

氏名	西山 淳也			
学位の種類	博士 (理学)			
学位記番号	博甲第 200 号			
学位授与の日付	2015 年 9 月 30 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
学位論文の題目	高速能動輸送の開発と一方向多段輸送系への展開			
論文審査委員	主査	神奈川大学	教授	木原 伸浩
	副査	神奈川大学	教授	菅原 正
	副査	神奈川大学	教授	平田 善則
	副査	神奈川大学	教授	堀 久男

## 【論文内容の要旨】

本論文は、生体分子モーターが ATP によるリン酸化を駆動力として一方向に移動していることから、リン酸化と等価な反応としてアシル化を用いた一方向移動系の開発について述べたものである。本論文は、第一章「緒論」、第二章「高速能動輸送系の開発」、第三章「高速アシル化による能動輸送を利用した一方向移動」、第四章「多段一方向移動系への展開」、および第五章「総括」から構成されている。以下、各章ごとにその要旨を述べる。

### 第一章 緒論

本論文の研究目的を明らかにすべく、天然分子モーターと人工分子モーターの動作原理について概説し、人工的に分子モーターを駆動するために解決すべき課題について論述している。

天然の分子モーターでは平準で周期的なポテンシャルを持つ track 上を、ATP の加水分解のエネルギーを用いてエントロピーの低下を補いながら、mover が一方向に動く。このとき、偏りのあるブラウン運動から一方向移動が取り出されていることが知られているが、ブラウン運動に偏りがあることだけでは一方向移動を実現することはできない。天然分子モーターが偏りのあるブラウン運動からどのようにして一方向移動を取り出しているのかは明確ではない。そこで、二級アンモニウム塩を track、クラウンエーテルを mover とするロタキサンをプラットフォームとして用い、ATP によるリン酸化と等価な反応であるアシル化をエネルギー源として用いて、クラウンエーテル mover の能動輸送と、それを用いた一方向移動系の開発を行った。

### 第二章 高速能動輸送系の開発

二級アンモニウム塩とジベンゾ-24-クラウン-8 (DB24C8) からなるロタキサンでは、末端置換基を嵩高くすると、末端置換基の立体障害に基づく能動輸送が可能であることが知られている。しかし、これまで開発されてきた能動輸送系では、能動輸送を可能にする嵩高い末端置換基のため、DB24C8 を track に直接セットすることができなかった。そのため、決められた track の上で DB24C8 を mover として運ぶことができなかった。そこで、末端置換基について検討し、末端置換基をシクロペンチル基とすると、DB24C8 が速やかに track 上にセットされるにもかかわらず、シクロペン

チル基が十分嵩高い置換基として振る舞い、高速アシル化条件下では定量的な能動輸送が可能になることを見出した。末端置換基の相対的な嵩高さを、擬ロタキサン形成時の錯解離速度定数で見積もった。擬ロタキサンが定量的に形成され、なおかつ、アシル化が高速で起こるような反応条件やアシル化剤を選ぶと能動輸送効率が向上した。末端置換基をイソプロピル基や *sec*-ブチル基とすると、末端置換基として小さすぎて能動輸送の効率が大きく低下した。一方、3-ペンチル基は末端置換基として嵩高すぎて、DB24C8 を track 上にセットすることができなかった。これらのことから、シクロペンチル基が高効率の能動輸送を可能にする末端置換基として特別の存在であることが明らかとなった。また、シクロペンチル基とアンモニウム塩部位の間にはメチレン基を1つ挟むことが必要であり、スペーサーが長くても短くても能動輸送効率は低下した。得られた能動輸送生成物のX線結晶構造解析から、track と mover の間に働く相互作用が能動輸送効率を高めていることが示唆された。

### 第三章 高速アシル化による一方向移動を利用した一方向移動

*tert*-ブチル基はロタキサン上の DB24C8 に対して、輪と軸の間に相互作用があるときは嵩高い置換基として振る舞い、DB24C8 は軸から抜けられない。それに対して、輪と軸との間に相互作用がないときは、DB24C8 が軸から抜けて行くことを許す。そこで、末端置換基としてシクロペンチル基と *tert*-ブチル基をもつ二級アンモニウム塩を track として用意し、この track 上での DB24C8 の一方向移動を検討した。末端置換基の嵩高さが大きく異なるので、DB24C8 はシクロペンチル基側から track にセットされた。この状態で高速アシル化すると、やや効率は悪いものの DB24C8 は能動輸送された。この状態で加熱したところ、DB24C8 は *tert*-ブチル基を通過して track の外に出た。このことから、track 上での DB24C8 の一方向移動系を実現した。アシル化剤として脱保護可能なものを用いれば、繰り返し一方向輸送できる可能性があることを論じた。

