総合論文
水銀トリフラートとオレフィン環化反応
西沢麦夫*
Mercuric Triflate and Olefin Cyclization
MugiO NISHIZAWA*
During a trip to Indonesia, I came across a tropical fruit, duku. By extraction of the fruit skin, a hair
growth active triterpene lansic acid (1) was isolated . In our planned total synthesis of 1 , an effective
olefin cyclization agent was required , and mercuric triflate (2) was bone . Then we carried out
syntheses of a variety of polycyclic terpenoids and investigated the mechanism of biomimetic olefin
cyclization . Upon cyclization of geranylgeranyl acetate , we detected chair/boat/chair cyclization
products along with chair/chair/chair cyclization in 1 : 5 ratio . On the basis of the observation that the
mercuric triflate is stable but still reactive enough in the presence of water, we trapped each cationic
intermediate with water by cyclization in aqueous media. This is the first experimental evidence of the
stepwise mechanism of olefin cyclization that takes place via conformationally flexible cationic interme-diates. In this review we also deal with an approach into the mystery of the steroid biosynthesis , and
a synthetic study toward the taxane skeleton by means of mercuric triflate-induced olefin cyclization .
Key words : Mercuric triflate , Olefin cyclization , Duku , Biomimetic , Boat form ,Stepwise , Taxol ,
Steroid C-ring problem
はじめに
筆者はインドネシア各地を旅行し,ズクという果物に
巡り会った。その果皮の抽出を行い,育毛活性を有する
トリテルペンのランジック酸(1)を単離した。この興味
深い生理活性化合物の全合成を計画して,効率的なオレ
フィン環化反応剤が必要となり,水銀トリフラート(2)
が誕生した1-6)。以来,オレフィン環化反応を機軸とし
て,様々な多環式テルペノイドの合成を行い,一方で,
生合成類似オレフィン環化反応の反応機構の解明と,そ
の制御法の確立に力を注いできた。ゲラニルゲラニルア
セテートの環化反応でチェアー/チェアー/チェアー型環
化と共に,ラノステロール生合成にみられるチェアー/
ボート/チェアーの環化が5:1の比率で拮抗することを
見つけた。また水銀トリフラートが水の存在下にも安定
で,かっ十分な反応性を保持しているという発見に基づ
き,水存在下での環化反応を行って環化反応中間体の各
カチオンを水で捕捉することに成功した。このことはオ
レフィン環化反応が従来なんとなく信じられていた協奏
反応ではなく,フレキシブルなコンホーメーションから
なるカチオン中間体を経由して,段階的に進行すること
を初めて実験的に証明する結果となった。本論文ではこ
れらの一連の研究を概説すると共に,最近のステロイド
生合成の謎に迫る研究や,水銀トリフラートの化学を機
Lansic Acid (1)
2
3
* 徳島文理大学薬学部
* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima
Bunri University
Fig .1
第 57巻第 8号(1999)(41)677

軸としてタキサン骨格を目指した合成研究についてまと
める。
1.　ズクと水銀トリフラート
セコオノセラン型トリテルペンの全合成は前例がない
こともあって,ランジック酸(1)は得難い合成ターゲッ
トであった。1の合成にはオレフィン環化反応が必要と
考えられ,当時Coreyや松本 ・白浜のグループが盛ん
に研究を行っていた水銀トリフルオロ酢酸を試した7,8)。
しかしファルネシルスルホン4の環化反応で収率が
35%を超えることはなかった。よりすぐれた環化反応剤
はないか。当時,TMSトリフラートの化学が名古屋方
面で華々しく展開していた。筆者らは迷わず水銀トリフ
ラートの調製にとりかかった。
黄色酸化水銀と等モルの無水トリフルオロメタンスル
ホン酸をニトロメタン中で10時間以上かけて激しく撹
搾すると,HgOの黄色沈殿が徐々に消失して,水銀トリ
フラート(2)がニトロメタン中の白色懸濁液として生成
した。1の合成を意図して,ニトロメタン中で4との反
応を行ったが,複雑な生成物を生じ環化体はほとんど得
られなかった。Hg (OTf)2のLewis酸性が強すぎると考
えられたため,アミンを加えたところ,懸濁液が淡黄色
の溶液に変化し,水銀トリフラートのアミン錯体3の形
成が示唆された。そして,このジメチルアニリン錯体を
用いて行った4の環化反応では,二環性化合物5の収率
