

## 目次

	Page
第一章 緒論.....	1
参考文献.....	22
第二章 高効率能動輸送系の開発.....	24
第一節 緒論.....	24
第二節 <b>2-6-H<sup>+</sup></b> の合成.....	27
第三節 末端置換基 R <sup>1</sup> の相対的な嵩高さ.....	31
第四節 高速アシル化による高効率能動輸送の開発.....	33
第五節 能動輸送効率への末端置換基の効果.....	38
第六節 結晶構造と分子内相互作用.....	40
第七節 ロタキサン形成に伴う <sup>1</sup> H-NMR スペクトルの変化.....	42
第八節 結論.....	43
第九節 実験項.....	44
第十節 参考文献.....	57
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.....	58
第一節 移動方向の制御.....	58
第二節 シクロペンチル基と <i>tert</i> -ブチル基を末端官能基とするアンモニウム塩上 での一方向移動.....	61
第三節 結論.....	65
第四節 実験項.....	66
第五節 参考文献.....	70
第四章 多段一方向移動系への展開.....	71
第一節 平準な周期的ポテンシャル面の一方向移動.....	71
第二節 <b>4-1</b> の合成.....	73
第三節 脱アシル化ーアシル化による区画間の一方向移動.....	77
第四節 多段一方向移動系への展開.....	82
第五節 <b>4-26-H<sup>+</sup></b> の合成.....	83
第六節 シクロヘキシル基のスリッピングから始まる一方向移動系.....	85
第七節 シクロペンチル基のスリッピングから始まる一方向移動系.....	89
第八節 結論.....	92
第九節 実験項.....	94
第十節 参考文献.....	105
第五章 総括.....	106

測定機器および溶媒・試薬 ..... 111

発表論文 ..... 112

## 第一章 緒論

### 第一章 緒論

生体内の化学反応についての知見は、日々進歩する科学技術の向上により新たな発見が相次ぐことで拡大の一途を辿っている。また、そのような知見が様々な論争を引き起こし、生物科学以外の分野からも注目を集めている。一方、20世紀の有機化学の急速な進歩は、酵素をしのぐ能力を持った触媒系や、生体内の化学反応では実現しえない分子変換を可能にしてきた。しかしながら、人工触媒系では実現できない酵素反応は数多くあり、酵素は未だに工業的な化合物の生産手法としても広く用いられている。多くの生体内反応の分子機構は解明されておらず、酵素反応の理解は、学術分野の発展に大きく刺激を与えている。生体内で実際に行われている反応であれば、人工化合物でも原理的には実現可能であると期待され、分子機構が未解明の生体機能を人工的に実現することには多くの注目が集まっている。そのような未解明の生体機能として、分子モーターがある。分子モーターは化学エネルギーを機械的な運動に変換する分子系である。ただし、その運動方向がランダムであるならモーターは意味を持たない。分子モーターは一定方向に制限された運動を引き起こす機能を持つ分子系である。

天然における分子モーター<sup>1)</sup>には、大きく分けて、回転軸の周りで回転する回転モーターと、レール上を歩くように進むリニアモーターがある。

回転分子モーターの代表例としてミトコンドリア内膜にあるATP合成酵素<sup>2)</sup>や鞭毛<sup>3)</sup>などがよく知られており、生命現象の重要な部分を担っている。鞭毛は、数十種のたんぱく質が数万分子集合したきわめて複雑な分子システムである。それに対し、ATP合成酵素は比較的少数のたんぱく質からなるシステムであり、よく研究されている。ATP合成酵素の構成を模式的にFigure 1-1に示す。ATP合成酵素は、内膜中にある $F^0$ と膜外に突き出ている $F^1$ の2つの部位から構成されている。 $F^1$ は3つの $\alpha$ ユニットと3つの $\beta$ ユニットが交互に配列してできている。 $F^0$ と $F^1$ の間は棒状の $\gamma$ ユニットでつながれ、 $\gamma$ ユニットが $F^0$ と $F^1$ の共通の回転軸である。

