総合論文

有機セレンをメディエーターとする α , β -エポキシカルボニル化合物の β -ヒドロキシカルボニル化合物(アルドール類)への官能基選択的還元と天然物合成への応用

鈴木 敏夫*・宮下 正昭**

Chemoselective Reduction of α,β -Epoxy Carbonyl Compounds to β -Hydroxy Carbonyl Compounds (Aldols and Their Analogues) by Organoseleniums and Its Application to Natural Product Synthesis

Toshio SUZUKI*, and Masaaki MIYASHITA**

Novel methods for the reduction of α,β -epoxy ketones, α,β -epoxy esters (glycidic esters), and their congeners to β -hydroxy carbonyl compounds (aldols) by the use of organoselenium reagents are described. The reagents, a sodium phenylseleno(triethyl)borate complex $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ easily prepared by reduction of $(\text{PhSe})_2$ with NaBH_4 in EtOH and benzeneselenol (PhSeH) generated in situ from the borate complex by addition of acetic acid, have been demonstrated to serve as excellent reducing agents for these transformations. The organoselenium-mediated reduction of α,β -epoxy carbonyl compounds regiospecifically occurs at the α -carbon to produce a wide variety of cyclic (intramolecular) aldols as well as acyclic (intermolecular) ones in excellent yields. Quantitative mechanistic studies have revealed that the organoselenium-mediated reduction proceeds via an α -substitution process in contrast to the common electron transfer reducing agents.

Application of the methods to natural product synthesis such as santanolides (dehydroisoerivanin, isoerivanin, ludovicin C, and 1α , 3α -dihydroxyarbusculin B), diarylheptanolides (yashabushiketol, yashabushiketodiol A and yashabushiketodiol B), plant toxins picrotoxinin and picrotin, and a corn host-specific pathotoxin PM-toxin A is described.

Key words: α,β -Epoxy carbonyl compounds, β -Hydroxy carbonyl compounds, Aldols, Chemoselective reduction, Organoseleniums, Santanolides, Diarylheptanolides, Picrotoxinin, Picrotin, PM-Toxin A

1. はじめに

有機セレンが有機合成の分野に登場したのは、1973年

* 新潟大学大学院自然科学研究科

()

** 北海道大学大学院理学研究科化学専攻

()

* Graduate School of Science and Technology, Niigata University ()

()

** Division of Chemistry, Graduate School of Science, Hokkaido University ()

()

Sharpless らのフェニルセレニドアニオン(PhSe^-)を用いたエポキシドからアリルアルコールへの変換反応¹⁾が最初である。以来、数多くの有機セレン試薬が開発され、炭素-炭素結合形成反応、二重結合形成反応、ラジカル反応、[2,3]シグマトロピー転位反応、エポキシ化反応など種々の官能基変換や合成反応に利用されてきた²⁾。しかし、従来の有機セレン試薬のほとんどは基質へセレニル基を導入するセレニル化剤として使用されており、直接的な官能基変換反応への利用は *vic*-ジハロ化合物や α -ハロケトンの還元的脱離反応^{3,4)}など 2, 3 の例を除いて知られていない。

筆者らは、後述するように picrotoxinin の全合成研

究⁵⁾に際し、鍵反応として既存の方法では解決が困難な α , β -エポキシケトンとエノン構造を含む基質のエポキシケトン部の官能基選択的還元の必要性に迫られた。これを契機として, α , β -エポキシケトン類を始めとする α , β -エポキシカルボニル化合物の β -ヒドロキシカルボニル化合物(アルドール類)への官能基選択的還元法の開発に取り組んだ。その糸口として, 有機合成に広く用いられているフェニルセレニドアニオンの極めてソフトな求核性に着目し, 有機セレン試薬が還元反応, 特にエポキシケトン類の還元を利用できるのではないかと考えた。その結果, 有機セレンをメディエーターとする新しい還元法を開発し, これらの手法により有機合成上重要な種々の鎖状(分子間)アルドールおよび環状(分子内)アルドール類をいずれも効率よく合成できることを見いだした⁶⁾。また, これらの手法を機軸として種々の生理活性天然物の全合成を行ってきた。本稿では, 有機セレン試薬の構造, 反応機構, α , β -エポキシケトン類の還元, α , β -エポキシエステル(グリシド酸エステル)類の還元およびエポキシエノン類の還元について述べるとともに, 筆者らの行った天然物合成を中心に有機セレンを用いる還元法の有用性について紹介したい。

