

# 油の中で働くドーナツ型オリゴ糖の開発と利用

大阪大学 大学院工学研究科  
応用化学専攻 教授

木田 敏之

## 1. はじめに

平成3年4月に大阪大学工学部応用化学科助手に着任してから今日までの26年間、大阪大学工学部（工学研究科）の教員として研究と教育に携わってきた。その間、専門分野の異なる様々な方々と共同研究する機会に恵まれ、「化学」のみならず「環境」、「材料」、「バイオ」など幅広い分野の研究に触れることができた。そこで学んだ知識と経験は、著者が現在の研究を展開していく上で大きな支えとなっている。著者の研究を一言で言うと「人と環境にやさしいモノづくり」である。有機合成の力を用いて、人と環境にやさしく、かつ環境保全や医療に役立つ高機能の材料を作るのが狙いである。その中で特に興味をもって扱ってきたのがドーナツ型オリゴ糖の「シクロデキストリン」である。本稿では、このシクロデキストリンについて簡単に説明した後、著者が取り組んできた非極性溶媒や油の中で働くシクロデキストリンの開発と利用について紹介する。

## 2. シクロデキストリンとは

シクロデキストリン（CD）はデンプンに酵素を作用させて得られる植物由来の環状オリゴ糖であり、D-グルコース（ブドウ糖）が環状につながってできている（図1a）。特に、グルコースが6、7、8個からなるCDが代表的で $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -CDと呼ばれている。これらのCDはサブナノメートルサイズのドーナツ型の空孔（穴）をもっており、この空孔の形と大きさに合う分子を選択的に取り込む性質をもつ（図1b）。この性質を「包接」と呼び、CDの包接能は酵素モデルやセンサー等として学術的に研究されるとともに、食品、化粧品、医薬品など工業的にも利用されてきた<sup>1-4)</sup>。例えば、「チューブ入りわさび」の中の辛み成分である「アリルイソチオシアネート」の揮発防止（安定化）や水に溶けにくい「コエンザイムQ10」などの健康食品の水溶性化、さらには、空中に

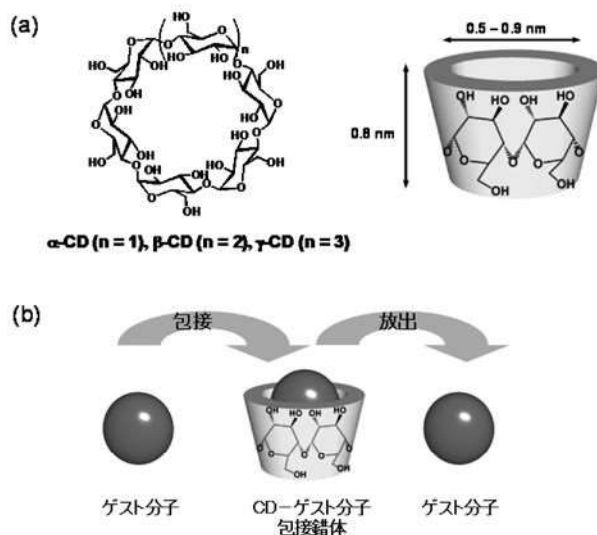


図1 (a) シクロデキストリン (CD) の化合構造と模式図  
(b) CD 空孔へのゲスト分子の取り込み(包接)と放出の模式図

漂う悪臭物質を取り除く消臭剤にCDの包接機能が使われている。また、CDを適切な連結基を用いて架橋させたCDポリマー<sup>5-7)</sup>やCDを樹脂の表面に固定化した材料<sup>6,8,9)</sup>が、水中の有害物質を除去するための吸着剤として環境分野での利用が検討されている。しかし、これまでのCDによる分子の包接（吸着）のほとんどは水の中で行われており、非極性溶媒や油の中での包接は、多量に存在する溶媒分子が包接の競合相手となるために困難と考えられ<sup>10)</sup>、実現されていなかった。著者らは、これまでのCD研究から得た知識と経験をもとに、CDホスト分子に適切に親油性基を導入することで油の中の有害物質を包接できるCD誘導体の開発に成功した。