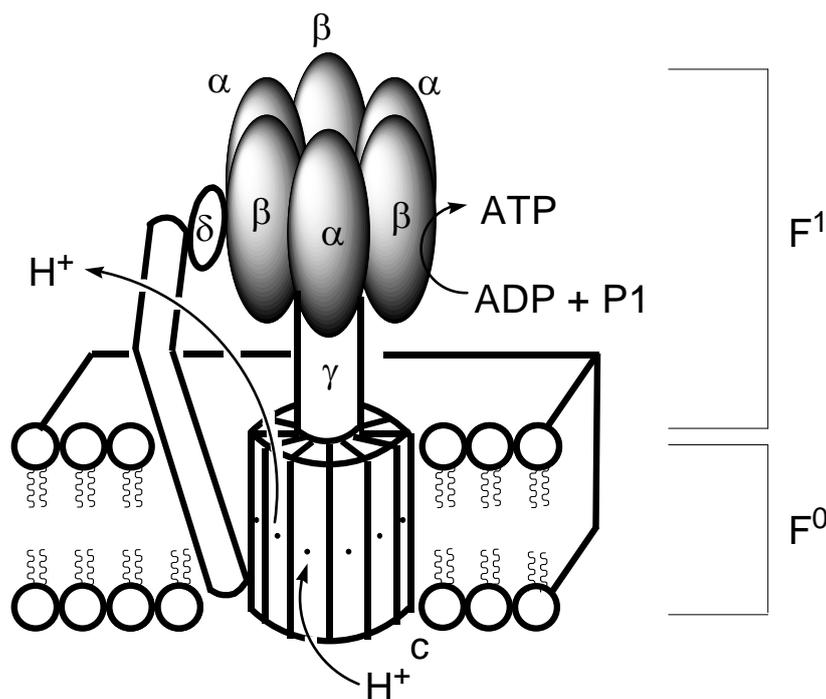


Figure 1-1. Schematic representation of ATPase.

ATP合成酵素は一方方向に回転しながらATPを合成あるいは分解する<sup>4)</sup>。ATP合成酵素の回転はプロトン勾配あるいはATPによって駆動されるが、F<sup>0</sup>はプロトン勾配を、F<sup>1</sup>はATPを、それぞれエネルギー源とする分子モーターである。膜内外にプロトン勾配がある時、プロトンはF<sup>0</sup>を通して流れ、そのときF<sup>0</sup>は一方方向に回転する。この時F<sup>1</sup>はγユニットを通じて一方方向に回されることになり、その回転の作用によってATPを合成する反応を触媒する。逆に、F<sup>1</sup>が触媒となってATPを加水分解すると、F<sup>1</sup>は逆向きに回転する。その回転はγユニットを通じてF<sup>0</sup>に伝わり、F<sup>0</sup>はプロトンをくみ出しプロトン勾配を作り出す。ATP合成酵素は天然の回転分子モーターとしては最小のものであるが、ATPやプロトン勾配がどのように作用して一方方向に回転しているのか、分子レベルでのメカニズムについてはブラウン運動を利用して効率よく働いているのであると示唆されている<sup>4)</sup>以外はよくわかっていない。

人工的な回転分子モーターもATPに代わるようなエネルギーの供給を行うことによって駆動されている。Feringaらはアリアルラクトン**1-1**を用いて一方方向の360°回転を実現させた (Figure 1-2)<sup>5)</sup>。ラクトン**1-1**は(S)-CBSを触媒とするボラン還元によって高立体選択的に不斉還元され、一方の軸不斉を持つ**1-2**となる。この**1-2**はフェノール性水酸基の保護と一級アルコールの酸化によって**1-3**に変換される。**1-3**のPMB基を脱保護し、ラクトン化すると、**1-1**から一方方向に180°回転した**1-4**になる。**1-4**を再び(S)-CBSを触媒として不斉還元して得られる**1-5**は、フェノール性水酸基の保護と一級アルコールの酸化によって**1-6**へと変換され、Allyl基の脱保護とラクトン化を行うと、さらに一方方向に180°回転して**1-1**へと戻る。この一連の反応ではラクトンの不斉還元をエネルギー源として、一方方向回転を実現している。