2. フェニルセレニドアニオンの構造: ナトリウムフェニルセレノ(トリエチル)ボレート錯体

フェニルセレニドアニオン(PhSe^-)は, Sharpless の報告以来, 汎用性の高いセレン試薬として有機合成に広く利用されており²⁾, 市販のジフェニルジセレニド($(\text{PhSe})_2$)をエタノール中, 水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより容易に調製できる(式1)¹⁾。しかし, このようにして発生するセレニドアニオンの正確な構造については長い間明らかにされていなかった。一方, Liotta らは $(\text{PhSe})_2$ をテトラヒドロフラン中, 金属ナトリウムで還元して生じるナトリウムベンゼンセレノラート(NaSePh)(式2)と式1で発生するセレニドアニオンの化学的挙動が異なることから, 式1により発生する化学種として式3に示すボラン錯体を提唱した⁷⁾。

しかし, 活性なボラン自身がエタノール中で存在するとは考えにくい。筆者らは, 式1で生じるセレニドアニオンは式4に従って生成するナトリウムフェニルセレノ

(トリエチル)ボレート錯体($\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$)ではないかと考えた。そこで, セレニドアニオンの構造を明らかにするため, 調製時に発生する水素量を測定したところ, 正確に7モル当量の水素が確認された。さらに, 溶媒を留去して得られる無色固体の¹H-NMRを測定したところ, エトキシ基のシグナルが観測されたことから, 式1により生じるセレニドアニオンの構造は式4で示されるトリエチルボレート錯体 $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ であることが明らかになった^{6,8)}。

3. α , β -エポキシケトン類の官能基選択的還元: アルドール類の合成

アルドールは生理活性天然物によく見いだされる構造であり, またそれら自身重要中間体として天然物合成を含む有機合成に広く利用されている。そのため数多くの優れたクロスアルドール反応が開発され, 現在では種々の分子間アルドール類を容易に, しかも立体選択的に合成することができる⁹⁾。これに対し, 分子内(環状)アルドール類の合成は必ずしも容易ではない。これは, 一般に分子内アルドール反応を位置選択的に行うことが困難なことに起因している。一方, アルドール類は対応する α , β -エポキシケトンの位置選択的還元によっても合成できる¹⁰⁾。特に, 後者の方法は通常のアルドール反応では得難い分子内(環状)アルドール類の合成法として重要であるが, 従来法の多くは脱水生成物を伴ったり基質に制限があるなど合成上の課題を含んでいる。

筆者らは上述のように, 有機セレン試薬が α , β -エポキシケトン類の還元を利用できるのではないかと考え, 1をモデル化合物として条件の検討を行った¹¹⁾。まず1をエタノール中, 3当量のセレン錯体 $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ で処理したところ, 反応は室温数分で完結し, 収率76%で目的とする β -ヒドロキシケトン2が得られた(表1, entry 2)。セレン試薬は, 式4に従い $(\text{PhSe})_2$ をエタノール中, 水素化ホウ素ナトリウムで還元して調製しているが, このような条件下では微量のナトリウムエトキシドの発生が予想されることから, 系内に0.5当量の酢酸を添加したところ, 収率は95%まで向上した(entry 3)。一方, セレン錯体に当量の酢酸を加えると $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ は定量的にベンゼンセレノール(PhSeH)に変換されるが¹²⁾, このように系内で発生させた PhSeH を用いても, 還元反応は高収率で進行するこ

Table 1 Reduction of epoxy ketone 1 to β -hydroxy ketone 2.

entry	Na[PhSeB(OEt) ₃] (eq)	AcOH (eq)	yield (%)
1	1.5	0	42
2	3	0	76
3	3	0.5	95
4	3	4	95