が74%に達した9)。これは当時のオレフィン環化反応の
常識から飛び離れた高収率であった。アミン錯体とした
ことでオレフィンへの配位力を残して,酸性度をコント
ロールし,併せて反応後に発生する超強酸のトリフルオ
ロメタンスルホン酸をアミンが捕捉してくれた結果であ
ると考えられる。食塩との処理で生成する塩化物5は安
定な化合物で,クロマトグラフィーで精製し,ランジッ
ク酸(1)の全合成の鍵中間体として活躍した。水銀化合
物は低分子アルキル水銀が猛毒であるため,慎重であら
ねばならないが,炭素一金属結合としては例外的に安定
であって,取り扱いも全く一般の有機化合物と同等であ
る。しかも,酸素,ハロゲン,水素,セレンなど様々な
4 5
官能基への変換が容易であるたあ,有機合成上の利用価
値は非常に高い。筆者の研究室ではズクの成分の合成に
続いて,様々な多環式テルペノイドや超甘味配糖体の全
合成を行ったが,それらの研究は総説と論文の紹介に留
あ)る10-26)。
2.　イソアプリシンー20の全合成による構造の訂
正(初めてのボート型オレフィシ環化反応)
さて,ファルネシルアセテート(6)の水銀トリフラー
ト ・アミン錯体(3)による環化反応を行ったところ,C-8
位に立体選択的に水酸基が導入され8が生成することが
わかった9)。生成物の立体化学は煙草の葉に含まれるセ
スキテルペンのドリマンジオール(9)に導いて決定した。
この結果は7のようなアセチル基のカルボカチオンへの
隣接基関与の結果である。ジテルペンのゲラニルゲラニ
ルアセテート(10)で同じ効果が働けば,磯の動物アメフ
ラシの成分として1977年に単離された,三環性の含臭
素ジテルペンのイソアプリシンー20(11)が極めて容易に
合成できることになる。しかしながら,環化成績体を臭
素化して得られた主生成物11は報告されている構造を
正しく有しているにもかかわらず,天然物に一致しな
かった。そして,偶然を期待して副生成物を臭素化し,
かろうじて単離した微量の生成物13が天然物に一致す
ることを見いだした。構造が不明のままに全合成に成功
した珍しい例であるが,この生成物は容易に結晶化した
ため直ちにX線解析を行い,これがボート型のB環を
有していることを明らかにすることができた。この環化
反応の今ひとっの副生成物は14で,11,13,14の生成比
は10:1:1であった。14はやはりボート型に閉環して
生じた二環性カチオンがフリップした後に,C環を形成
した化合物であり,従ってB環形成時のチェアー対ボー
トの比は5:1ということになる。ともかくこれはオレ
フィン環化反応においてボート型化合物を明確に単離し
た初めての例であった27,28)。ところが1996年にCorey
はC-7位にsp2炭素を導入した基質15の環化反応がB
環ボートで進行するという鮮やかな反応を示して,これ
が最初のボート型でのオレフィン環化反応であると報告
した29)。筆者らの例を引用していただけなかったので,
別刷りと共にお手紙を差し上げたところ,『Gomenna-sai』というローマ字のコメントをいただき,大変光栄に
存じている。
以上,ゲラニルゲラニルアセテート(10)の非酵素的環
化反応は5:1の比で,チェアー/チェアー環化と,チェ
アー/ボート環化が拮抗することが明らかになった。B
Fig .2 環の形成に関してだけを見れば,多くの植物の持っ環化
678 (42) 有機合成化学協会誌

6 7 8 9
10 11 12
Isoaplysin-20 (13) 14
15 16
酵素は前者のチェアー/チェアー環化だけを選択的に行
い,動物や酵母が行うスクアレン環化反応の酵素は後者
のチェアー/ボート型環化反応だけを選択的に実行する
わけで,動物と植物の種の問題にまで想像が膨らんで興
味がっきない30)。
3.　オレフィン環化反応は段階的に進行する(初め
ての実験的証明)
初期の研究において,今ひとっの重要な発見は水銀ト
リフラート ・アミン錯体(3)が水の存在下に安定で,な
おかっ十分な反応性を保持しているという事実であっ
た。そして,水存在下にニトロメタン中でゲラニルゲラ
ニルアセテート(10)の環化反応を行ったところ,α およ
び βの一環性三級アルコール17および18,二環性三級
アルコール19および20,そして三環性の α体の三級ア
ルコール21が生成した。これらの生成物の構造は先述
のアメフラシの成分として11と共に単離されたアプリ
シンー20(12)をはじあとする天然物に導く等の方法で慎
重に決定した。この実験事実は環化反応の中間体カチオ
ンを水で捕捉したことを示しており,翻ってオレフィン
環化反応が従来何となく信じられてきた協奏反応ではな
く,カチオン中間体22,23,24を経由して段階的に進行
するのだということを,はからずも初めて実験的に証明
する結果となった28,31)。証明はなかったが,van
Tamelen32)やDewar33)も段階的反応説を唱えており,
彼らはオレフィンとカルベニウムイオンの配位に基づい
て,各中間体カチオンは固定されたコンホーメーション
(例えば27)をとると提唱していた。筆者らは一環性およ
び二環性の三級アルコールを単離したが,いずれも α-アルコール17と19がメジャーとなっている。もし,
vanTamelenらが提唱する27のような中間体であれ
ば,α 側は大きく遮蔽されているので,β-アルコール18
と20がメジャーとなってしかるべきである。これらの
事実から,筆者らは生合成類似オレフィン環化反応は,
従来何となく信じられてきた協奏反応ではなく,フレキ
シブルなコンホーメーションからなるカチオン中間体を
経由して段階的に進行するのだと結論した3')。しかも,
25のようなチェアー/ボートでの閉環と共に,ボート型
Fig .3
第 57巻第 8号(1999) (43) 679

17 18
19 20 21
22 23
24
25 26
27
Biomimetic olefin cyclization takes place by a stepwise mechanism via conformationally flexible
cationic intermediates .