## 3. 非極性溶媒中でのCD誘導体の分子認識能

前述のように、CDの包接能力はこれまで広く利用されてきたが、水の中や油の中などのような環境下でもCDの空孔内へのゲスト分子の包接が起こるわけではない。包接が起こるのは主に水中に限られてお

り、その一方で、非極性溶媒や油の中での効果的な包接はきわめて困難と考えられ、実現されていなかった。これはCDの空孔内が「親油性」であるため、非極性溶媒や油の中では多量に存在する溶媒や油の分子がゲスト分子包接の強力な競合相手となり、その包接が大きく阻害されると考えられてきたからである。図1aに示したように、CDには環の上と下に多数の水酸基（OH基）が存在している。著者らは、そのうちの1級水酸基側（CD環の口の狭い側、図では下側）の水酸基を化学的に修飾したCDを用いることで、非極性溶媒中のゲスト分子を効果的に包接できることを見出した<sup>11-16</sup>。特に、7個のグルコースからなるβ-CDの1級水酸基すべてを*tert*-ブチルジメチルシリル基あるいはトリイソプロピルシリル基で化学修飾した化合物（それぞれTBDMS-β-CD、TIPS-β-CDと略す。図2a）が、非極性溶媒中に溶解した塩素化芳香族化合物<sup>11</sup>、ピレン<sup>12</sup>、ナフタレン類<sup>15,16</sup>と効果的に包接錯体を形成することを明らかにした。興味深いことに、これらのCD分子のゲスト選択性は、用いる非極性溶媒の種類により大きく変化した。例えば、ベンゼン溶媒中ではTBDMS-β-CDは1,2-ジクロロベンゼンよりも1,3-ジクロロベンゼンに対し高い包接能力を示したのに対し、シクロヘキサン溶媒中では逆に1,2-ジクロロベンゼンに対し高い選択性を示した（表1）。ここで形成された種々の包接錯体の構造を二次元NMRにより解析したところ、用いる溶媒の種類によってCD空孔内でのゲスト分子包接のモードが異なり、ゲスト分子と溶媒分子との相互作用が包接錯体形成に関与していることがわかった。図3に二次元NMRスペクトルから推定した、重ベンゼン中と重シクロヘキサン中でのTBDMS-β-CDと1,2,4-トリクロロベンゼンの包接錯体の構造を示す。ベンゼン中とシクロヘキサン中とで1,2,4-トリクロロベンゼンのCD空孔内への取り込みの向きと深さが明確に異なっている。この包接モードの違いはTBDMS-β-CDとゲスト分子との会合定数にも顕著に反映されており、1,2,4-トリクロロベンゼンがCD空孔内により深く取り込まれるベンゼン中では、シクロヘキサン中よりも1オーダー高い会合定数が得られた（表1）。また、これらの6位修飾β-CDは、ベンゼン溶媒中あるいはシクロヘキサン溶媒中でピレンと2：1の包接錯体を形成し、それらの間の会合定数は、従来の水系でのβ-CDとピレンの

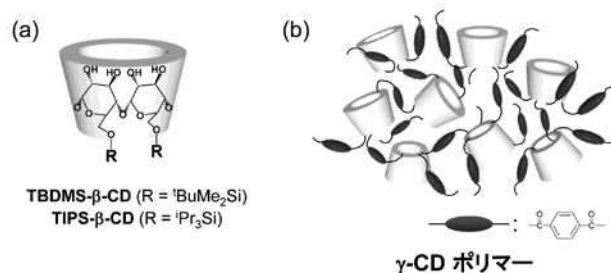


図2 (a) 6位修飾β-CDと(b)γ-CDポリマーの模式図

表1 <sup>1</sup>H-NMR法により算出した重ベンゼン中あるいは重シクロヘキサン中でのTBDMS-β-CDと塩素化ベンゼン間の会合定数(25℃)