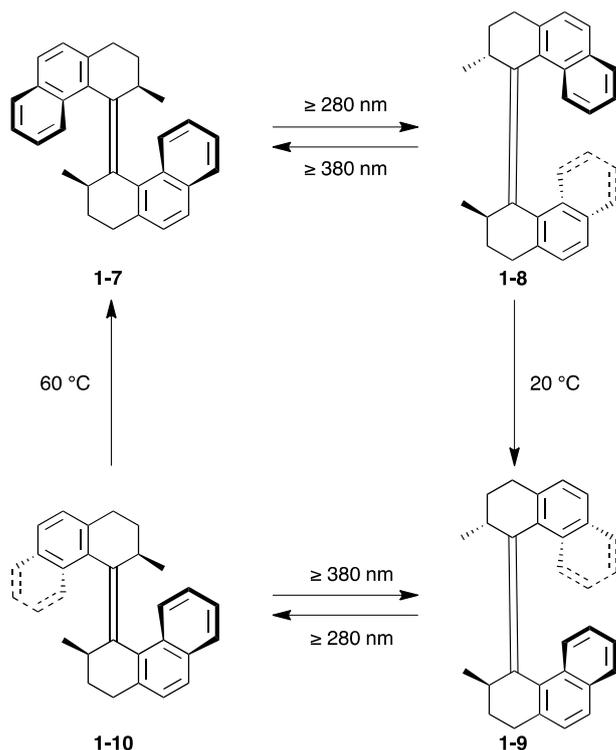


Figure 1-3. Artificial rotary molecular motor using photoisomerization

このように、Feringaは、回転分子モーターの駆動力としてラクトンの不斉還元や光異性化反応を用いて一方向回転を実現している。また、光異性化反応を行うような官能基は分子モーターの構造に簡単に導入できることから、人工的な一方向回転の系における駆動エネルギーとして光異性化反応はよく用いられる<sup>7)</sup>。しかしながら、天然に存在する回転分子モーターは光異性化反応のような特別な反応を用いていないだけでなく、多段階の反応も必要としていないことから、単純な化学反応で分子モーターを駆動させることが原理的には可能であると考えられる。

天然には回転モーターだけでなくリニアモーターも存在する。ミオシン<sup>8)</sup>、キネシン<sup>9)</sup>、ダイニン<sup>10)</sup>などのたんぱく質もまたATPをエネルギー源として、たんぱく質のポリマーから成るレールに沿って一方向に移動している。直線的な運動は、機械の動作としても基本的な動きであるが、生体内においても基本的な動きである。生体内では、原形質流動や細胞内小器官輸送、有糸分裂の際の染色系の移動、筋肉の収縮といった運動がたんぱく質のリニアモーターによって駆動される。ミオシンは、アクチンが並んだレールに沿って移動し、キネシンとダイニンは $\alpha$ チューブリンと $\beta$ チューブリンが並んだ微小管をレールとして移動する。

キネシンは、1985年にイカの神経軸索で見出された<sup>11)</sup>。細胞で細胞内小器官の輸送を行い、順行性軸索流（神経体からシナプス末端へ向かう）や細胞分裂時の中心体の分離と紡錘体の形成などに重要な役割を担っている。様々な種類のキネシンがあるが、典型的なキネシンは、340個のアミノ酸からなる相同な2つの球状頭部を持ち（Figure 1-4）、2つの頭部が微小管との結合・解離を交互に繰り返しつつ、微小管のプラス端（重合端）側に

向かうものである。キネシンの特徴は、頭部 1 個だけでも移動の際に微小管から解離することなく、長距離 (1  $\mu\text{m}$ 程度) かつ長時間 (1秒程度) にわたって運動を持続することである<sup>12a)</sup>。キネシンは、モーターとなる頭部の分子量が39,000程度しかなく、大腸菌を使って容易に大量発現できることから詳しく調べられている<sup>12b)</sup>それらの結果から、キネシンの動作原理に関して以下の二つの仮説が有力となっている。