28 29 30
25からフリップした26を経る閉環体も確認され,側鎖
のみならずカチオンを含む6員環においてさえもコン
ホーメーションを反転させるに足りるだけの時間的余裕
と,フレキシビリティーを保っているわけである29)。こ
の発見はオレフィン環化反応に関する従来の認識を一変
させるものであった。以後,オレフィン環化反応は段階
的反応であるという認識の下に,様々な研究が行われ多
くの興味深い事実が次々と明らかになってきた34,35)。例
えば,オレフィン環化反応の大御所Johnsonは従来こ
ちこちの協奏反応を唱えていたが36),筆者の論文の発表
の2年後に,筆者らの論文を引用せずに,突如段階的反
応説に転じ,中間体カチオンを安定させる官能基を導入
すると,環化反応の効率が飛躍的に向上するという論文
を発表している37)。
ところで,先の水存在下での書0の反応において,単な
るオキシマーキュレーション成績体28の生成は確認さ
れなかった。このことはカチオン29が生じることなく,
マーキュロニウムイオン30が分子内SN2反応を起こし
たのではないかということを想像させ,Bartlett38)や
Corey39)がいうところのA環形成は協奏反応であると
いう主張に符合する。ただ筆者は協奏反応という表現は
誤解を生みやすく,いずれにせよ酵素あるいは酸によっ
て活性化された中間体エポキシドが存在し,その開裂と
同時に裏側からオレフィンの π電子が攻撃するのだか
ら,分子内SN2反応とよぶのが妥当であろうとこだわっ
ている。
4.　ステロイド生合成の謎に迫る
スデロイドはオキシドスクワレン(31)の環化反応に
よって,華麗に生合成されることは良く知られている。
主として動物細胞においてはボート型B環形成を経て
ラノステロールを母体とするステロイド類が作られ,植
物体ではB環チェアー型で環化して,ホパン系やオレア
ナン系のトリテルペンが生合成されることを先に述べ
た29,30)。31から生じたチェアー/チェアー型二環性カチ
オン32の環化でC環を形成するにあたり,まず6/6/5
の三環性カチオン33が生じるとされているが39),この
6/5トランスの選択的閉環は酵素パワーによるものかど
うかに大いに興味がある。ごくおおざっぱな議論におい
ては,核間メチルを有する6/5縮環系ではシス体がトラ
ンス体より安定であるとされている。従って,植物体が
100%の選択性で6/5トランス閉環を起こすことに酵素
Fig. 4
680 (44) 有機合成化学協会誌

Oxidosqualene (31)
32 33
34 35
36 37 38
39 40 41
42 43 44
45
独自の秘密があるのか,あるいはただの化学的真理にす
ぎないのかという問題に引っかかったのである。今ひと
っのより大きな関心はステロイドのC環形成にまっわ
る謎である。6員環のC環を形成するためには,いずれ
にせよ一旦 αnti- Markovnikovカチオン34を通らねば
ならず,エネルギー的に不利なこの段階を,生合成系は
いかにして克服しているのかという疑問である。酵素パ
ワーなのか,あるいは化学的にフォローできる反応なの
か,段階的な反応であることを大前提として,こういっ
たステロイド生合成にまっわる疑問に立ち向かうたあ
に,二環性あるいは三環性の中間体カチオンを合成し
て,それらの命運を探るという研究手法が考えられた。
さて,水銀トリフラートによる環化反応をホモファル
ネシル酸-t-ブチル(36)に適用したところ,2種類のラク
トン37と38が5:1の比で生成した。X線解析により
両者の立体化学を決定したが,メジャー体37はチェ
ァー/チェアー環化体であり,マイナー体38はB環ボー
ト型で環化して40を生じ,フリップして41となった後
にラクトン化したことが容易に想像できる。またしても
5:1であることは注目に値する。メジャー体37からは,
ヘミアセタール44を経由して,二環性三級アルコール
45を容易に合成することができた。この化合物は先のト
リテルペン生合成中間体32のモデルと見なしうる構造
をしている。そして45から発生したカチオンの命運を探
ることによって,第一の疑問を調べることができると考
えられた。非酵素的には5/6シスで閉環するのか,それ
とも酵素同様に5/6トランスが優先するかの問題である。
三級アルコール45をCH2Cl2中でBF3・oEt2と0 ℃
で15分反応させたところ,45は消失し,3種の三環性オ
レフィン生成物が得られた。主生成物46はCoreyがエ
ポキシド49をイーストのスクワレンラノステロール環
化酵素と反応させて単離している化合物52とほぼ一致
するNMRを示し40),メチル基が α側から転位した同一
の化合物であると考えられた。Coreyの52はB環ボー
トの中間体53を経て水素とメチル基の転位が起こった
化合物であり,筆者らの化合物はチェアー/チェアーカ
Fig .5
第 57巻第 8号(1999) (45) 681

45 46 47 48
49 50 51 52
53 54 55
チオンの6/5シス閉環体カチオン54を経由する反応で
あると理解された。表1は化合物46の ρ-プロモベンゾ
ェート46bと,Coreyが報告した52の ρ-プロモベンゾ
エート52bの13C NMRの化学シフト値であるが,ゴ
シック表示した3つの炭素の値の何とも微妙な食い違い
が気になり,46bのX線解析を行った。その結果46は
Coreyの生成物52の異性体で,メチル基が β側から転
位した化合物であることが明らかになった。47および
