ハロゲンフリーエポキシドの実用的合成法

松田 豊

Practical Synthetic Method for Halogen-free Epoxides

Yutaka Matsuda

Halogen-free epoxides are great demand for the recent "Green chemistry". In this short review, I described the recent chemical epoxidation without halogen compounds. Additionally, several remarkable examples of enzymatic epoxidation also are introduced.

エポキシドは有機合成における重要化合物である。機能性高分子や医薬品中間体など多くの用途があるが、そのなかでも産業的な観点から注目したいのがエポキシ樹脂である。例えば、電子材料用途においてのエポキシ樹脂は、ハンドリングのしやすさ、得られる硬化物の優れた耐候性や絶縁特性、無機フィラーとの良好な密着性といった特徴から重宝されている。

エポキシ樹脂を合成する一般的な方法は、エピクロロヒドリンに対する求核置換反応である(スキーム 1)。この際、エポキシドへの副反応も進行してしまい、多くの塩素含有化合物が同時に生成してしまう。この塩素含有の副生成物は数百 ppm オーダーでも電気特性に悪影響を及ぼすため、エポキシ樹脂の含有塩素量を低減させることは長年の課題であった。一方、スマートフォンやパソコンは近年ますます小型化が進んでおり、それに伴い材料に求められる機能もより高度化し、できる限り「塩素を含まない」エポキシ樹脂には強いニーズがある。また、コスト面を考えると精製工程も簡略化が望まれるため、「いかに合成段階で副反応を抑えるか」が電子材料用途のエポキシ樹脂の鍵となっている。

Scheme 1 Epichlorohydrin method.

また、医薬用途においてエポキシドはキラルシントンとして利用価値が高く、低分子医薬品に合成の中間体として利用されているケースは少なくない。光学活性エポキシドの合成法は Sharpless 不斉エポキシ化など、信頼

性の高い反応が多くあるものの、重金属触媒の使用や塩素系溶媒を使用するケースが多く、環境負荷の点から課題がある。

そういった背景のなか、本稿では原料や中間体に「塩素を用いることのない」環境調和型のエポキシド合成法について紹介する。

有機合成化学協会誌の読者の方々にとって、エポキシ化は「目新しさのない反応」であると思う。しかし、そのような「当たり前の反応」であってもブレイクスルーの余地は残っており、産業界の役に立つことがあるということを読者の方々に感じていただければ幸いである。

1. タングステン触媒と過酸化水素を用いた酸化法

過酸化水素は副生成物が水のみというクリーンな酸化剤であり、金属触媒と組み合わせる酸化反応は古くから知られている。そのなかでも、タングステンは高い反応活性と低い過酸化水素分解能を併せ持つ金属触媒として注目されていた。1996 年、佐藤、野依らはタングステン触媒と過酸化水素による酸化反応を、有機溶媒を使わない低環境負荷な条件で行い、高収率でエポキシドを合成した(スキーム 2)¹⁾。

Scheme 2 Tungsten-catalyzed epoxidation.

本反応は、二相系で進行し、かつ様々な添加剤が関与する複雑な反応機構であることが知られているが²⁾、本稿では誌面の都合上、非常に簡略化して記載している。まず、水相でタングステン酸ナトリウムと過酸化水素が反応し、過酸化物の活性種が生じる。続いて、活性種と相間移動触媒である硫酸アンモニウムとペアを作り、原料であるオレフィンが存在する有機相へと運ばれる。活

性種によりエポキシ化が進行した後、酸素原子を失ったタングステン触媒は再び水相に戻った後、再酸化されるという触媒サイクルが提唱されている。また、詳細は明らかになっていないが、アミノメチルホスホン酸は添加することで反応が促進されることから、タングステン触媒に配位し活性化していると考えられている。

タングステン-過酸化水素系の酸化反応は既に工業化に成功している。産業総合研究所と昭和電工のグループは、ビフェニル型エポキシ樹脂である TMBDG (3,3',5,5'-テトラメチルビフェニル-4,4'-ジオールジグリシジルエーテル) の実用的合成手法を報告した (図 1)³⁾。

Fig. 1 TMBDG-type Shofree® epoxy resin.