ゲスト	会合定数 (M <sup>-1</sup> )	
	重ベンゼン中	重シクロヘキサン中
クロロベンゼン	— <sup>a</sup>	9 ± 5
1,2-ジクロロベンゼン	190 ± 10	410 ± 20
1,3-ジクロロベンゼン	680 ± 90	130 ± 20
1,4-ジクロロベンゼン	2 ± 1	2 ± 1
1,2,4-トリクロロベンゼン	1400 ± 120	140 ± 20
1,3,5-トリクロロベンゼン	48 ± 14	5 ± 2

<sup>a</sup>クロロベンゼン添加によるTBDMS-β-CDのプロトンシグナルのシフトが観測されなかった。

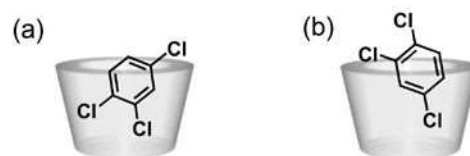


図3 (a) 重ベンゼン中あるいは(b)重シクロヘキサン中で形成されたTBDMS-β-CD/1,2,4-トリクロロベンゼン包接錯体の推定構造

会合定数<sup>17</sup>)よりも40倍以上も高い値を示した。このことは、CDの空孔内へのピレンの取り込みが水中よりも非極性溶媒中でより効果的に起こっていることを表している。ベンゼン溶媒中で形成されたTIPS-β-CDとピレンの2：1錯体の単結晶X線構造解析結果（図4a）から、この錯体では、CD二分子が互いの2級水酸基間の水素結合を介して超分子カプセルを形成し、この超分子カプセルの空孔の真ん中に、二つのベンゼン溶媒分子に挟まれたピレン分子が取り込まれていることがわかった。

また、非極性溶媒中で、TIPS-β-CDはキラルなナフタレン誘導体に対し高いキラル認識能を示すこ

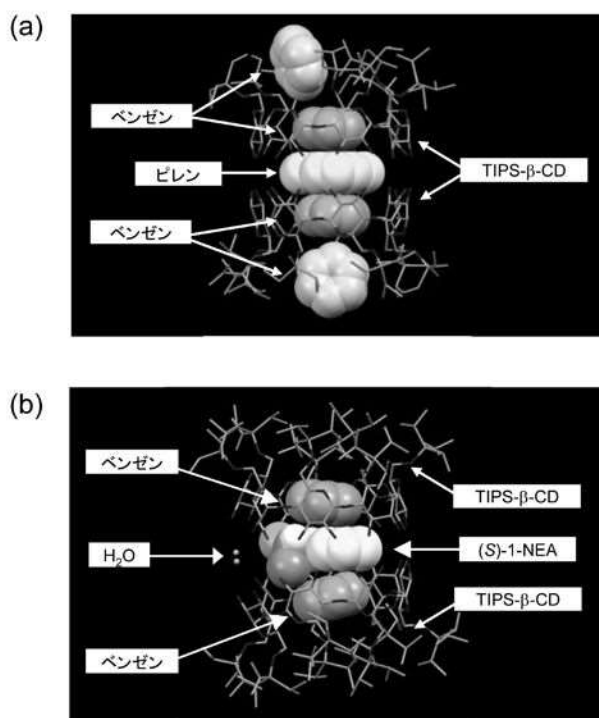


図4 ベンゼン溶液中で形成された (a) TIPS-β-CD/ピレン包接錯体と (b) TIPS-β-CD/(S)-1-NEA 包接錯体の結晶構造

とがわかった<sup>15)</sup>。特に、シクロヘキサン溶媒中で、1-(1-ナフチル)エチルアミン (1-NEA) に対して40倍以上の非常に高いキラル選択性 (S体に対する会合定数 =  $6.1 \times 10^9 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ 、R体に対する会合定数 =  $1.5 \times 10^8 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2}$ 、選択性 S体/R体 = 41) を示した。これまでに報告されている、水中でのCDのキラル選択性は数倍程度<sup>18-21)</sup>であり、CD分子単独で高いキラル識別を実現するのは難しいと考えられてきたことから、高度なキラル識別素子としてのCD分子の有効性を見出した本研究成果は、CD化学ならびに分子認識化学のブレイクスルーとなるものである。非極性溶媒中では、CDホスト分子の空孔内へのゲスト分子包接に加えて、CDホスト分子の水酸基とキラル分子の極性基間の水素結合形成が起こり、水中よりも多点でのホスト-ゲスト相互作用が可能となることから、高度なキラル識別が実現されたと考えられる。ベンゼン中で形成されたTIPS-β-CDと (S)-1-NEAの2:1包接錯体の結晶構造では、(S)-1-NEA分子は、ピレンの場合と同様に二つのベンゼン分子とのπ-π相互作用を通してサンドイッチ型錯体を形成し、TIPS-β-CD二分子からなる超分子カプセルの空孔の中央に取り込まれていることがわかる (図4b)<sup>15)</sup>。ここでゲスト分子のアミノ基とTIPS-β-CD分子の3位水酸基間の水素結合形成も認められた。対応