48も同じ系統の立体化学を有しており,結局45から発
生した二環性カチオンはほぼ100%の選択性で,6/5ト
ランスの閉環を起こし,55を経由して転位生成物46-
48を生成した訳である。従ってステロールの生合成にお
ける,32から33への6/5トランス閉環も,特別な酵素
パワーによる選択性ではなく,非酵素的にも起こり得る
化学的真理であることが分かった。シス体カチオン54
を生じようとするときの,核間メチル基と12位および
13位の2っのメチレン基との立体反発が,トランス選択
性を発現する原因と見て間違いないと考えている41,42)｡
6/5トランスに閉環したC環前駆体カチオン33がか
くて選択的に生じることが分かると,次はMarkovn-ikovの壁が立ちふさがる。33のカチオン中心に次のオ
レフィンが直接攻撃すると,4員環の形成となり,エネ
ルギー的に不利である。そこでanyi- Markovnikovカ
チオン34への転位が起こり,これが環化してC/D環が
完成したと考えられている。これが酵素パワー独特の手
品であるのか,はたまたただの化学的真理なのかをいか
にして確かめるか。そこでまず,簡単なモデル化合物で
あるジオール56の合成を行った。ルイス酸との反応で
発生するカチオン57の命運には次の3通りのコースが
考えられる。1)直接の環化による4員環エーテル58の
形成,2)水素の移動によるカチオン59を経てのスピロ
環60の形成,および3)環拡大によるanti- Markovn-ikovカチオン61を経由する62あるいは63の生成であ
る。現在ごく予備的な実験を行っただけであるが,塩化
58
56 57
59 60
64 65
61 62 63
Table 1 Chemical shifts of 13C NMR .
Fig .6
682 (46) 有機合成化学協会誌

メチレン中でBF3・OEt2, cF3so3HあるいはAlc13との
反応では,水素移動のルートであるカチオン59経由の
スピロ環60だけを高選択的に生成した。ところが,
TiCl4との反応では一級アルコール部分は変化せずに,
環拡大ハロゲン化した生成物64と65を生じることがわ
かった。意外な結果にとまどいあたふたしているのだ
が,ともかく,三級カチオンからanti- Markovnikovカ
チオンへの転位が酵素パワー独特の反応ではなく,非酵
素的にも起こりうることが明らかになった。一級アル
コールがTiC14に強く配位して求核性を失ったたあに,
環化が起こらなかったのだろうか。プロトン移動か,環
拡大かを決定する因子はいったい何だ。真のメカニズム
は全く異なるのかもしれない。興味深い問題はすべて今
後の課題である43)。
5. 水銀トリフラートの簡便な調製(水銀トリフ
ラートの化学,第二世代)
水銀トリフラートを初めて作成したとき,当然のこと
ながらほとんどの溶媒を試して,ニトロメタンが少し時
間はかかるが最善の溶媒であるとの結論に達していた。
固体の黄色酸化水銀に無水トリフラートを加えて10時
間以上激しく撹搾して,乳白色の懸濁液として得られる
水銀トリフラートをそのまま使用してきた訳である9)。
しかし,ベストではなかった。1994年当時,学部4年生
だった森国英子くんが 『いい物をお目にかけます 』と筆者
を実験台に連れていき,反応が一瞬で終了する様子を見
せてくれた。まさに滴定反応であってHgOの黄色沈殿
が無水トリフラートの滴下に合わせて消失し,無色透明
溶液の水銀トリフラート2'が生成した。15年前,試した
溶媒のリスト中にアセトニトリルが入っていなかったの
である。かくて一瞬で,定量的に生成する水銀トリフ
ラートは溶媒を減圧で留去すると,吸湿性のパウダーと
なり,乾燥条件下には長時間安定であった。重アセトニ
トリル中で調製した水銀トリフラートの,各種のNMR
を測定して,その純度は100%であることを確かめた44)。
Hg (OSO2CF3)2はCH3CN, CH3COCH3, CH30H,及びH20に可溶
CH3NO2, C2H5NO2,及びCH3COOC2H5に難溶
CH2C12, CHCI3, C6H6, C2H50C2H5, C6H14,及びC5H5Nに不溶
かくて,簡便に調製した水銀トリフラートを用いて,
今度はアミン錯体ではなく水銀トリフラート(2')自身の
反応性を再検討した。表2はホモゲラニルアセテート
(66)の環化反応を検討した結果である。アセトニ拳リル
中-20℃ で18分反応させると67から70の4種類の
環状化合物が生じたが,合計収率は定量的であった。反
応時間を長くすると69と70は消失し,72時間後には
67と68が90:10となって以後変化しなかった(表2,
entries1, 2)。反応に伴って発生する超強酸CF3SO3H
の触媒作用による異性化と考えられる。ニトロメタン中
ではその超強酸の働きが激烈となるたあか,短時間でも
収率が悪く,12時間おくと何もなくなった(entries 3-
5)。消滅して何が起こったのか興味を持っているが,ま
だ追求する機会を逸している。ともかくこの結果は第1
章で述べたファルネシルスルホン(4)の環化反応が,ア
ミン錯体3でないとうまくいかなかったという結果と符
合する。ここではアミンの代わりによりマイルドなテト
ラメチルウレア(以下TMU)を酸捕捉剤に加えてみた
が,動力学的生成物である67から70が見事に保存され
66 67 68
69 70
71
Fig .7
Table 2 Cyclization of homogeranyl acetate 66.