とを見いだした(entry 4)¹¹⁾。ここで注目すべきことは、いずれもセレン置換体や脱水生成物を全く副生しない点である。次に反応機構を考察するため、1.5当量のセレン錯体を使用したところ、42%の還元生成物と40%の原料が回収された(entry 1)。興味深いことに、この場合にもセレン置換体は検出されなかった。

本法を種々の環状および鎖状エポキシケトン類に適用した結果を表2に示す^{6,11)}。有機セレンをメディエーターとする還元法は、1)反応条件が中性であり、塩基性および酸性に敏感な基質を含む多官能性化合物に適用できる、2)エポキシドの立体化学や置換様式に関係なく、還元はすべて α -位で位置選択的に進行し、対応する分子内および分子間アルドールを高収率で与える、3)脱水生成物の副生が極めて少ない、4)一級、二級および三級水酸基を含む全てのアルドール類を合成できる、5)用いた有機セレン試薬は反応後(PhSe)₂として回収され再使用できる、などの合成上の利点を備えている。なお有機セレンを使用する場合には、1)反応をドラフト内で行う、2)反応終了時に未反応のセレン錯体やPhSeHを安定で取り扱いやすい(PhSe)₂に完全に交換するため、反応溶液に酸素を2-3分通じることが肝要である(酸素を充たした風船を用いて、注射針で通じてよい)⁶⁾。

4. α , β -エポキシエステル(グリシド酸エステル)の還元

次に、本法を α , β -エポキシエステルへ適用した。 α , β -エポキシケトン類の還元開裂反応は数多く知られているが¹⁰⁾, α , β -エポキシエステルの還元反応は極めて少ない。^{10a,13)} 本法を種々のエポキシエステルに適用した結果を表3に示す^{6,14)}。エポキシエステルの場合、エポキシケトンに比べて反応性は低下するが、 α -位にアルキル置換基を持たない基質はいずれも高収率で対応する β -ヒドロキシエステルを与えることが分かった(entries

Table 2 Reduction of α , β -epoxy ketones with Na[PhSeB(OEt)₃] (3 eq) in EtOH in the presence of AcOH (0.5 eq).

entry	substrate	temp(°C)	time(min)	product	yield(%) ^{a)}
1		5	10		84
2		5	10		82(15) ^{b)}
3		rt	10		91(5)
4		rt	10		90(6)
5		rt	10		86(6)
6		rt	30		92
7		5	10		85
8		rt	10		88 ^{c)}
9		5	10		100
10		5	10		89
11		rt	10		95

a) Values in parentheses show yields of an α , β -unsaturated ketone. b) The yield was determined by ¹H-NMR. c) β -Phenyl-seleno substitution product was also formed in 6% yield. d) A 11:8 mixture of *cis*- and *trans*-epoxy ketones.

1-5)。なお、メチルエステルの場合にはメタノール中で調製したNa[PhSeB(OMe)₃]を用いることにより、エステル交換を起こすことなく目的とする生成物を得ることができる(entry 4)。一方、 α -位にアルキル置換基を有するエポキシエステルや β -位が無置換の基質は β -フェニルセレン置換体を主生成物として与えることが判明した(entries 6, 7)。この点がエポキシエステルの場合の制約である。

Table 3 Reduction of α, β -epoxy esters with Na-[PhSeB(OEt)₃] (3 eq) in EtOH.

entry	substrate	temp(°C)	time(min)	product	yield(%)
1		0	10		86
2		0	10		83
3		50	20		91
4		50	45		80
5		50	45		97
6		50	90	+ (4:5)	90
7		20	35		82

5. 反応機構

α, β -エポキシエステルの還元を検討している際に、反応機構に関する重要な知見を得ることができた。すなわち、エポキシエステルの還元反応はエポキシケトンに比べてかなり遅く、幸運にも薄層上で中間体の生成が確認され、まず α -フェニルセノ置換体が生成した後に徐々に還元生成物に変化していく様子が観察された¹⁴⁾。そこで、3を1.2当量のNa[PhSeB(OEt)₃]と0°Cで処理したところ、 α -フェニルセノ置換体4のみが生成し、4をさらに1.2当量のセレン錯体と50°Cで反応すると、定量的に還元生成物5へ変ることを実験的に証明できた(スキーム1)^{6,14)}。

