

有機化学

Chlorine lends a helping hand

塩素が手助け

D. Karl Bedke & Christopher D. Vanderwal

Nature Vol.457(548-549)/29 January 2009

普通とは違った複雑な分子を合成する経路の開発からは、化学反応性について驚くべき知見が得られることが多い。このほど初めて合成に成功した海洋生物毒素からも、まさにそのような知見が得られた。

貝毒は、それに汚染された食品を摂取した人々を病気にしたり死に至らしめたりするほか、魚類や他の海洋生物の集団にも影響を及ぼしうる¹。意外かもしれないが、これらの化合物は有機化学の歴史においても中心的な役割を果たしてきた。なぜなら、その複雑な構造が格好の合成目標となり、有機化学の限界を押し広げただけでなく、それをきっかけにして新しい反応が開発され、別の場面で利用されていたからである。これは、宇宙開発競争の中で生み出された技術が、ほかの多くの分野で利用されるようになったのとよく似ている。

2001年に、アドリア海産のイガイ *Mytilus galloprovincialis* から新しい海洋生物毒素が単離された²。この毒素は、クロロスルホリピド (図1) という新しいクラスの構造をもっていた。後に、同じ生物から、より複雑な構造をもつほかのクロロスルホリピド毒素も単離された^{3,4}。これらの分子の構造には注目すべき要素が含まれている。それは複数の塩素原子が付加された炭化水素であり、塩素原子の三次元的、空間的な配置 (立体化学構造) は厳密に決まっている。この化合物はイガイからはごく微量しか得られないため、これを効率よく合成できるようになれば、毒素の作用機序の研究や検出方法の開発に役立つはずである。Nilewskiら⁵は *Nature* 2009年1月29日号の573ページで、クロロスルホリピドを実験室で合成することに初めて成功したと報告している。彼らの発見は、ポリ塩化炭化水素の予想外の反応性についての教訓も与えてくれた。

クロロスルホリピドには、毒素として以外の生物学的役割があるのかもしれない。この化合物がイガイで発見されるよりもずっと前に、関連した構造をもつ脂質が *Ochromonas danica* という藻類から分離されているからである^{6,7}。これらの脂質はこの藻類の細胞膜の主要な構成成分となってい

て、おそらくリン脂質 (通常は細胞膜の構成成分であるが、この藻類には欠けている) の代わりになっている。進化の観点からは、これは極めて珍しいことである。さらに、この藻類の脂質分子の構造は非常に変わっていて、リン脂質が分子の一端に1つだけ極性基をもっているのとは対照的に、分子の一端と途中の2か所に極性基である硫酸基をもっている。これでは、分子の途中にある硫酸基が細胞膜の非極性領域の内部深くに埋もれているという、考えにくい配置になってしまい⁷、この分子が二重層からなる典型的な細胞膜を形成する方法を理解するのが困難になる。有毒なイガイから単離されたクロロスルホリピドの構造は、藻類の脂質の構造に似ているため、これらも藻類に由来している可能性がある。藻類の爆発的増殖 (それは常にイガイの毒性と関係している) が起きたときに、濾過摂食生物に蓄積したのかもしれない。

クロロスルホリピドのように複数の塩素原子の立体化学構造が厳密に決まっている化合物を合成する方法が知られていないという事実はいうまでもなく、その起源や生物活性、ヒトへの危険性についてこんなにも多くの疑問があることだけでも、この化合物の合成に挑戦する動機としては十分である。クロロスルホリピドの実験室での全合成に初めて成功したとする Nilewski らの今回の論文⁵は、この魅力的な化合物の合成に関する論文としては3番目に発表されたものである^{8,9}。彼らの戦略は単純で直接的であるが、成功に至るまでには苦労して試行を重ねたようである。論文では、ほかにも複数の論理的なアプローチについて言及されているが、これらはいずれも失敗したようである。おそらくそれは、複数の塩素原子をもつ分子の反応性の低さのせいである。