Fig .8
第 57巻第 8号(1999) (47) 683

72 73 74 75 76
77 78 79 67
て,反応時間を長くしても変化しなかった(entries6,
7)。
ところで,ここに高収率高選択的に生じた四置換オレ
フィン体67は,よく見るとタキソール(71)のA環に相
当する構造を有していることが分かる45)。
6. 水銀トリフラートを活用するタキソールの合
成研究
タキソール(71)の抗腫瘍性および合成研究に関して,
非常に多くが語られており総説もすでに多数発表されて
いるので,タキソールに関する前置きはすべて省略す
る46,47)。ともあれ,Holtonが先陣を切り48),Nicolaou49),
Danishefsky50), Wender51),向山52),桑島ら53)の6っの
グループがすでに全合成を達成している。にもかかわら
ず,筆者が未だにタキソールに関わっている理由は,タ
キソールの生合成型の渡環反応を,化学で実現できるか
どうかに関する興味ただ一点にある。タキサン骨格76
は図9のようにゲラニルゲラニルピロフォスフェート
(72)がビシクロ[9.3.1]ペンタデカトリエン骨格74に閉
環し,3および8の位置での渡環反応によって生成する
という生合成仮説が今日受け入れられている54,55)。従っ
て筆者らの当面の合成目標は逆合成ルート(図10)のビ
シクロ[9.3.1]ペンタデカトリエン骨格78ということに
なる。これが水銀トリフラートで環化できて77になれ
ば申し分ない。78は67から導きうる79の分子内ピナ
コール反応で作れると考えた。
先述したように,ホモゲラニルアセテート(66)の環化
反応生成物は,67および68の90:10の混合物である。
この両者の分離はHPLCにより行いそれぞれの構造を
確認したが,合成スケールで分離精製することは困難で
あった。そこで,混合物のままで合成を進めた。White-sideの方法で水酸化して80,ケトン81への酸化,アセ
チル基の加水分解とケタール化で82に高収率に変換し
た。この段階でNMRを詳しく検討したが,68に由来す
る5.6ppm付近のオレフィン水素が全く観察できな
かった。80および81の粗生成物のNMRを見直すと,
オレフィン水素が徐々に減少したことが分かり,68由来
の異性体を分離除去したのではなく,目的の四置換オレ
フィンに異性化した結果であることが明らかとなった。
すなわち,困難な67と68の分離が不必要であることが
分かった。このことにより,本法は非常に優れたタキ
ソールのA環構築法となった45)。82をSwern酸化して
導いたアルデヒド83を,Schwartzのヒドロジルコン
化56)により合成したビニルヨード化物84から発生させ
たアニオンと縮合させてアルコール85とし,アセチル
化の後,シリル基とケタール基を同時に酢酸で加水分解
除去して86,さらにSwern酸化してケトアルデヒド79
を効率よく導くことに成功した。ピナコール型の中員環
形成反応は低原子価チタンを用いるMcMurry反応が
有名である57)。実際の反応条件は加藤らの報告58)を参考
にピリジン存在下に,四塩化チタンを亜鉛で還元して調
製した試薬を用いて,高度希釈の条件下に行い,2種類
のシスジオールが2.2:1の比で,合計64%の収率で得
られた。両者をHPLCで分離し,X線解析によってメ
ジャー体が2β, 9α の87,マイナー体が2β, 9β の88で
あることを決定した。タキソールの1位と2位はトラン
ス配置なので,いずれ2位の反転が必要であるが,渡環
反応前駆体のビシクロ[9.3.1]ペンタデカトリエン骨格
の87,88が相当スムーズに,効率よく合成できた訳であ
る59,60)。
87と88が得られたので,水銀トリフラートによる渡
環反応の実現に向けて準備を始めた。タキソールのB/C
トランスの環システムを生合成型の渡環反応で創りあげ
るには,前駆体のコンホーメションが重要である。19位
Fig .9
Fig .10
684 (48) 有機合成化学協会誌

80 81 82 83
84
85 86
87 88 8960
のメチル基と20位のメチル基が90aのようにアップ
アップ(以下UU)のコンホーメションを取ってくれなく
てはどうにもならない。しかしグルグル回転する12員
環のコンホーメションの予測は,直感の届かない世界
で,分子力場計算の腕の見せ所ということになる。筆者
は後藤,大澤らが開発した空間配座探索プログラム
CONFLEXによる分子力場計算を実行することにした。
すべての可能性をただひたすら計算するモンテカルロ法
と違って,CONFLEXでは単結合回りの結合回転に
よって発生する配座異性体のうち,観測可能であって意
味のある構造を要領よくしかも徹底的に捜し出すため,
計算時間が大幅に短縮される61)。まずは90の2位と9
位の立体化学と保護基を様々に想定して計算し,どのよ
うな場合にUUがメージャーコンホマーになるか探る
ことにした。計算結果の一部が表3である。87がMc-Murry反応のメジャージオール体で,ごく僅かにUU
が存在するらしい。87の保護基を取り替えた多数の分子
を計算しても,UUが大きな割合を占ある分子は見っか