これらの結果から、有機セレンをメディエーターとする還元反応はスキーム2に示すような反応様式で進行す

Scheme 1

ることが判明した⁶⁾。すなわち、フェニルセリドアニオンの α -位への求核攻撃によるエポキシドの開環(i)とそれに続くセレニル基へのセリドアニオンの攻撃による(PhSe)₂の脱離(ii)という2段階の置換反応により進行する。最終的に、生成したボランエノレート(iii)はプロトン化され β -ヒドロキシカルボニル化合物(iv)を与える。このように有機セレンを用いる還元反応は、通常の電子移動型還元反応とは本質的に異なり、2段階の置換様式により進行するという特徴を有している。

Scheme 2

一方、B(OEt)₃が本反応において極めて重要な役割を果たしていることが判明した。すなわち、Liottaの方法(式2)により調製したNaSePhを用いて1の還元反応を行ったところ、還元生成物2は全く得られず、芳香族化合物6が主生成物として得られた⁸⁾。興味深いことに、上記のNaSePhの反応にB(OEt)₃を添加すると、セレン錯体の場合と同様に2が高収率で得られた。同様に、鎖状のエポキシケトン7の場合にもセレン試薬により顕

Scheme 3

著な差が見られた(スキーム3)。これらの結果は、B(OEt)₃が系内に発生したナトリウムエトキシドのスカベンジャーとして重要な役割を果たしていることを示唆している⁸⁾。

6. 分子内にエノン構造とエポキシケトン構造を含むエポキシケトン類の官能基選択的還元

有機セレンを用いる還元法は、従来の亜鉛や酢酸クロム(II)などの電子移動型還元反応とは異なり、2段階の置換反応で進行するという特徴を有する。従って、電子移動型還元条件に敏感なエノン構造を合わせ持つエポキシケトン類の官能基選択的還元が可能である。代表的な電子移動型還元剤と有機セレン還元法との比較をスキーム4に示す¹⁵⁾。前者ではいずれも相当量のエノンの還元体を副生するのに対し、有機セレン法では副反応を伴うことなく定量的にβ-ヒドロキシエノン10を与えることが判明した。

Scheme 4

種々の基質に対する結果を表4に示す^{6, 15)}。いずれの場合もエノン構造を損なうことなくエポキシケトン部の官能基選択的還元が起り、対応するβ-ヒドロキシエノンを高収率で与えた。なお、cis-エノンは反応条件下でtrans-エノンへ異性化することが分かった(entry 3)。一方、エポキシイノンの場合にはエポキシケトンの還元と3重結合へのセレニドアニオンの共役付加反応が同時に進行し、ビニルセレニド体を与えた(entry 5)。なお、エノン構造を含む基質の場合、Na[PhSeB(OEt)₃]の代わりにPhSeHを用いると、エポキシケトン部の還元とPhSeHのMichael付加¹²⁾が同時に進行してβ-ヒドロキシβ'-フェニルセレンケトンを高収率で与える。また、未反応のセレン錯体は抽出時に一部PhSeHに変化するため、反応終了時に酸素を通じて不活性な(PhSe)₂に完全に変換することが重要である⁹⁾。

Table 4 Reduction of α, β-epoxy enones with Na[PhSeB(OEt)₃] (3 eq) in EtOH.

entry	substrate	time(min)	product(s)	yield(%)
1		10		89
2		25		83
3		25		82
4		10		97
5		15		90

a) An 1:1 diastereoisomeric mixture.

b) A 17:1 mixture of Z- and E-isomers.

