Substanzen eigentlich zu den Lipoiden. Erstmals wurde 1965 in etherischen Extrakten aus den Abdomina des männlichen Riesenseidenspinners *Hyalophora cecropia* [Lepidoptera, Saturniidae], Juvenilhormon-Aktivität gefunden, das aktive Prinzip isoliert und seine Struktur als die von JH-1 (=Juvenilhormon 1) vorgeschlagen [RÖLLER et al.]. Wenig später ist aus dem gleichem Insekt JH-2 isoliert worden, JH-3 wurde 1973 aus einer Organkultur der *Corpora allata* des Tabakswärmers *Manduca sexta* [Lepidoptera, Sphingidae] isoliert. Heute sind insgesamt fünf Strukturen dieser Art (JH-1, JH-2, JH-3, JH-0 und iso-JH-0) aus Insekten bekannt, die sich alle von der Farnesolsäure ableiten.

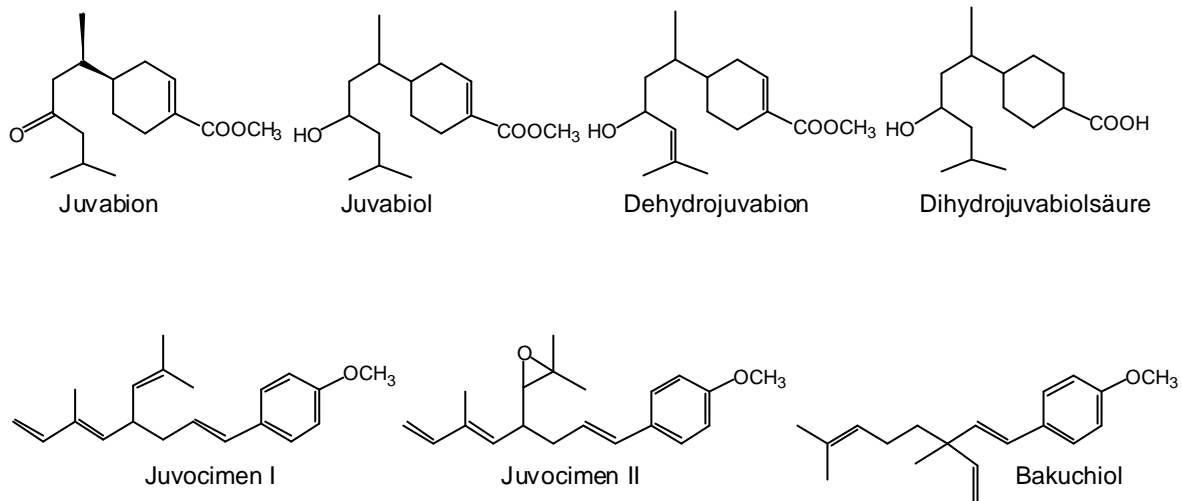


Die Juvenilhormone werden bei den Insekten von den im Kopf befindlichen *Corpora allata* ausgeschüttet. Zum Unterschied zu den eigentlichen Häutungshormonen, die die Entwicklung und Häutung bis zum *Imago* kontrollieren und Steroidstruktur besitzen, fördern die Juvenilhormone nur die *Larvalhäutung* (also Raupe \Rightarrow Raupe), hemmen jedoch die Entwicklung der Imagines. Eine erhöhte Zufuhr in bestimmten Entwicklungsphasen bewirkt Tod oder Sterilität.

Eine in amerikanischem Zeitungspapier und später im Harz der amerikanischen Balsamtanne *Abies balsamea* entdeckte Substanz inhibierte die Metamorphose von *Pyrrhocoris apterus* und wurde als ein Sesquiterpenester, Methyltodomatuat [Juvabion, "paper factor"], identifiziert. Später isolierten tschechische Wissenschaftler ein Dehydrojuvabion, in der Folge wurde aus norwegischen Nadelhölzern Juvabiol und Isojuvabiol mit JH-Aktivität isoliert, japanische Autoren beschrieben die Identifizierung zweier isomerer Säuren vom Dihydrojuvabioltyp. Aus *Ocimum basilicum* wurden die beiden hochaktiven aromatischen Juvenoide, Juvocimen I und Juvocimen II isoliert. Synthetisches Juvocimen II war im biologischen Test ungefähr 3000mal aktiver als natürliches JH-1.