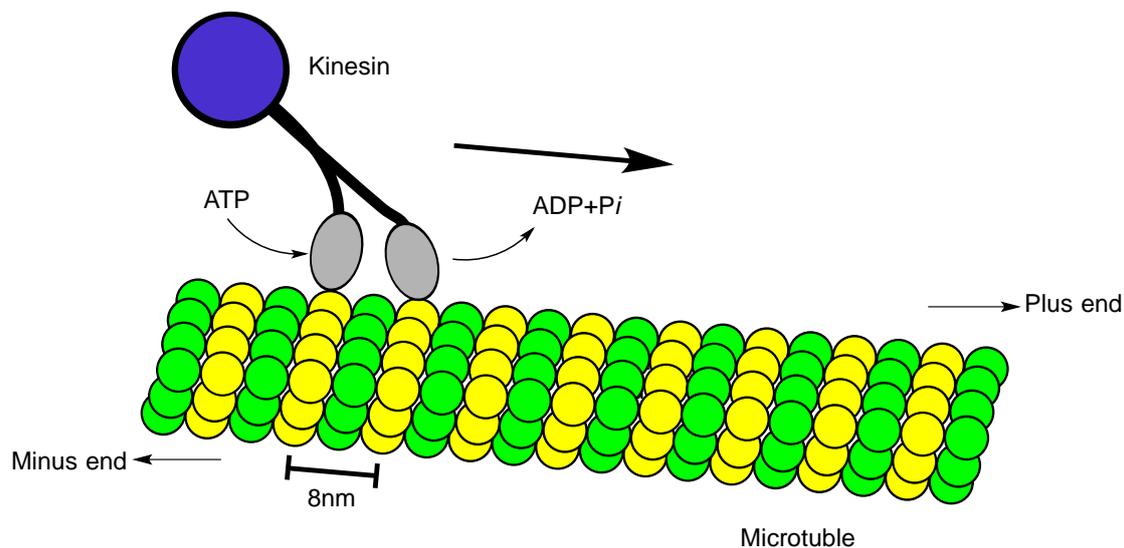


Figure 1-4. Kinesin-microtubule system

Hand-over-handモデルを以下に示す (Figure 1-5) <sup>12c, d, e)</sup>。最初、キネシンの2つの頭部はADPと結合している (I)。一方の頭部がADPを解離すると、微小管と強く結合するようになる。この時、もう一方の頭部はADPを結合したままなので解離状態にある (II)。次に、微小管と結合している側の頭部にATPが作用し、尾部の構造変化が誘起される (III)。その結果、微小管から解離している側の頭部は前方に移動する (IV)。次いでATPがADPとリン酸に分解されると、この作用で前方に移動していた頭部はADPを放出して微小管と結合する (V)。次いで、後に残された頭部はリン酸を放出する。ADPは結合したままなので微小管から解離する (VI)。これで一歩進んだことになる。ここで、微小管と結合している前頭部に対してATPが作用することで再び尾部の構造変化が誘起される、というものである。