7. α, β-エポキシラクトンおよびα, β-エポキシラクタムの還元

次に、本法をα, β-エポキシラクトンおよびα, β-エポキシラクタムに適用した⁹⁾。α, β-エポキシ-δ-バレロラクトン13をセレン錯体Na[PhSeB(OEt)₃]で処理したところ、興味深いことにエポキシドの還元とラクトン環の開裂が起こり14を単一生成物として与えた。一方、還元剤としてセレン錯体に酢酸を加えて調製したPhSeHを用いたところ、今度はβ-ヒドロキシラクトン15が定量的に得られた。このように、有機セレン試薬を使い分けることにより、構造の異なる生成物が得られるという興味深い結果が得られた。これに対し、α, β-エポキシ-

Scheme 5

δ -カプロラクタム 16 の場合にはいずれのセレン試薬を用いてもラクタム構造が保持された還元生成物 17 を高収率で与えた⁶⁾。

以上のように、有機セレンを用いる還元法は種々の α 、 β -エポキシカルボニル化合物に広く適用できるとともに位置および官能基選択的還元が可能であり、分子間ならびに分子内アルドール合成法として極めて有用である。また、本法は多官能性化合物にも適用できることから天然物合成にも有用な手法を提供する。次節に、本法を機軸とする生理活性天然物の全合成について、筆者らの研究を中心に紹介する。

8. 天然物合成への応用

8.1. サントノリド類 (dehydroisoerivanin, isoerivanin, ludovicin C, および 1 α , 3 α -dihydroxyarbusculin B) の合成

アルドール構造および 1,3-ジオール構造は多様な生理活性天然物に共通して見いだされる構造である。たとえば, dehydroisoerivanin(20)¹⁶⁾, isoerivanin(21)¹⁶⁾, ludovicin C(22)¹⁷⁾, および 1 α , 3 α -dihydroxyarbusculin B(23)¹⁸⁾等のサントノリド類は本法の有用性を試す格好のターゲットとなる。そこでこれらの天然物の合成を計画した¹⁹⁾。前駆体として、1,2- α -エポキシ- α -santonin

a) Na[PhSeB(OEt)₃](5eq), AcOH(2eq), EtOH, rt, 80%; b) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 0°C, 76%(β -isomer 16%); c) LDA, (PhSe)₂, THF, -78°C; d) H₂O₂, AcOH, THF, rt, 50% for 2steps; e) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 0°C, 38%(β -isomer 5%)

Scheme 6

nin を想定したが, santonin(18)の 1,2-位への直接的エポキシ化は困難であったので, 18 から 3 段階を経て合成したビス-エポキシケトン 19 に有機セレン還元法を適用した。すなわち 19 をエタノール中, 2 当量の酢酸の存在下, 5 当量のセレン錯体で処理したところ, 2 個のエポキシドの還元が続いて三級水酸基の脱水が起こり, 目的とする dehydroisoerivanin(20)が 80%の収率で得られた。当初予想したジオール体も微量検出されたが, シリカゲル上で完全に 20 へ変換され, 5-位の三級水酸基は極めて脱離しやすいことがわかった。次に, 20 のケトン部を Luche 還元して立体選択的に isoerivanin(21)へ導いた。一方, 20 のラク톤の α -位へエキソメチレンを導入して ludovicin C(22)を合成した。さらに 22 を Luche 還元して 1 α , 3 α -dihydroxyarbusculin B(23)へ導いた。このようにして, 有機セレン還元法を機軸として短段階で 4 種類のサントノリド類の合成を達成した¹⁹⁾。

8.2. 光学活性ジアリルヘプタノリド類(yashabushiketol, yashabushiketodiol A, yashabushiketodiol B)の不斉全合成

光学活性なエポキシカルボニル化合物は, 前駆体となるアリルアルコールの香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応²⁰⁾を用いて容易に調製できる。従って, 不斉エポキシ化反応と有機セレン還元法を組み合わせれば, 光学活性なアルドールおよび 1,3-ジオールの構築が可能である。そこで, 天然ジアリルヘプタノリドである yashabushiketol(27)²¹⁾, yashabushiketodiol A(29)²¹⁾, yashabushiketodiol B(30)²¹⁾の不斉全合成を計画した²²⁾。特に 27 の合成では, エノン構造とエポキシケトン構造を合わせ持つ基質の官能基選択的還元が必須であり, 有機セレン還元法の威力を期待できる。まず, アリルアルコール 24 を香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応に付し, 光学活性な 25 を得た。得られた 25 を酸化してアルデヒドに導き, β -スチリルセリウムの付加反応とそれに続く酸化により鍵中間体であるエポキシエノン 26 を合成した。このようにして得られた 26 をエタノール中, 3 当量のセレン錯体で処理すると予想通り官能基選択的還元が起こり, 81%の収率で望む yashabushiketol(27)が単一生成物として得られた²²⁾。