1984 wurde aus Samen von *Psoralea cordifolia* das Bakuchiol isoliert, das gegenüber *Dysdercus koenigii* JH-Aktivität aufwies.

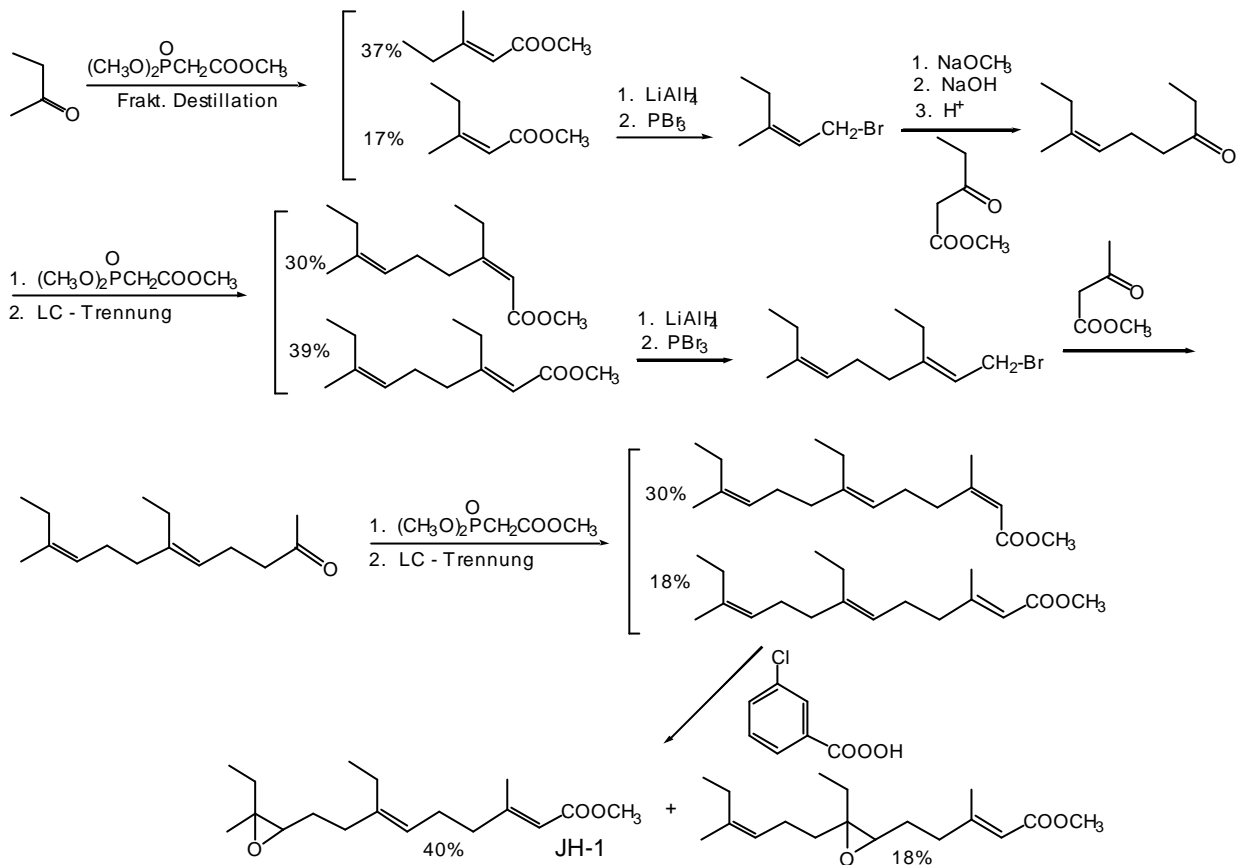
Die biologische Wirkung synthetischer Juvenoide wird zur Zeit intensiv untersucht mit dem Ziel, potente und gleichzeitig für andere Tiere und Mensch wenig toxische Insektizide zu entwickeln.