するR体の1-NEAとTIPS-β-CD間の包接錯体の結晶構造解析にはまだ成功していないが、各包接錯体溶液の二次元NMRスペクトルからは、S体のナフタレン環がR体よりもCD空孔内により深く取り込まれていることが示された。このことから、CDホスト分子の水酸基とキラルゲスト分子のアミノ基間の水素結合形成に加えてCD空孔内へのゲスト分子の取り込みの深さの違いがキラル選択性の発現に関与していると考えられる。この高いキラル識別能を利用することで、1-NEAのエナンチオ選択的アシル化による速度論的光学分割にも成功し、<sup>15,16)</sup> 非極性溶媒中でのCDの分子認識能を合成化学分野に応用展開できることを示した。

#### 4. CD誘導体を用いた油 (オイル) 中からのポリ塩化ビフェニル (PCB) の除去・回収

ポリ塩化ビフェニル (PCB) (図5) は電気絶縁性、化学的安定性に優れ、不燃性であることから、電気機器の絶縁油、加熱・冷却用熱媒体、感圧紙などに広く利用されていた。しかし、1968年の「カネミ油症事件」によりその強い毒性が顕在化して製造が中止され、1974年に製造・輸入・新たな使用が禁止された。PCBは化学的に非常に安定な化合物であり、かつ焼却処理によって毒性のより強いダイオキシンになる危険性があることから、以後約30年にわたり使用済みPCBは電力会社をはじめとする事業者により未処理のまま保管されてきた。1998年に脱塩素化分解法、水熱酸化分解法などの化学処理法がPCB処理技術として廃棄物処理法で認められ、日本環境安全事業(株) (現 中間貯蔵・環境安全事業(株)) と各電力会社でPCB処理が開始された。さらに、微量PCB汚染油の迅速処理を目的として、環境省により、それらを安全かつ確実に焼却処理できる施設の認定が2010年から開始され、現在20余りの焼却施設がPCB無害化処理施設として認定されている。しかしながら、数ppm~数十ppmの微量PCBが混入した汚染油は現在もなお未処理のまま日本国内の各所で大量に保管されている。さらに保管容器の劣化・腐食や地震等の自然災害による環境中へのPCBの漏洩が懸念されてお

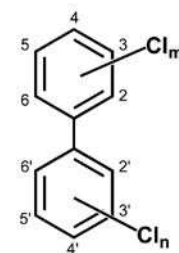


図5 PCBの化学構造。結合する塩素の数と位置の組み合わせにより209種の化合物が存在する

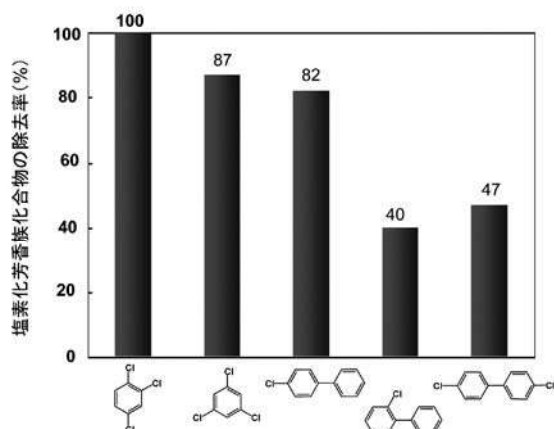


図6 TBDMS- $\beta$ -CDによる絶縁油中の塩素化芳香族化合物の除去。絶縁油(240 mg)中の塩素化芳香族化合物の初期濃度: 90 ppm. TBDMS- $\beta$ -CDの添加量: 20 mg.