らない。87の2位の立体化学を反転させた87'ではUU
がやや増加しているが不十分である。マイナージオール
88はその12%だけがUUで存在し,誘導体も希望が持
てない。ところが,マイナージオール88の2位を反転さ
せたエピマー88'はその98%以上をUUが占めており,
誘導体もほとんどがUUしか取らないことが分かった。
例えば,2α-ベンゾイルー9β-アセチルの誘導体92は,そ
の99%以上がUUで,結ぶべき3位と8位の空間距離
は3.84オングストロームと悪くなさそうに思われた。
化合物92ならばマイナージオール88を光延反転62)さ
せた化合物そのものであり,現実性は高いと考えられ
90 91
90a
91a
87 88
879 881
92
Fig .11
Fig .12
Table 3 Conformation analysis of bicyclo [9 .3 . 1] -
pentadecatriene .
Fig .13
第 57巻第 8号(1999) (49) 685

88 93 94
95 96 97 98
99 100 101 102
103 103a
た。そこで,Martinらの条件63)で88の反転を試み,
59%の収率で ρ一ニトロベンゾエート93を導いた。そし
て,アセトニトリル中で酸捕捉剤TMUの1.2当量存在
下に,水銀トリフラートとの反応を行った。22%の収率
で得られた主生成物のNMRは,一見して ρ-ニトロベ
ンゾイル基が欠落した,渡環反応生成物である可能性が
示唆された。本合成研究の各中間体の構造決定は本質的
にNMRでは困難で,筆者らはポイントは必ずX線で
押さえることにしている。ここも,苦心して結晶化させ,
直ちに測定したX線解析が示した構造94は,一瞬目を
疑うものであった。A環上のジェミナルのジメチル基が
なんと環の外に飛び出してしまっているではないか。と
んでもない転位反応と渡環反応が起こってしまったの
だ。気を取り直して考えたメカニズムが図14である。ま
ず水銀トリフラートがオレフィンではなくベンゾイル基
にルイス酸として配位し,脱離反応により共役ジエン95
を生じたと考えられる。この化合物は実際に出来やす
く,その後たびたび遭遇することになる。ともかくヒド
ロキシル基が抜けると安定なジエニルカチオン96が生
じ,Wagner- Meerwein型転位反応が連続して,ジメチ
ル基が環外に飛び出しカチオン98が発生する。これが
水酸化されて中間体アルコール99が生成し,この99の
ジエン部に水銀トリフラートが攻め込み,目的と逆向き
の5員環形成の渡環反応を引き起こし,生じたカチオン
が水酸基で捕捉されて100を与える。100のエキソメチ
レンが今一度,分子内水銀環化反応を起こして101,ヒ
ドリド移動で102,最後に炭素一水銀結合が開裂して94
が生成したとすると,ともかく説明が可能である59)。大
変珍しいカチオンの転位反応で,Chemistry & Industry
誌のハイライト欄にも取り上げられたが,いっの日かこ
の骨格を有する生理活性天然物が発見されることを期待
して,渡環作戦の方針を変更することにした。
CONFLEX計算によれば12員環カチオン103は,そ
の99.8%以上がUUコンホマー103aで存在し,3 -8位
の空間距離は3.1オングストロームである。目下,カチ
オン103の前駆体の合成に全力を傾けている。
Fig. 14
686 (50) 有機合成化学協会誌

おわりに
犬も歩けば棒に当たるの思いで海のかなたに何かを求
め,インドネシアのジャングルに出かけて以来,20年近
くをささやかなセレンディピティーを頼りに細々と研究
を進めてきた。たまたまのランジック酸,たまたまの水
銀トリフラート,たまたまのB環ボートの環化反応と段
階反応説,そしてタキソールのA環であった。本研究は
大阪市立大学理学部林雄二教授の研究室でスタートを
切った。林教授の当時のご支援に感謝するとともに,水
銀トリフラートを初めて調製した西出久哉博士(現石原
産業),ボート型環化を見つけ段階的反応説を立証した
竹中秀之博士(現塩野義製薬)の初期の功績に敬意を表し
たい。また長年にわたり多くのプロジェクトで苦楽を共
にした山田英俊博士(現関西学院大学理学部)に厚く感謝
する。現在のスタッフである杉原多公通助教授,今川洋
助手,高尾裕子助手に厚くお礼申し上げる。タキソール
のプロジェクトに携わった丹羽昌史修士,森国英子修
士,麻生康輔修士,兵藤郁美修士,竹治美穂修士などを
始めとする,多くの若い共同研究者達の化学への献身に
心より感謝して結びとする。
(平成 11年 3月 4日受理)
文献
1)　西沢麦夫,化学,39, 751 (1984)
2)　西沢麦夫,有合化,44, 160 (1986)
3) M. Nishizawa, "Studies in Natural Products Che-mistry", Vol.1, Part A, ed. by A. Rahman,
Elsevier Science Publishers B . V . , Amsterdam,
Netherland. 1988, p.655
