

## 芸達者な「エポキシド」ーバイオプロセスで医農薬合成をー

戸田 弘

「エポキシ」というキーワードを聞いて、読者は何を連想するだろうか？おそらく、「エポキシ系接着剤」「エポキシ樹脂」などを連想する人が多いと思われる。有機合成などに明るい人ならば、「シャープレス不斉酸化」などが思い浮かぶかもしれない。かくいう筆者も、実際に研究で携わるまでは樹脂や接着材の材料程度の認識であった。実際には、エポキシ化合物は有機合成の現場で多用される重要化合物である。その用途としては医薬品、農薬、香料、機能性高分子、電子部品、液晶材料など枚挙に暇がない。このエポキシ化合物の利便性の要因として、エポキシ基が持つ反応性の高さがあげられる。エポキシ基は炭素および酸素から構成される三員環構造を持つが、この環構造は大きなひずみを持つ。このひずみ解消のために、求核試薬と反応し開環しようとすることから、高い反応性を示す。またこのとき、不斉炭素の立体配置が保存されることから(図1)、光学活性なエポキシ化合物の開環により、キラル化合物を容易に合成できるという利点がある。1990年代にアメリカ食品医薬品局(FDA)がラセミ医薬品の取扱いに関するガイドラインを打ち出して以来、低分子医薬品におけるキラル化合物の割合は年々増加しており、その合成には光学活性エポキシ化合物が中間体として利用されているケースも多い<sup>1)</sup>。

有機合成において八面六臂の活躍を見せるエポキシ化合物だが、実は生体内においても多くの役割を果たしている。身近な所では細胞膜構成成分であるステロールの生合成や抗生物質であろう。その他にも放線菌二次代謝産物の中間体、蛾類昆虫のフェロモン、匂い物質、有害物質の解毒・代謝中間体などがあげられる。最近では、アラキドン酸のエポキシ化産物(EET)が血管拡張作用や血管新生、血圧低下、腫瘍細胞の増殖などに参与していることも報告されている<sup>2)</sup>。このようにエポキシ化合物は功罪さまざまな形で我々の生命活動に関与していることから、それらを合成する酵素もまた多岐にわたるであろうことは想像に難くない。実際に、チトクロームP450やスチレンモノオキシゲナーゼなどの各種酸化酵素によるアルケンのエポキシ化や、ハロヒドリンデハロゲナーゼによるハロヒドリンの光学分割的エポキシ化など

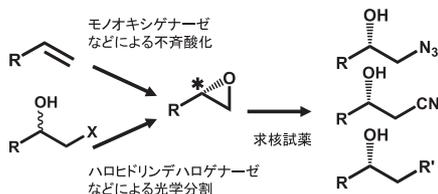


図1. 酵素反応による光学活性エポキシドの生成と求核試薬との反応。エポキシドは不斉炭素(\*)を有するため、求核試薬との反応によりキラルアルコールなどに変換される。

ナーゼによるハロヒドリンの光学分割的エポキシ化などが生体内では行われている。これらの酵素の多くは立体選択性を有し、光学活性なエポキシ化合物を生産物として得ることができる(図1)<sup>3)</sup>。またこれらの酵素はそれぞれ、基質特異性や立体選択性に特徴がみられる(図2)。

化学的手法により、こうした光学活性エポキシ化合物を合成する際、重金属触媒や過酸の使用による環境負荷などが課題となる。一方、酵素によるアルケンの不斉酸化やハロヒドリンの光学分割的エポキシ化ならば、低環境負荷で安全性の高い合成法となりうる。こうした背景から、酵素による光学活性エポキシ化合物生産についても精力的に研究が進められている。Kuhnらは *Pseudomonas* sp. VLB120由来スチレンモノオキシゲナーゼを用いたラボスケールによるスチレン変換試験を試み、20時間で約600 mMの(S)-スチレンオキシドの生産に成功している<sup>4)</sup>。また近年の合成生物学やバイオリアファイナリー技術の発展に伴い、グルコースなどの炭素源からの光学活性エポキシ化合物生産や<sup>5)</sup>、他の酵素と組み合わせたマルチカスケード反応による各種光学活性化合物生産も試みられている<sup>6)</sup>。上述のように、さまざまな基質特異性や立体選択性をもつエポキシ合成酵素を利用すれば、多種多様な光学活性化合物をバイオプロセスにより合成可能であると期待される。今後、このようなバイオプロセスによる光学活性化合物の生産が実用化され、医農薬中間体や各種機能性化合物の合成プロセスの革新へと貢献していくことを期待したい。

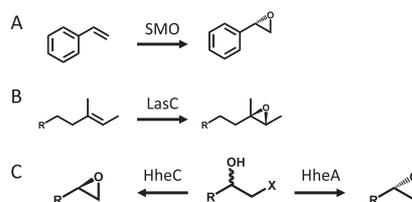


図2. 酵素反応による基質・立体選択的エポキシ化。A: SMOによる末端アルケン(スチレン)の酸化, B: 放線菌エポキシゲナーゼによる内部アルケンの酸化, C: ハロヒドリンデハロゲナーゼによる光学分割的エポキシ化。

- 1) 大橋武久監修: キラル医薬品・医薬中間体の研究・開発, シーエムシー出版(2005).
- 2) Skrypnik, N. *et al.*: *Cancer Res.*, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1928.
- 3) Toda, H. *et al.*: *Adv. Synth. Catal.*, **356**, 3443 (2014).
- 4) Kuhn, D. *et al.*: *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, **39**, 1125 (2012).
- 5) McKenna, R. *et al.*: *Biotechnol. J.*, **12**, 1465 (2013).
- 6) Wu, S. *et al.*: *ACS Catal.*, **4**, 409 (2014).