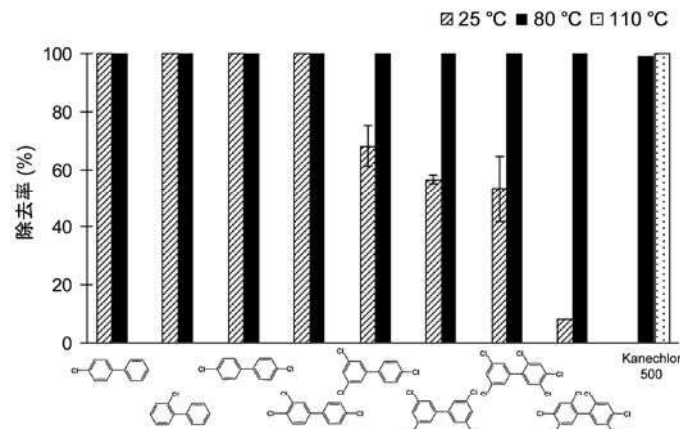


図7 テレフタロイル基で架橋した $\gamma$ -CDポリマーを用いた絶縁油中のポリ塩化ビフェニル(PCBs)の除去。絶縁油(400 mg)中のPCBの初期濃度: 100 ppm.  $\gamma$ -CDポリマーの添加量: 200 mg

り、大量のPCB汚染油を早急に無害化処理できる技術の確立が求められている。また、焼却処理ではPCB汚染機器等の洗浄に用いた大量の油や炭化水素系溶剤を再利用することができないことから、より安全かつ迅速に微量PCB汚染油を処理でき、さらにPCB除去後の油の再利用も可能となる、新しい処理技術の開発が強く望まれている。

著者らは、前述の6位修飾 $\beta$ -CDを用いることで、油中から塩素化芳香族化合物を吸着除去できることを明らかにした<sup>11)</sup>(図6)。TBDMS- $\beta$ -CDは、絶縁油中の1,2,4-トリクロロベンゼンや1,3,5-トリクロロベンゼンに対し高い除去能を示し、さらに、4-クロロビフェニルや2-クロロビフェニル、4,4'-ジクロロビフェニルなどの低塩素化PCBも除去できることがわかった。また、ここで形成された包接錯体を有機溶剤で洗浄することで、除去した塩素化芳香族化合物を収率良く回収することもできた。油中に混入した物質を吸着除去する従来法として、活性炭やゼオライトに吸着させる方法がよく知られているが、これらは再利用が難しく、吸着した物質を回収するのに膨大なエネルギーを必要とする。特に、有害物質を除去する場合、有害物質が吸着した使用済み活性炭やゼオライトが二次汚染物となってしまうことが大きな問題となっている。その一方で、著者らの6位修飾 $\beta$ -CDを用いれば、吸着した有害物質は有機溶剤で洗浄するだけで簡単に収率良く回収でき、6位修飾 $\beta$ -CDも再利用可能となる。これにより、油中に混入した有害物質の迅速かつ省エネルギー的な除去・回収につながると考えられる。しかし、PCB吸着剤