8.2 Synthese von Juvenilhormonen

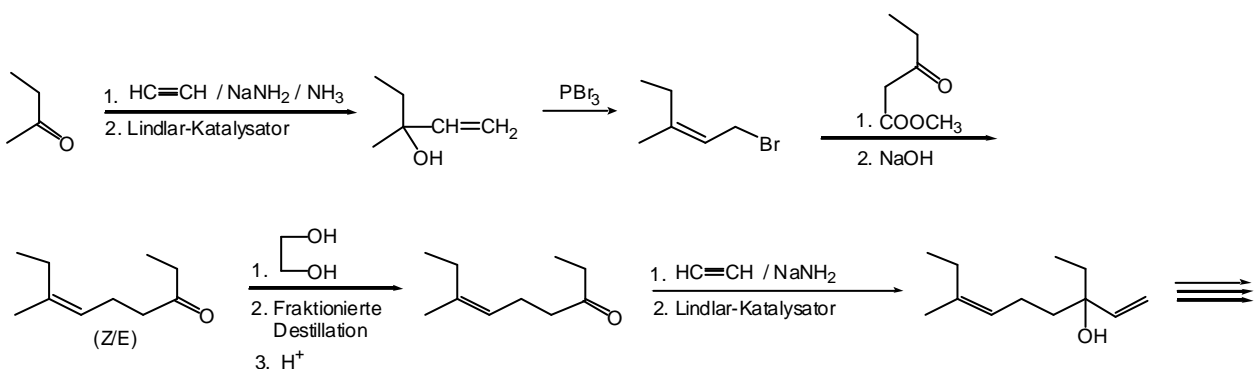
8.2.1 Nicht-stereoselektive Synthesen

Die erste nicht-stereoselektive Synthese, die gleichzeitig den Strukturbeweis darstellte, wurde von DAHM, TROST und RÖLLER (Formel 8-1) beschrieben und beruht auf der konsequenten dreimaligen Anwendung der HORNER-Reaktion (= WADSWORTH-EMMONS-Reaktion) mit jeweils anschließender chromatographischer Trennung der geometrischen Isomeren. Die Synthese ergibt alle der möglichen Stereoisomeren des JH-1, das (2*E*,6*E*,10*Z*)-Isomere war identisch mit natürlichem JH-1.



Formel 8-1. Synthese von JH-1 nach DAHM, TROST und RÖLLER.

Andere nicht-stereoselektive Synthesen bedienen sich der JULIA-Synthese und der WITTIG-Carbonylolefinierung von Phosphoniumyliden zum Aufbau einzelner Doppelbindungen. Die Alkylierung von Acetyliden, partielle Hydrierung und Isomerentrennung mittels Säulenchromatographie und fraktionierter Destillation führen bei der Synthese der Hoffman-LaRoche zu allen Stereoisomeren von (\pm)-JH (Formel 8-2).



Formel 8-2. (\pm)-JH-1 Darstellung nach Hoffman-LaRoche.

Lithium-dimethylcuprat $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ reagiert mit allylischen Acetaten und Allylchloriden unter Verdrängung der Acetoxy- bzw. Chloridgruppe und Allylumlagerung zu (*E*)-trisubstituierten Olefinen. Ausgehend von Farnesolderivaten wurden verschiedene Stereoisomere von (\pm)-JH-1 erhalten.

8.2.2 Stereoselektive Synthesen

Auf die Strukturaufklärung der JHs folgte eine große Zahl von Synthesen, die vor allem die mögliche Anwendung von Juvenilhormonen und Juvenilhormon-Mimiks [*Juvenoide*] als Agrochemikalien und Pflanzenschutzmittel zum Ziel hatten. Es handelte sich hauptsächlich um Methoden zur stereoselektiven Darstellung trisubstituierter Olefine und chiraler Epoxide mit eindeutiger Stereochemie. Die Notwendigkeit stereoselektiver Synthesen wird bei der Bewertung der biologischen Aktivitäten der einzelnen Stereoisomeren von JH-1 ersichtlich. Das natürlich vorkommende (2*E*,6*E*,10*Z*)-JH-1 zeigt die höchste Wirksamkeit bei Injektion in Mehlwurm-Puppen [*Tenebrio molitor*].