### 第四章 多段一方向移動系への展開

平準で周期的なポテンシャルを持つ track 上で長距離の輸送を行うためには、各繰り返し区間を区切る置換基として、区間の間を速やかに移動させながら、能動輸送を効率的に引き起こすことのできる嵩高さをを持った置換基が必要である。適切な置換基で区切られている場合、track 上のアンモニウム塩が異なる保護基で交互に保護されていれば、それらの保護基を脱保護-高速保護を繰り返すことで、track が平準なポテンシャル面を持っていても能動輸送によって長距離の一方向輸送が可能になると考えられる。第三章で、*tert*-ブチル基が優れた末端置換基となったことから、*tert*-ブチル基と同等の嵩高さを持つと考えられるイソプロピリデン基を track の各区間の区切りとして用いることを検討した。平準で周期的なポテンシャルを持つ track のモデル化合物として、最初の2区画を取り出した track を用意した。2つのアンモニウム塩部位をイソプロピリデン基で区切り、第二の区画のアンモニウム塩部位を脱保護可能なアシル基で保護しておき、第一の区画に末端封鎖法で DB24C8 を配置した。track の構造に基づいた適切な保護基とアシル化剤の組み合わせを検討した結果、第一の区画で高速アシル化による能動輸送を行った後、第二の区画の保護基を脱保護すると、DB24C8 はイソプロピリデン基を速やかに乗り越えて第二区画に輸送されることが明らかになった。このとき、DB24C8 が第一区画に残った状態と第二区画のアンモニウム塩上に輸送された状態の間に平衡が観測された。第二区画でアンモニウム塩の高速アシル化を行うと、イソプロピリデン基が効果的な立体障害として働き、DB24C8 が定量的に能動輸送された。このことから、イソプロピリデン基は、区間の間での DB24C8 の移動を妨げないにも関わらず、定量的な能動輸送を可能にする立体障害をもたらす置換基となり、区間の区切りに求められる二役をいずれも満

足する効果的な置換基となることが明らかとなった。第二段階の能動輸送された DB24C8 は末端に配置した *tert*-ブチル基を通して track の外に出た。このことから、track 上での DB24C8 の多段一方向移動を実現した。さらに、末端置換基としてシクロペンチル基やシクロヘキシル基を用いることで、末端封鎖法を用いることなく、DB24C8 を直接 track 上にセットすることも検討し、能動輸送効率が track の構造に大きく影響されるという結果を得た。

## 第五章 総括

論文全体をまとめて論述し、人工的な多段一方向移動分子モーターについて今後の展望を述べた。末端にシクロペンチル基を配し、ポリアンモニウム塩の各区間がイソプロピリデン基で区切られた、平準で周期的なポテンシャル面を持つ track 上で、各アンモニウム塩が異なる保護基で交互に保護されていれば、シクロペンチル基を通して DB24C8 mover をセットし、高速アシル化により能動輸送した後、各保護基の脱保護と高速アシル化を繰り返すことで、各区間の間を能動輸送しながら長距離に渡る一方向移動が可能になる、という展望を論じた。また、天然分子モーターとの関連についても述べ、天然分子モーターの動作機構について提案が可能なことを述べた。

# 【論文審査の結果の要旨】

本論文は、天然の分子モーターの駆動機構を念頭に、有機化学の観点から人工一方向移動分子モーターの構築について論じたものである。天然の分子モーターが ATP によるリン酸化をエネルギーとして駆動されているのに対し、リン酸化に相当する反応としてアシル化を用いて人工分子モーターを構築した。天然分子モーターで重要な役割を果たす偏りのあるブラウン運動を人工的に実現し、偏りのあるブラウン運動を高速アシル化で固定することにより能動輸送を行ない、一方向移動を取り出すことに成功している。効率的に能動輸送を行なうためにどのような条件を満たさなければならないかを詳細に論じ、反応条件だけでなく、シクロペンチル基やイソプロピリデン基といった置換基の重要性を論証した。さらに、これらの置換基を効果的に利用することで、一方向移動系や、平準で周期的なポテンシャル面を持つ track 上での多段一方向移動を実現した。論証は論理的で根拠となる実験結果、証拠も明確でしかも豊富である。本論文は天然の分子モーターが熱力学の第二法則に反することなく駆動可能であることを示し、天然分子モーターの駆動機構に対しても一石を投げている。本論文の重要な成果は、平準で周期的なポテンシャル面上を長距離に渡って一方向輸送する人工一方向移動系を設計するための分子設計指針が明確になったことであり、有機化学のみならず、生化学、物理化学、ナノ工学の発展に大きく貢献するものと考えられる。以上のことから、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値があるものと認められる。