としての実用性を考えると、その合成コストを下げ、低塩素化PCBのみならずあらゆるPCBを除去できるCD誘導体を開発する必要がある。

そこで、低コストで合成でき、4塩素化体以上の立体的にかさ高いPCBを含めた、あらゆる種類のPCBに対応できる吸着剤として、 $\gamma$ -CDをテレフタル酸ジクロライドを用いて架橋した $\gamma$ -CDポリマー(図2b)を設計・合成した<sup>22)</sup>。この $\gamma$ -CDポリマーでは、 $\gamma$ -CDの空孔サイズよりも大きなPCB分子に対しては、複数の $\gamma$ -CDユニットが上下左右から囲むようにしてPCB分子を包接することが可能となる。 $\gamma$ -CDとテレフタル酸ジクロライドをピリジン溶媒中、1:8のモル比で反応させて得られる $\gamma$ -CDポリマーを吸着剤に用いて、絶縁油中のPCBに対する吸着能を検討したところ、吸着温度を80°Cに設定することですべてのPCBを絶縁油中からほぼ完全に除去することができた(図7)。また、実際に保管されている微量PCB汚染絶縁油(Kanechlor 500)からもPCBをほぼ完全に除去することができ、汚染絶縁油中に混入している微量PCBの除去に高い効果を示すことがわかった。さらに、吸着後の $\gamma$ -CDポリマーを溶剤で洗浄することで、吸着したPCBを定量的に回収することができた。洗浄後の $\gamma$ -CDポリマーは30回以上再利用できることも明らかになった。また、 $\gamma$ -CDの代わりに、2位と3位をメチルしたジメチル $\beta$ -CDをジイソシアネート類で架橋して得られる $\beta$ -CDポリマーを吸着剤に用いた時も、絶縁油中のPCBをほぼ完全に除去することができた<sup>23)</sup>。吸着されたPCBは、有機溶媒で洗浄することで収率良く回収でき、より低コストで簡

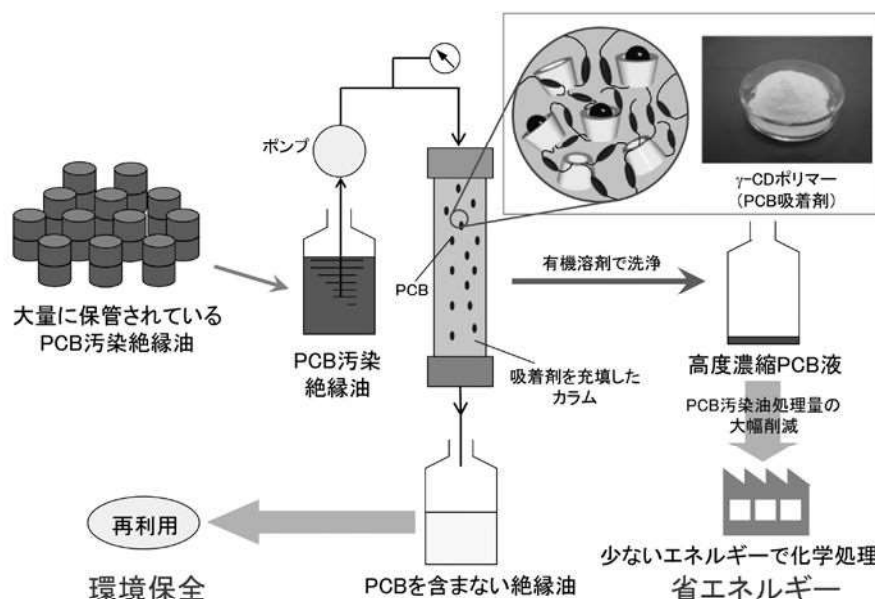


図8 PCB 汚染油から PCB を除去・回収するシステムの模式図

便に合成できる実用的なPCB吸着剤を開発した。

この $\gamma$ -CDポリマーを大型のカラム内に充填し、その中をPCB汚染油が通過するシステム（図8）を組むことで、大量のPCB汚染油を環境に負荷を与えずに安全に無害化処理することができる。この処理後の油は、我が国での無害化油の基準値である0.5ppmをはるかに下回るPCB濃度となるため、再利用が可能となる。また、使用後の吸着剤充填カラムを低沸点の溶剤で洗浄し溶剤を留去することで、PCBを少量の高濃縮液として回収することができ、現行のPCB処理施設で省エネルギー的に無害化処理することが可能となる。吸着剤は次のPCB汚染油の処理に繰り返し利用できる。さらに、この吸着剤は植物由来のデンプンから生産される化合物であり、PCB分解処理条件で容易に分解されることから二次汚染物となる危険性はないと考えられる。