著者らはすべての極性原子 (硫酸塩の酸素と塩素) を炭素-炭素二重結合 (C=C結合) に付加することで、これらを分子の塩素付加部分に導入した。詳しくいうと、彼らは2つ

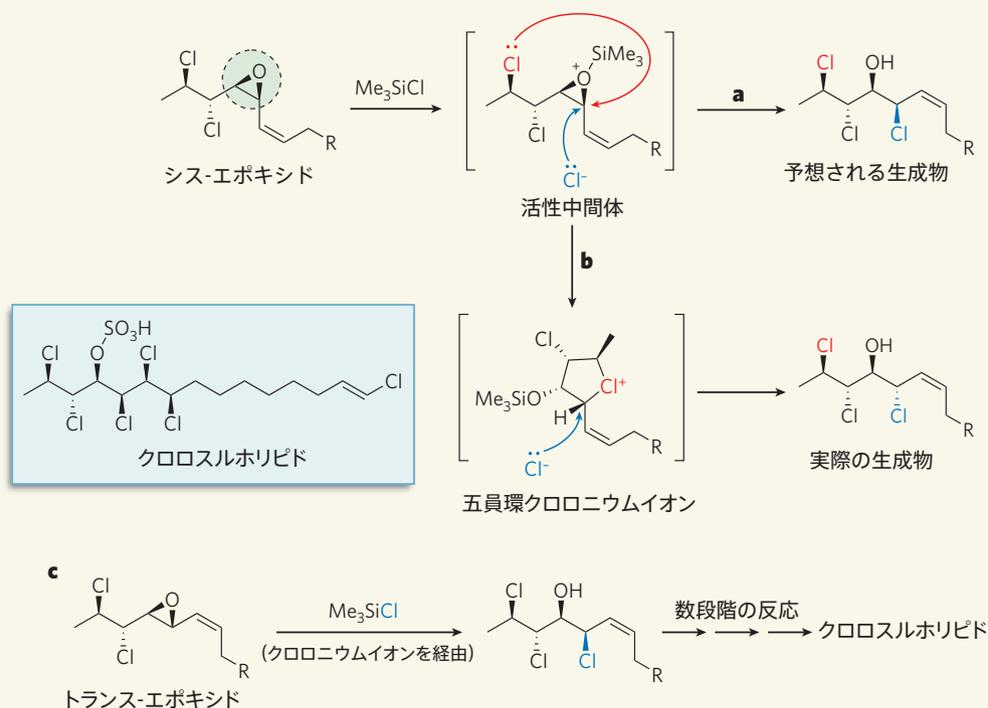


図1 予想外の実験を含む海洋生物毒素の合成。Nilewskiら⁵は、海洋生物毒素であるクロロスルホリピドを初めて全合成することに成功したと報告した。彼らは当初、シス-エポキシド分子（エポキシド基は丸で囲んである）から出発し、これを塩化トリメチルシリル（ Me_3SiCl ）と反応させて‘活性’中間体を形成させた。a, 著者らは、塩化物イオン（ Cl^- 、 Me_3SiCl から生成したもの）が中間体と反応してできた生成物では、新たに付加された塩素原子（青）がページの平面から手前に突き出す向きになっていると予想した（新たに形成された結合は、くさび形で図示する）。b, 実際には、異なる物質が生成し、新たに付加された塩素原子はページの平面から向こう側に突き出す向きになっていた（結合は点線で図示する）。著者らは、活性中間体の中の塩素原子（赤）が最初にエポキシド基を攻撃し、五員環クロロニウムイオンを形成したのではないかと提案する。続いて塩化物イオンがクロロニウムイオンを攻撃し、観察されたような生成物が形成されたのであろう。c, Nilewskiらは、当初とは異なる反応物（トランス-エポキシド）から出発し、この予想外の実験を利用して、クロロスルホリピドを合成することに成功した。Meはメチル基、Rは最終生成物の右側に図示するような構造に変換できる側鎖である。