Zur stereoselektiven Darstellung des jeweils dreifach-substituierten Olefingerrüsts dienten wie in 8.2.1 wiederum Acetylsynthesen, Alkylierung mit OrganokupferReagenzien, JULIA-Umlagerung, WITTIG-Olefinierung und HORNER-Reaktion. Zusätzlich diente u.a. die Geometrie-Vorgabe der Endprodukte durch cyclische Synthesevorstufen.

8.2.3 Darstellung der Enantiomere n chiraler Juvenilhormone

Die Darstellung chiraler Epoxide und damit auch der Juvenilhormone war für die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes und zur Bewertung der Wirksamkeit der einzelnen Enantiomeren wichtig. 1970 gelang die Isolierung von 1.4 mg JH-1 aus *C. hyalophora* und durch Aufnahme der ORD-Spektren die Drehwertbestimmung für das Naturprodukt. Mittels theoretischer Betrachtungen und anschließender stereoselektiver Synthesen wurde die Konfiguration mit (10*R*,11*S*) vorgeschlagen und 1971 bestätigt. Diese erste Synthese von optisch einheitlichem JH-1 bediente sich der Racemattrennung von α -Chlor- α -methylbuttersäure durch TLC-Trennung ihrer 1-(1-Naphthyl)ethylamide und Umwandlung in die chiralen α -Chlordimethylketale. Folgereaktionen aus dem (*R*)(+)-Ketal und eine weitere chromatographische Trennung einer diastereomeren Zwischenstufe führten zu (10*R*,11*S*)(+)-JH-1, das identisch mit dem Naturprodukt war. Sowohl optisch reiner (*S*)(-)- als auch (*R*)(+)-10,11-Dihydroxyfarnesolsäuremethylester lassen sich durch Metabolismus entsprechender (-)-Epoxyderivate durch die Pilze *Helminthosporium sativum* bzw. *Colletotrichum nicotianae* gewinnen. Beide Ester können durch eine Reihe von Folgereaktionen jeweils in optischen Reinheiten bis zu 90% in die Enantiomeren von JH-3 umgewandelt werden.

8.3 Biologische Wirksamkeit und Verwendung im Pflanzenschutz

Das (+)-Isomere von JH-3 Ethylester wurde bei Seidenspinner-Larven [*Bombyx mori*, Lepidoptera, Bombycidae] getestet und erwies sich etwa 50mal aktiver als das (-)-Isomere, wobei die geringe Wirksamkeit des nicht-natürlichen Isomeren vielleicht auf Verunreinigungen mit dem aktiven Isomeren zurückzuführen ist. Bei Anwendung von synthetischem Juvenilhormon und JH-Mimiks fand man außerdem beim Seidenspinner eine Verlängerung des Larvenlebens und damit einen begleitenden Anstieg der Akkumulation von Seidenprotein. Man züchtet daher heute *B. mori* nicht auf Maulbeerblättern, sondern auf synthetischer Diät unter oraler Applikation von JH-Mimiks, und erhält bei 0.3 µg/Larve dieser Verbindungen 20-30% mehr Seide.

Die insektizide Wirkung vieler Juvenoide wurde vor allem gegen den Reisstengelbohrer *Chilo suppressalis* [Lepidoptera] und den Moskito *Culex pipiens* getestet, wobei sie jedoch meist keine besondere Insektizidwirkung zeigten. So hat z.B. der synthetische Insektenwuchsregulator ZR-515 (Altosid, Zoecon Corp.) einen ID50 auf Larven des Gelbfiebermoskitos *Aedes aegypti* [Diptera] von 0.00014 ppm, während (±)-JH-1 nur 0.15 ppm Wirkung zeigte.