4) M. Nishizawa, H. Nishide, Y. Hayashi, S.
Kosela, Tetrahedron Lett. , 23 , 1349 (1982)
5) M. Nishizawa, H. Nishide, S. Kosela, Y. Ha-yashi, J. Org. Chem. , 48, 4462 (1983)
6)　宮本積,浜中信行,寺島宏,西沢麦夫,大野博之,
現代医療,21, 1625 (1989)
7) E.J. Corey, M.A. Tius, J. Das, J. Am. Chem.
Soc. , 102, 1742 (1980)
8) C. Sato, H. Ikeda, H. Shirahama, T. Matsu-moto, Tetrahedron Lett. , 23, 2099 (1982)
9) M. Nishizawa, H. Takenaka, H. Nishide, Y.
Hayashi, Tetrahedron Lett. , 24 , 2581 (1983)
10) M. Nishizawa, H. Nishide, Y. Hayashi, Tetra-hedron Lett. , 25, 5071 (1984)
11) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, Tet-rahedron Lett. , 25, 437 (1984)
12) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi,
Chem. Lett. , 1983, 1459
13) M. Nishizawa, H. Yamada, Y. Hayashi, Tetra-hedron Lett. , 27, 187 (1986)
14) M. Nishizawa, H. Yamada, Y. Hayashi, Tetra-hedron Lett. , 27, 3255 (1986)
15) M. Nishizawa, H. Yamada, Y. Hayashi, J.
Org. Chem. , 52, 4878 (1987)
16) H. Yamada, M. Nishizawa, Tetrahedron Lett. ,
28, 4315 (1987)
17) H. Yamada, M. Nishizawa, Tetrahedron, 48,
3021 (1992)
18) M. Nishizawa, H. Nishide, Y. Hayashi, J.
Chem. Soc. , Chem. Commun. , 1984 ,467
19) M. Nishizawa, H. Takao, N. Kanoh, K. Asoh,
S. Hatakeyama, H. Yamada, Tetrahedron
Lett. , 35, 5693 (1994)
20)　西沢麦夫,山田英俊,化学増刊,114, 151 (1988)
21)　西沢麦夫,山田英俊,ファルマシァ,27, 217
(1991)-
22)　西沢麦夫,山田英俊,現代化学,1993, 60
23)　西沢麦夫,山田英俊,ファルマシア,29, 138
(1993)
24) M. Nishizawa, H. Yamada, J. Indian Inst.
Sci., 74, 169 (1994)
25) M. Nishizawa, H. Yamada, Synlett, 1995, 785
26) M. Nishizawa, H. Yamada, Saponins Used in
Food and Agriculture, Ed. Waller and Yama-zaki, Plenum Press, New York, pp.25-36
(1996)
27) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, J.
Am. Chem. Soc., 106, 4290 (1984)
28) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, J.
Org. Chem., 51 , 806 (1986)
29) E.J. Corey, H.B. Wood, Jr. J. Am. Chem.
Soc., 118, 11982 (1996)
30) I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, Chem.
Rev., 93, 2189 (1993)
31) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, J.
Am. Chem. Soc., 107, 522 (1985)
32) E.E. van Tamelen, J. Am. Chem. Soc., 104,
6480 (1982)
33) M.J.S. Dewar, C.H. Reynolds, J. Am. Chem.
Soc., 106, 1744 (1984)
34) D.S. Dodd, A.C. Oehlschlager, J. Org.
