

New Development of Organoselenium Reagents in Organic Synthesis and Its Applications to Natural Product Synthesis

宮下, 正昭
長崎大学薬学部

<https://doi.org/10.15017/6624>

出版情報 : 九州大学機能物質科学研究所報告. 7 (1), pp.47-52, 1993-09-30. Institute of Advanced Material Study Kyushu University

バージョン :

権利関係 :



有機セレン試薬の新展開とその天然物合成への応用

宮下正昭*

New Development of Organoselenium Reagents in Organic Synthesis and Its Applications to Natural Product Synthesis

Masaaki MIYASHITA

Modern organoselenium chemistry was born in 1973, since then a variety of organoselenium reagents, e.g., diphenyl diselenide, phenyl selenide anion, benzeneselenenyl halides, sodium benzeneselenolate, etc., have been developed and widely used in organic synthesis. The explosive growth of organoselenium chemistry during the past two decades is undoubtedly attributed to the specific properties of organic selenium molecules.

Among these organoselenium reagents, "phenyl selenide anion", which is readily prepared by the reduction of diphenyl diselenide with sodium borohydride in ethanol according to the Sharpless' protocol, has been extensively used in organic synthesis as the most common and useful selenium reagent. However most of these organoselenium reagents have been mainly used so far as means to introduce double bonds wherein selenofunction is once incorporated into substrates and in turn selenocompounds formed are converted to olefins by oxidation or elimination reactions.

This lecture will introduce new developments of organoselenium reagents in organic synthesis, particularly new type of reactions in which selenofunction is not incorporated into substrates. We focused on the electron donating character of extremely soft selenium atom and designed its use as reducing agents. Thus the organoselenium reagents such as "phenyl selenide anion" and benzeneselenol were discovered to act as excellent reducing agents for conversion of various α, β -epoxy ketones, α, β -epoxy esters, epoxy lactones, and lactams to the corresponding β -hydroxy carbonyl compounds (aldols). The organoselenium-mediated reduction newly developed provides a promising entry to a wide variety of cyclic and acyclic aldols and their analogs. We also discuss the exact structure of "phenyl selenide an-

受理日 平成5年5月20日

* 長崎大学薬学部

本論文は、1992年機能物質科学研究所学術講演会（1992年11月30日）に於ける講演内容をまとめたものである。

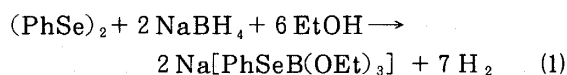
ion" which has been used as the most common and representative selenium reagent in organic synthesis since its discovery in 1973. The lecture also presents applications of the organoselenium-mediated reduction to natural product synthesis including Santanolides, Diarylheptanolides, Picrotoxinin and Picrotin.

1 緒 言

1973年に端を発した有機セレンの化学は、ここ十数年の間に目覚ましい進展を遂げてきた。なかでも、セレンキシドのシン脱離による炭素-炭素二重結合形成反応は極めて温和な条件下で進行するため、有用な反応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。汎用されているセレン試薬は $(\text{PhSe})_2$, PhSeX ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$), PhSeNa などであるが、これらはいずれも二重結合の導入を目的としたセレネニル化剤として用いられることが多く、それらの還元反応への利用は殆ど知られていなかった。演者らは数年前から、有機セレン試薬のもつ非常にソフトな求核性に注目し、セレン試薬が還元反応、特にエポキシケトン類の還元利用できるのではないかと考え、それらの検討を行ってきた。本講演では、1) 有機セレン試薬の調製法と反応活性種の構造、2) 有機セレン試薬を用いる 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への高選択的還元とその反応機構、3) 本法の天然物合成への応用、などについて紹介する。

2 ナトリウムフェニルセレノ (トリエトキシ) ボレート: $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$

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して得られるフェニルセレニドアニオンは Sharpless らが初めて有機合成に取り入れて以来、優れたオレフィン形成試剤として広く合成反応に用いられている。¹⁾ このセレン試薬の構造に関しては、Liotta らにより単純なナトリウムベンゼンセレノレート (PhSeNa) ではないことが指摘されていたが、²⁾ 最近演者らが(1)式で示されるナトリウムフェニルセレノ (トリエトキシ) ボレート錯体 $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ であることを明らかにした。³⁾