のアルケン二塩素化反応（ $\text{C}=\text{C}$ 結合の2つの炭素原子のそれぞれに塩素原子を1個ずつ付加する反応）とエポキシド形成/開環反応シーケンス（中間体のエポキシドが塩化物イオンにより攻撃されて、 $\text{C}=\text{C}$ 結合の炭素の一方に酸素原子、他方に塩素原子が付加された生成物を得る反応；図1a）を利用した。

エポキシド開環反応に取り組んだNilewskiらは、それまで正当に評価されていなかったプロセスを再発見した。それは、五員環クロロニウムイオン（図1b）として知られる反応中間体が形成されるように見えるプロセスである。これらのイオンは1967年に最初に記載され¹⁰、その数年後にはエポキシドからの形成プロセスが解明されたが¹¹、その後はほとんど話題にならなかった。Nilewskiらは、彼らのエポキシド開環反応の1つにより、塩素原子が立体化学的に好ましくない配置になった生成物ができることを発見した。これは、出発物質中の遠位の塩素原子がエポキシドを攻撃し、反応途中の中間生成物として五員環クロロニウムイオンを形成した

と考えることで説明できる。

著者らは当初、この予想外の結果に悩まされたが、これらをうまく利用できることに気がついた。彼らは、最初の試みで用いた反応物とは異なる向きに配置された基を含む別のエポキシドを用意して、これまでと同じ条件下で反応させたのである（図1c）。今度は、遠位の塩素原子の干渉が役に立ち、塩素原子が立体化学的に好ましい配置になった生成物が形成された。最初に位置が決まった塩素原子は、残りの位置に塩素原子が付加される反応を制御し、最終的には5つの塩素原子のすべてを三次元的に望ましい相対位置に配置することができた。

Nilewskiらが開発した合成法⁵は、毒性メカニズムの研究に必要な量のクロロスルホリピドを供給することを可能にする。合成脂質が入手可能になったことは、これらの毒素を発見して分析する方法の開発を可能にし、疾患の予防に役立つだろう。さらに、決まりきった反応だろうと予想されていた反応の中に普通とは違ったプロセスが見つかったことは、

ほかの化学者へのよい教訓となるだけでなく、多数の塩素原子を含む化合物の合成に役立つアプローチを提供する。最後に、今後の研究がうまく行けば、藻類の細胞膜におけるクロロホルピドの役割や、多数の塩素原子を含む分子の生合成経路も解明できるかもしれない。 ■

D. Karl Bedke & Christopher D. Vanderwal、カリフォルニア大学アーバイン校 (米)

1. Campàs, M., Prieto-Simón, B. & Marty, J.-L. *Talanta* **72**, 884–895 (2007).
2. Ciminiello, P. et al. *J. Org. Chem.* **66**, 578–582 (2001).
3. Ciminiello, P., Dell'Aversano, C., Fattorusso, E., Forino, M. & Magno, S. *Pure Appl. Chem.* **75**, 325–336 (2003).
4. Ciminiello, P. & Fattorusso, E. *Eur. J. Org. Chem.* 2533–2551 (2004).
5. Nilewski, C., Geisser, R. W. & Carreira, E. M. *Nature* **457**, 573–576 (2009).
6. Elovson, J. & Vagelos, P. R. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **62**, 957–963 (1969).
7. Haines, T. H. *Annu. Rev. Microbiol.* **27**, 403–412 (1973).
8. Shibuya, G. M., Kanady, J. S. & Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 12514–12518 (2008).
9. Yoshimitsu, T., Fukumoto, N. & Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **74**, 696–702 (2008).
10. Peterson, P. E. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5902–5911 (1967).
11. Peterson, P. E., Indelicato, J. M. & Bonazza, B. R. *Tetrahedron Lett.* **12**, 13–16 (1971).