一方, エポキシエノン 26 に筆者らが開発した過酸化水素/フッ化テトラブチルアンモニウムを用いるエポキシ化反応²³⁾を適用して, ジエポキシド 28 を 1:1 のジアステレオマー混合物として得た。28 を先と同様に 5 当量のセレン錯体で処理すると, yashabushiketodiol A(29)と yashabushiketodiol B(30)がそれぞれ 42%,

a) $t\text{-BuOOH}$, (+)-DET, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, 4AMS, CH_2Cl_2 , -20°C , 96%, 94%ee; b) $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3](3\text{eq})$, AcOH , rt, 81%; c) H_2O_2 , Bu_4NF , DMSO, rt, 75%; d) $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3](5\text{eq})$, EtOH , rt, 31 42%, 32 41%

Scheme 7

41%の単離収率で得られた。合成品はいずれも天然品と完全に一致した。以上のようにして、3種の光学活性ジアリルヘプタリド類の直截的不斉全合成に成功した²²⁾。

8.3. 植物毒 picrotoxinin および picrotin の高立体選択的全合成

植物起源の最強毒として知られる picrotoxinin (36)²⁴⁾は、GABA の特異的拮抗薬として神経生理学の分野で重要視されている化合物である。また、構造的にも連続する多くの不斉中心と高度に酸化された特異なカゴ型構造を有することから合成化学者の注目を集めてきた。筆者らも picrotoxinin (36) および picrotin (38) の立体選択的全合成にチャレンジしていたが⁵⁾、その過程でエポキシエノン 33 から β -ヒドロキシエノン 34 への官能基選択的還元が重要課題となった。その結果、有機セレン還元法を見だし、この難題を解決することができ

a) $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3](3\text{eq})$, $\text{AcOH}(0.5\text{eq})$, EtOH , rt, 92%; b) MCPBA, CH_2Cl_2 , rt; c) $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3](3\text{eq})$, $\text{AcOH}(0.5\text{eq})$, EtOH , 99% 2steps; d) Bu_3SnH , AIBN, toluene, 120°C , 88%

Scheme 8

た。ここでは焦点となったキーステップを取り上げる。

5 β -ヒドロキシカルボン(31)から出発し、Claisen 転位を含む数工程を経て 32 へ導いた。32 から 2 環性化合物へ誘導した後、酸素官能基の導入を行い鍵中間体であるエポキシエノン 33 を高立体選択的に合成した。このようにして得られた 33 をエタノール中、0.5 当量の酢酸の存在下、3 当量のセレン錯体で処理すると期待通りエポキシケトンの官能基選択的還元が起こり、92%の単離収率で望む β -ヒドロキシエノン 34 が得られた。この際、脱水生成物やエノンの還元体は全く検出されなかった。さらに 34 からプロモエーテル 35 へ導き、立体選択的ジヒドロキシル化およびラクトン化を行って picrotoxinin (36) の高立体選択的全合成を達成した⁵⁾。一方 picrotin (38) は、picrotoxinin (36) をエポキシ化した後、セレン錯体を用いたエポキシドの位置選択的開環とそれに続くフェニルセレンニル基のラジカル還元により、87%の通算収率で合成した⁵⁾。なお両者の合成では、3種の異なる有機セレンの反応が鍵反応として組み込まれている。

8.4. トウモロコシの宿主特異的毒素 PM-トキシン類の不斉全合成

PM-トキシン類はトウモロコシ黄色ゴマ葉枯れ病菌が産生する宿主特異的毒素である²⁵⁾。これまでに10数種の類縁体が見いだされているが、いずれもC₃₃あるいはC₃₅から成る直鎖上にユニークなアルドール構造を数多く含んでいる²⁶⁾。PM-トキシン類の特異な生物活性と構造は多くの植物病理学者や合成化学者の注目を集めてきた。しかし、PM-トキシン類の全合成はこれまで達成されていない。そこで筆者らは主要成分であるPM-toxin A(45)の不斉全合成を計画した²⁷⁾。