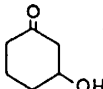
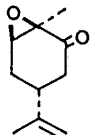
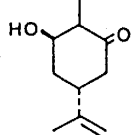
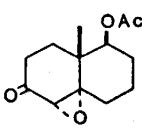
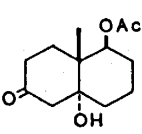
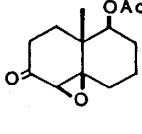
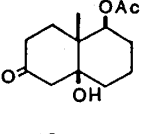
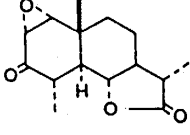
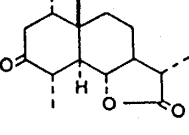
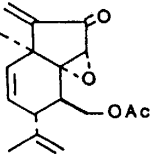
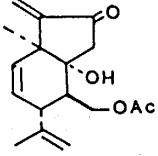
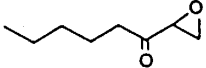
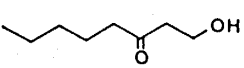
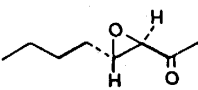
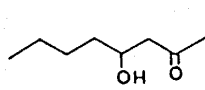
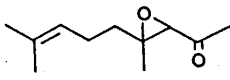
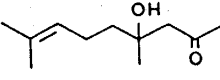


3 α, β -エポキシケトン類の還元 —アルドール類の合成—⁴⁾

エタノール中で調製した3当量の $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ に0.5当量の酢酸を加えたのち、1当量の α, β -エポキシケトンを加えると速やかに還元反応が起こり、 β -ヒドロキシケトン(アルドール)を高収率で与える。反応は位置選択的であり、セレネニル化された生成物は検出されない。なお、この還元反応は錯体 $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ に当量の酢酸を加えて系内で発生させたベンゼンセレノール (PhSeH) を用いても収率良く行なうことができる。

いくつかの例を Table 1 を示した。この反応により、種々の鎖状および環状アルドール類を効率良く合成することができる。特に、本法は通常分子内アルドール反応では得難い環状アルドールの合成法として極めて有用である。なお、セレン試薬を用いる α, β -エポキシケトンの還元法は、亜鉛や酢酸クロム(II)などを用いる従来法に比べ、i) 反応時間が非常に短い、ii) 収率が高く脱水生成物の副生が少ない、iii) 反応条件が温和であり、酸や塩基に敏感な基質にも適用できる、などの優れた利点を有している。

Table 1. Reduction of α, β -Epoxy Ketones with $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ in EtOH

entry	substrate	temp ($^{\circ}\text{C}$)	time (min)	product	yield (%) ^a
1		5	10		84
2		5	10		82 (15)
3		r t	10		90 (6)
4		r t	10		91 (5)
5		r t	30		92
6		r t	10		90
7		r t	10		88
8		5	10		100
9		5	10		89

^a Values in parentheses show yields of α, β -unsaturated ketones.

4 α, β -エポキシエステル類の還元⁵⁾

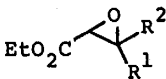
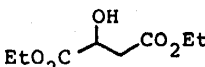
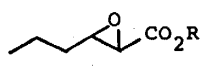
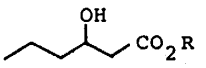
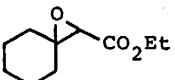
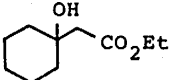
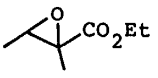
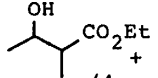
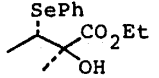
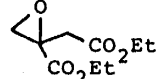
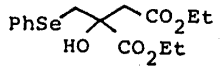
本法は α, β -エポキシエステル(グリシド酸エステル)の還元にも適用できる。いくつかの例を Table 2 に示した。この方法により、 α -位に置換基をもたな

いグリシド酸エステルはいずれも高収率で還元生成物を与えるが、 α -位にアルキル基を有する基質では還元生成物の他に β -フェニルセノ置換体を副生する。また、反応を短時間で止めると中間体の β -ヒドロキシ- α -フェニルセノエステルを単離でき、この物を

更にセレン試薬で処理すると還元生成物であるβ-ヒドロキシエステルを与えることから、セレン試薬による還元反応は通常の electron transfer 試剤による

還元法とは異なり、2段階の置換反応形式で進行していることが明らかになった。

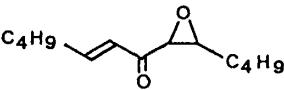
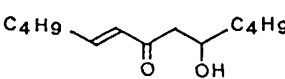
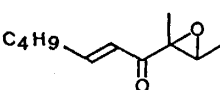
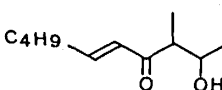
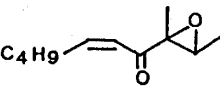
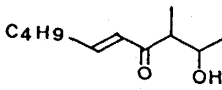
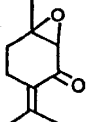
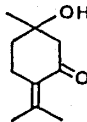
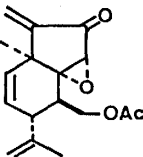
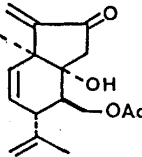
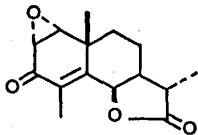
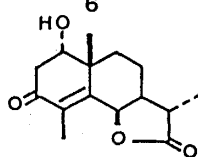
Table 2. Reduction of α, β-Epoxy Esters with Na[PhSeB(OEt)₃] in EtOH