ビフェニル型エポキシ樹脂は常温では結晶であるものの、熔融した際には液状樹脂なみの低粘度になるというユニークな特性をもち、半導体封止材などの電子材料分野で幅広く用いられている。過酸化水素酸法で合成した TMBDG は含有塩素量が大変少量であり (2 ppm 程度)、ショウフリー® シリーズという製品名で販売されている。

2. スチレンモノオキシゲナーゼ (SMO) を用いた酵素的酸化

前述の過酸化水素法は非常に効果的な合成方法である反面、課題もある。第一に安全性は高いながらも過酸による反応であるため、リスクアセスメントの観点でより安全なプロセスにできることが望ましい。第二に、反応機構が複雑であるため、不斉合成への応用が難しいことがあげられる。これらを解決できうのが酵素による“Bio-epoxidation”である。生体内ではチトクローム P450 やスチレンモノオキシゲナーゼ (SMO) などが、酸化反応によって疎水的な異物に親水性を付与させて代謝させている。一般的に、これらの酵素反応は低環境負荷で安全性が高く、立体選択的に進行し光学活性なエポキシドを与えることから、精力的に研究されている。

特に注目したいのが、SMO による不斉エポキシ化プロセスである。SMO は発現する菌種によってはスチレン以外のオレフィンも酸化することから、基質許容性の高い酵素であるといえる。例えば、伊藤らは *Rhodococcus* sp. ST-10 より取得した SMO による酸化反応プロセスに着目し、各種スチレン誘導体だけでなく、近年では比較的不活性であると考えられていた直鎖オレフィンにまで応用し、光学活性なエポキシド生産に成功している (図 2)⁴⁾。

Fig. 2 Bioproduction of epoxyalkane using SMO.

また、SMO のエポキシ化がオレフィン近傍の水酸基によって加速されることを利用し、Wu らはラセミのアリルアルコールに対し、*E. coli* から発現させたりコンビナントの SMO を用いてアリルアルコールの速度論的分割を行った (スキーム 3)⁵⁾。

Scheme 3 Kinetic resolution by SMO.

また、protein engineering による SMO の改変も多くの試みがなされている。2010 年に *Pseudomonas putida* S-12 由来 SMO のサブユニットの結晶構造解析が報告されたことをきっかけに (PDB: 3IHM)⁶⁾、ドッキング計算によって SMO のスチレン認識部位のアミノ酸配列が明らかになった。その知見をベースにスチレン認識部位のアミノ酸残基を変異させたものが産生され、そのうち S96A 変異型は野生型よりも高い酵素活性と光学収率を達成した⁷⁾。

おわりに

本稿では「ハロゲンフリー」と「実用可能性」の 2 つを軸に、エポキシド合成について述べた。実用化という目線で見れば、ケミカル的な合成法が一步リードしているように見えるが、酵素法は不斉合成という観点で大変魅力的である。効率的かつ堅牢な合成プロセスの確立は、化合物製造のトータルコストを抑えることにもつながる。今後も「ケミカル」と「バイオ」の両面から、魅力的な新素材の開発が進むことに期待したい。

文 献

- 1) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **61**, 8310 (1996)
- 2) R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Commun.*, **2003**, 1977
- 3) (a) 内田博, 新井良和, 佐藤一彦, 千代健文 特開 2011-078060; (b) 昭和電工ホームページ (<http://www.sdk.co.jp/>)
- 4) H. Toda, R. Imae, N. Itoh, *Adv. Synth. Catal.*, **356**, 3443 (2014)
- 5) H. Lin, Y. Liu, Z.-L. Wu, *Chem. Commun.*, **2011**, 2610
- 6) U. E. Ukaegbu, A. Kantz, M. Beaton, G. T. Gassner, A. C. Rosenzweig, *Biochemistry*, **49**, 1678 (2010)
- 7) H. Lin, Y.-C. Liu, Z.-L. Wu, *Bioresour. Bioprocess.*, **3**, 10 (2016)

(2018 年 3 月 28 日受理)

松田 豊 味の素株式会社バイオ・ファイン研究所 生体機能物質グループ 研究員 博士 (工学)
[所属グループ長] 杉本正之
[経歴] 2013 年慶應義塾大学大学院基礎理工学専攻後期博士課程単位取得退学 (指導教官: 中田雅也教授), 味の素株式会社バイオ・ファイン研究所機能材料グループ研究員を経て 2016 年 7 月より現職。[受賞歴など] 第 4 回日本化学会関東支部大会学生講演賞。[専門] 有機合成化学, ケミカルバイオロジー。[連絡先] e-mail: yutaka_matsuda@ajinomoto.com