鍵中間体としてテトラキス-エポキシケトン44を想定し、この化合物に有機セレン還元法を適用してPM-toxin A(45)を一挙に構築する合成ルートを立案した。45は同一の立体化学を持つ4組のエポキシケトンから成る。そこで、D-乳酸メチルから誘導した2種のアリルアルコール39および41の立体選択的エポキシ化を行い、エポキシケトン40および42を合成した。両者をア

ルドール反応に付した後、脱水反応、接触水素添加を行ってビス-エポキシケトン43へ導いた。同様に43からC₈ユニット42の連結を行い、44を合成した。このようにして得られたテトラキス-エポキシケトン44をエタノール中、16等量のPhSeHで処理すると、期待通り4組のエポキシドの位置選択的還元が起こり、望むPM-toxin A(45)が46%(原料回収に基づき68%)の収率で得られた。合成品はすべての点で天然品と一致した。このようにして、有機セレン還元法を機軸としてトウモロコシの宿主特異的毒素PM-toxin A(45)の最初の不斉全合成を達成した²⁷⁾。

9. おわりに

以上のように、筆者らの研究を通じて開発された有機セレンをメディエーターとする還元法は、 α 、 β -エポキシカルボニル化合物に広く適用でき種々の分子間および分子内アルドール合成法として利用できるばかりでなく、官能基選択的還元が可能であり、また酸や塩基に敏感な基質や多官能性化合物にも適用できることなどから複雑な天然物合成にも応用できる有力な合成手法である。さらに使用したセレン試薬を回収して再使用できる点も大きな利点であろう。なお本法の応用として、有機セレンと電解還元を組み合わせた触媒的還元法も報告されている^{10d)}。最近、本法の有用性が認められ複雑な天然物合成に利用され始めているが²⁸⁾、この小文が読者の今後の研究の一助となれば幸いである。

本稿で紹介した研究成果は、東北大学および北海道大学の共同研究者諸氏の献身的努力の賜物であり、ここに深謝いたします。また、本研究の一部は財団法人蓬庵社、松籟科学技術振興財団、および文部省科学研究費補助金(02640419)によるものであり、併せて深謝いたします。

(平成10年7月1日受理)

文 献

- 1) K.B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2697 (1973)
- 2) D.L.J. Clive, *Tetrahedron*, **34**, 1049 (1978); H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 22 (1979); H.J. Reich, In "Oxidation in Organic Chemistry", ed. by W. Trahanovsky, Academic Press, New York, 1978, Part C, p.1; D. Liotta, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 28 (1984); C. Paulmier, "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis", Organic Chemistry Series, ed. by J.E. Baldwin, Pergamon Press, New York, 1986, Vol. 4
- 3) M. Sevrin, J.N. Denis, A. Krief, *Tetrahedron*

a) MCPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 90%; b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, then TEA, 79%; c) MCPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 88%; d) NH₃, MeOH, rt, 97%; e) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, then TEA, 72%; f) LiHMDS, THF, then 42, -78°C, 64%; g) MsCl, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 85%; h) H₂, Pd-C, EtOAc, rt, 84%; i) Na[PhSeB(OEt)₃] (16eq), AcOH(24eq), EtOH, 0°C, 46%(68% based on the consumed substrate)