## 5. おわりに

ドーナツ型オリゴ糖のシクロデキストリンは、ホスト-ゲスト化学における代表的なホスト分子として30年以上にもわたって研究されてきた。またその優れた生体適合性と環境適合性から、工業的にも広く利用されてきた。しかし、油や非極性溶媒の中ではほとんど包接能力を示さないといった、従来からの考えがシクロデキストリンの応用範囲を狭めていた。本稿では、これまでのシクロデキストリンの常識を覆し、新しいシクロデキストリン化学誕生への

足掛かりとなる研究成果について概説した。ここで紹介した、有機溶媒や油の中で高い包接能力を示す修飾シクロデキストリンを用いることで、油中に混入した有害物質の除去が可能となるとともに、有機溶媒中での様々な化学反応へも利用することができる。環境への負荷が少なく、リサイクル性と生分解性を併せもつ材料であるシクロデキストリンの新機能を開拓し、その空孔をより有効に利用することで、学術の進展に貢献できるとともに、我が国の産業の活性化にも貢献できると考えている。

最後に、ご指導いただいた先生方、共同研究者の皆様へ深く感謝致します。

## 参考文献

- 1) G. Wenz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **33**, 803 (1994).
- 2) J. Szejtli, T. Osa, *Comprehensive Supramolecular Chemistry* (J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn ed.), Pergamon, Oxford, Vol. 3 (1996).
- 3) M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **98**, 1875 (1998).
- 4) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **98**, 1997 (1998).
- 5) S. Murai, S. Imajo, Y. Takasu, K. Takahashi, K. Hattori, *Environ. Sci. Technol.* **32**, 782 (1998).
- 6) G. Crini, M. Morcellet, *J. Sep. Sci.* **25**, 789 (2002).
- 7) A. Alsbaiee, B. J. Smith, L. Xiao, Y. Ling, D. E. Helbling, W. R. Dichtel, *Nature* **529**, 190 (2016).

- 8) C. Y. Chen, C. C. Chen, Y. C. Chung, *Bioresour. Technol.* **98**, 2578 (2007).
- 9) S. Kawano, T. Kida, S. Takemine, C. Matsumura, T. Nakano, M. Kuramitsu, K. Adachi, M. Akashi, *Chem. Lett.* **42**, 392 (2013).
- 10) K. A. Connors, *Chem. Rev.* **97**, 1325 (1997).
- 11) T. Kida, Y. Fujino, K. Miyawaki, E. Kato, M. Akashi, *Org. Lett.* **11**, 5282 (2009).
- 12) T. Kida, T. Iwamoto, Y. Fujino, N. Tohnai, M. Miyata, M. Akashi, *Org. Lett.* **13**, 4570 (2011).
- 13) H. Asahara, T. Iwamoto, T. Kida, M. Akashi, *Tetrahedron Lett.* **54**, 688 (2013).
- 14) H. Asahara, T. Kida, T. Hinoue, M. Akashi, *Tetrahedron* **69**, 9428 (2013).
- 15) T. Kida, T. Iwamoto, H. Asahara, T. Hinoue, M. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 3371 (2013).
- 16) H. Asahara, T. Kida, T. Iwamoto, T. Hinoue, M. Akashi, *Tetrahedron* **70**, 197 (2014).
- 17) A. Munoz de la Pena, T. Ndou, J. B. Zung, I. M. Warner, *J. Phys. Chem.* **95**, 3330 (1991).
- 18) M. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4418 (2000).
- 19) M. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 813 (2002).
- 20) F. D'Anna, S. Riela, M. Gruttadauria, P. L. Meo, R. Noto, *Tetrahedron* **61**, 4577 (2005).
- 21) V. P. Kumar, P. A. Kumar, I. Suryanarayana, Y. Venkata, D. Nageswar, K. R. Rao, *Helv. Chim. Acta.* **90**, 1697 (2007).
- 22) S. Kawano, T. Kida, K. Miyawaki, Y. Noguchi, E. Kato, T. Nakano, M. Akashi, *Environ. Sci. Technol.* **48**, 8094 (2014).
- 23) S. Kawano, T. Kida, K. Miyawaki, Y. Fukuda, E. Kato, T. Nakano, M. Akashi, *Polym. J.* **47**, 443 (2015).

(応化 平成元年卒 3年前期)