Entry	Substrate	Temp (°C)	Time (min)	Product(s)	Yield (%)
1	 R ¹ = CO ₂ Et, R ² = H	0	10		86
2	R ¹ = H, R ² = CO ₂ Et	0	10		83
3	 1 R = Et	50	20	 2 R = Et	91
4	R = Me	50	45	R = Me	80
5		50	45		97
6		50	90	 +  (4 : 5)	90
7		20	35		82

5 エノンとエポキシケトン構造を合せもつ基質のエポキシケトン部の官能基選択的還元⁶⁾

セレン試薬を用いる還元反応は、上述の様に electron transfer 試剤による還元法とは異なり置換反応機構で進行するため、通常の還元剤では達成が難しいエノン構造とエポキシケトン構造を合せもつ基質のエポキシケトン部の官能基選択的還元が可能である (Table 3)。このような基質においてもエノン部を損うことなく、エポキシケトン部のみを高収率で還元することができる。

Table 3. Reduction of Epoxy Enones with Na[PhSeB(OEt)₃] in EtOH

entry	substrate	time (min)	product(s)	yield (%)
1		10		89
2		25		83
3		25		82
4		10		97
5		10		90
6		10		81

6 天然物合成への応用

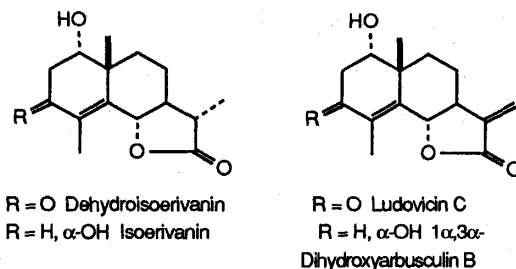
セレン試薬を用いる還元法は反応条件が温和であり、天然物などの多官能性化合物にも適用できる。実際に、この還元法をキーステップとして数種の光学活性天然物の全合成を行なった。

1) サントノリドの短段階合成⁷⁾

上記の還元法を利用して、Dehydroisoerivanin, Isoerivanin, Ludovicin C, および 1 α , 3 α -Dihydroxyarbusclin B などのセスキテルペノイドの短段階合成を行なった。

2) 光学活性ジアリールヘプタノリド類の全合成⁸⁾

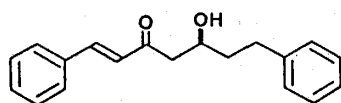
セレン試薬を用いる還元法をキーステップとして、オオバヤシャブシ (*Alnus Sieboldiana*) の雄性花から単離されたジアリールヘプタノリド, Yashabushiketol, Yashabushiketodiol A,



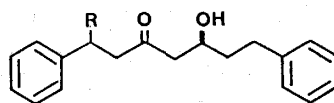
Yashabushiketodiol B, および Yashabushitriol の全合成を行なった。

3) (-)-ピクロトキシニンおよび (-)-ピクロチンの全合成⁹⁾

ピクロトキシニンは植物起源の最強毒の一つであり、顕著な中枢神経興奮作用と抑制性シナプスの神経伝達物質 GABA に対し特異的きつ抗作用を有することから神経生理学の分野でも重要視されている化合物で



Yashabushiketol

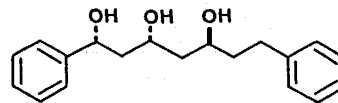


R=α-OH

Yashabushiketodiol A

R=β-OH

Yashabushiketodiol B



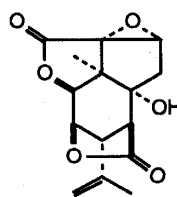
Yashabushitriol

ある。既に(-)-ピクロトキシニンおよび(-)-ピクロチンの高立体選択的全合成を達成しているが、この合成においてもセレン試薬を用いる還元法が鍵反応として重要な役割を果している。

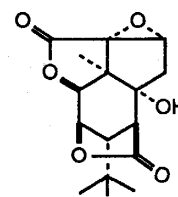
以上のように、セレン試薬を用いる還元法は、α, β-エポキシカルボニル化合物のβ-ヒドロキシカルボニル化合物への高選択的還元を可能にし、各種の鎖状及び環状アルドール類を効率良く提供するばかりではなく、天然物合成を含む有機合成に広く利用できることから、今後の進展が期待される。¹⁰⁾

References

- 1) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2697 (1973).
- 2) D. Liotta, W. Markiewicz, H. Santiesteban, *Tetrahedron Lett.*, 4365 (1977).
- 3) M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 347 (1988).
- 4) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4293 (1987).
- 5) M. Miyashita, M. Hoshino, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, 507 (1988).
- 6) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1819 (1989).
- 7) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, 2387 (1987).
- 8) M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, 791 (1990).
- 9) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3728 (1989).
- 10) M. Miyashita, *J. Synth. Org. Chem. Japan*, **48**, 1014 (1990).



PicROTOXININ



PicROTIIN