Scheme 9

- Lett.*, **21**, 1877 (1980)
- 4) R. Seshadri, W.J. Pegg, M. Israel, *J. Org. Chem.*, **46**, 2596 (1981)
 - 5) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3728 (1989)
 - 6) M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, the late A. Yoshikoshi, *Tetrahedron*, **53**, 12469 (1997)
 - 7) D. Liotta, W. Markiewicz, H. Santiesteban, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4365; D. Liotta, U. Sunay, H. Santiesteban, W. Markiewicz, *J. Org. Chem.*, **46**, 2605 (1981)
 - 8) M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 347 (1988)
 - 9) T. Mukaiyama, *Org. React.*, **28**, 203 (1982); M. Braun, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 24 (1987); I. Paterson, *Chem. Ind.*, **1988**, 390; E. R. Brukhant, J.J. Doney, G.A. Slough, J.M. Stack, C.H. Heathcock, R.G. Bargman, *Pure Appl. Chem.*, **60**, 1 (1988); "Comprehensive Organic Synthesis", eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Ed., Vol. 2, ed. by C. H. Heathcock, C. H. Heathcock, p.133, B.M. Kim, S.F. Williams, S. Masamune, p.239
 - 10) (a) NaTeH: A. Osuka, K. Taka-oka, H. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1984**, 271; (b) SmI₂: G.A. Molandar, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 2596 (1986); (c) Pd(0)/HCO₂H/Et₃N: S. Torii, H. Okumoto, S. Nakayasu, T. Tokani, *Chem. Lett.*, **1989**, 1975; (d) Electroreduction: T. Inokuchi, M. Kusumoto, S. Torii, *J. Org. Chem.*, **55**, 1548 (1990); (e) Zn: L.F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4395 (1953); (f) Cr(OAc)₂: C. H. Robinson, R. Handerson, *J. Org. Chem.*, **37**, 565 (1972); (g) Al(Hg): E.J. Corey, H.E. Ensley, *ibid.*, **38**, 3187 (1973); G.R. Weihe, T. C. Morris, *ibid.*, **43**, 3942 (1978); (h) NaI: H. Paulsen, K. Ererstein, W. Koebernick, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4377; (i) Electricreduction: E.L. Shapiro, M. Gentles, P. Kabasakalian, A. Magatti, *J. Org. Chem.*, **46**, 5017 (1981); (j) Li/liq. NH₃: J.D. McChesney, T.N. Thompson, *ibid.*, **50**, 3473 (1985); (k) Bu₂SnIH/HMPA: T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, *ibid.*, **61**, 82 (1996)
 - 11) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4293 (1987)
 - 12) M. Miyashita, A. Yoshikoshi, *Synthesis*, **1980**, 664
 - 13) E. Bartmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 653 (1986); K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4437 (1987)
 - 14) M. Miyashita, M. Hoshino, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, **1988**, 507
 - 15) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1819 (1989)
 - 16) Z. Samek, M. Holub, V. Herout, E. Bloszyk, B. Drozd, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **44**, 1468 (1979)
 - 17) K.H. Lee, T.A. Geissman, *Phytochemistry*, **9**, 403 (1970)
 - 18) F. Bohlmann, J. Jakupovic, M. Ahmed, A. Schuster, *Phytochemistry*, **22**, 1623 (1983)
 - 19) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, **1987**, 2387
 - 20) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
 - 21) Y. Asakawa, F. Genjida, S. Hayashi, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3235; T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1846 (1986)
 - 22) M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, **1990**, 791
 - 23) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, **1987**, 285
 - 24) P.F.G. Boullay, *Ann. Chim. Phys.*, **80**, 209 (1811); H. Conroy, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1889 (1951); *idem*, *ibid.*, **74**, 491, 3046 (1952); *idem*, *ibid.*, **79**, 1726, 5550 (1957); B.M. Craven, *Tetrahedron Lett.*, **1960**, 21
 - 25) V. Smedegard-Peterson, R.R. Nelson, *Can. J. Botany*, **47**, 951 (1969); 河野芳樹, 鈴木義勝, 竹内節男, 有合化, **43**, 980 (1985)
 - 26) Y. Kono, S.J. Danko, Y. Suzuki, S. Takeuchi, J. M. Daly, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3803 (1983); S.J. Danko, Y. Kono, J.M. Daly, Y. Suzuki, S. Takeuchi, D.A. McCrery, *Biochemistry*, **23**, 759 (1984)
 - 27) H. Hayakawa, M. Ohmori, K. Takamichi, F. Matsuda, M. Miyashita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 1219
 - 28) S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1989**, 539; S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3619 (1990); N. Sakai, Y. Ohfun, *ibid.*, **31**, 4151 (1990); S. Takano, M. Setoh, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 533 (1992); N. Sakai, Y. Ohfun, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 998 (1992); S. Takano, T. Kamikubo, T. Sugihara, M. Suzuki, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 201 (1993)