Chem., 57, 2794 (1992)
35) Y.F. Zheng, A.C. Oehlschlager, N.H. Georg-gopapadakou, P.G. Hartman, P.P. Scheliga,
J. Am. Chem. Soc., 117, 670 (1995)
36) W.S. Johnson, Bioorg. Chem., 5, 51 (1976);
idem, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 15, 9
(1976)
37) W.S. Johnson, S.J. Telfer, S. Cheng, U. Sch-ubert, J. Am. Chem. Soc., 109, 2517 (1987)
38) P . A . Bartlett, "Asymmetric Synthesis", ed . by
J. M. Morrison, Academic Press, Inc., New
第 57巻第 8号(1999)(51)687

York, 1984, Vol.3, p.341
39) E.J. Corey, H. Cheng, C.H.H. Baker, S.P. Matsuda, D. Li, X. Song, J. Am. Chem. Soc. , 119, 1277 (1997)
40) E.J. Corey, H. Cheng, Tetrahedron Lett. , 37, 2709 (1996)
41) M. Nishizawa, H. Takao, Y. Iwamoto, H. Yamada, H. Imagawa, Synlett, 1998, 76
42) M. Nishizawa, H. Takao, Y. Iwamoto, H. Yamada, Synlett, 1998, 79
43) M. Nishizawa, Y. Iwamoto, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, unpublished results.
44) M. Nishizawa, E. Morikuni, K. Asoh, Y. Kan, K. Uenoyama, H. Imagawa, Synlett, 1995, 169
45) M. Nishizawa, E. Morikuni, M. Takeji, K. Asoh, I. Hyodo, H. Imagawa, H. Yamada, Synlett, 1996, 927
46) 牧敬文,酒 向孫市,有 合化,51, 298 (1993)
47) K.C.Nicolaou , W.M.Dai , R.K.Guy , Angew. Chem . , Int. Ed. Engl., 33, 15 (1994)
48) R . A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza , F. Liang , R . J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo , C.C.Smith , S. Kim, H. Nadizadeh ,
Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang , K. K. Murthi , L . N. Gentile, J . H. Liu,
J. Am. Chem. Soc. , 116, 1599 (1994)
49) K. C. Nicolaou , Z. Yang, J . J. Liu, H. Ueno , P. G. Nantermet , R. K. Guy, C. F. Claiborne,
J. Renaud, E . A. Couladouros , K. Paulvan-
nan , E.J.Sorensen , Nature, 367, 630 (1994)
50) J . J. Masters, J . T. Link, L . B. Snyder, W . B. Young, S.J. Danishefsky, Angew. Chem., Int.
Ed. Engl., 34, 1723 (1995)
51) PA.Wender , N.F.Badham , S.P.Conway , P. E. Floreancig , T. E. Glass, J . B. Houze , N.
E. Krauss, D. Lee, D . G. Marquess, P. L. Mc-

Grane , W. Meng, M. G. Natchus , A. J. Shuker, J.C. Sutton, R . E. Taylor, J. Am. Chem. Soc. , 119, 2757 (1997)
52) I. Shiina , H. Iwadare , H. Sakoh , M. Hase-gawa, Y. Tani, T. Mukaiyama , Chem. Lett., 1988, 1
53) K. Morihara , R. Hara , S. Kawahara , T. Nishi-mori , N. Nakamura, H. Kusama , I. Kuwa-jima, J. Am. Chem. Soc. , 120, 12980 (1998)
54) J . H. Harrison, R . M. Scrowston , B. Lythgoe , J. Chem. Soc. , Chem. Commun . , 1966, 1933
55) A. E. Koepp , M. Hezari , J. Zaj icek , B. S. Vogel, R . E. LaFever, N. G. Lewis, R. Croteau
J. Biol. Chem . , 270, 8686 (1995)
56) D. W. Hart, T . F. Blackburn, J. Schwartz, J. Am. Chem. Soc. , 97, 679 (1975)
57) J . E. McMurry, , J . G. Rico, Tetrahedron Lett., 30, 1169 (1989)
58) N. Kato, H. Kataoka , S. Ohbuchi , S. Tana-ka, H. Takeshita, J. Chem. Soc. , Chem. Commun, . 1988, 354
59) M. Nishizawa , H. Imagawa , I. Hyodo , M. Takej i , E. Morikuni , K. Asoh , H. Yamada, Tetrahedron Lett., 39, 389 (1998)
60) ビシクロ[9.3.1]骨 格を持つ天然物バーチシロール (89)が,ス ギ科植物Sciadopitys verticillataか ら
単離 され,以 後この骨格からなる天然物はバーチ
シラ ン骨格 という一般名で整理されている。B. Karlsson, A-M. Pilotti, A-C. Soderho1m, T. Norin, S. Sundin, M. Sumimoto, Tetrahedron,
34, 2349 (1978)
61) H. Goto, E. Osawa, J. Chem. Soc. , Perkin
Trans II, 1993, 187
62) O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1
63) S.F. Martin, J.A. Dodge, Tetrahedron Lett. ,
32, 3017 (1991)

688 (52) 有機合成化学協会誌