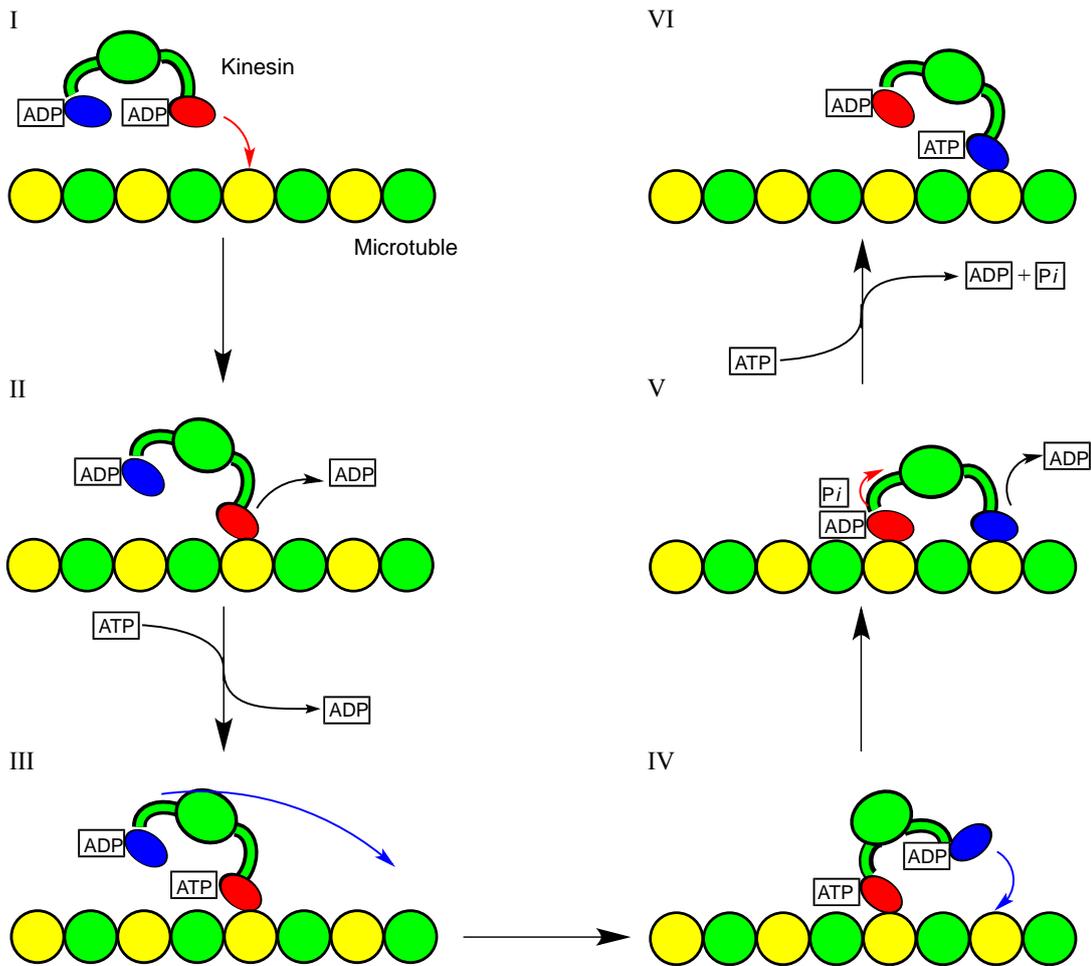


Figure 1-5. Hand-over-hand model in kinesin-microtubule system

このようにHand-over-handモデルはキネシン分子自身の構造変化を重視するものであるが、ATPが分子レベルで具体的にどのように作用し、キネシンの分子がどのように方向性を決めているのかは明らかになっていない。

Hand-over-handモデルに対する駆動理論としてBiased-Brownianラチェットモデルが提案された。ラチェットとは非対称な歯を持つ歯車と掛け金からなる機械である。ラチェットの歯車は非対称であるため、掛け金は歯を一方にしか乗り越えられない。その結果、歯車は一方にしか回転できないことになる (Figure 1-6)。

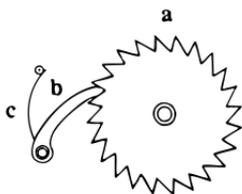


Figure 1-6. A ratchet: (a) gear (b) pallet (c) spring to keep pallet

実際、キネシンを担持したポリスチレンビーズを微小管に結合させ、光ピンセットを

用いてビーズを微小管に平行にプラス端、あるいはマイナス端方向に動くように負荷を加えたところ、破断力はプラス端側よりもマイナス端側のほうが約1.4倍大きく、キネシンと微小管の相互作用の大きさは微小管の向きに関して非対称となっていた<sup>12d)</sup>。このキネシン-微小管相互作用のポテンシャルの非対称性とブラウン運動（熱揺らぎ）とが中心的な役割を果たしていると主張するのが、**Biased Brownian** ラチェットモデルである<sup>13)</sup>。

柳田らは単頭ミオシンがアクチンレール上をどのように動いているかを、光ピンセットを用いて検証した。その結果、単頭ミオシンはATP一回の加水分解で一步当り約5.5 nmのステップを複数繰り返したのち一方方向への移動を達成していることを見出した<sup>14)</sup>。すなわち、単頭ミオシンはこの過程で、ランダムにブラウン運動しているのではなく、方向に偏りのあるブラウン運動をしており、その結果一方方向移動が引き起こされる。単頭ミオシンの一步当りの移動距離である5.5 nmはアクチンの大きさすなわちアクチンフィラメント上の周期に相当し、複数回のステップの結果アクチン2~5個分の移動がおきる。この結果は、1回の加水分解によって単頭キネシンがマイクロチューブ一つ分動くとするHand-over-handモデルでは説明がつかない。

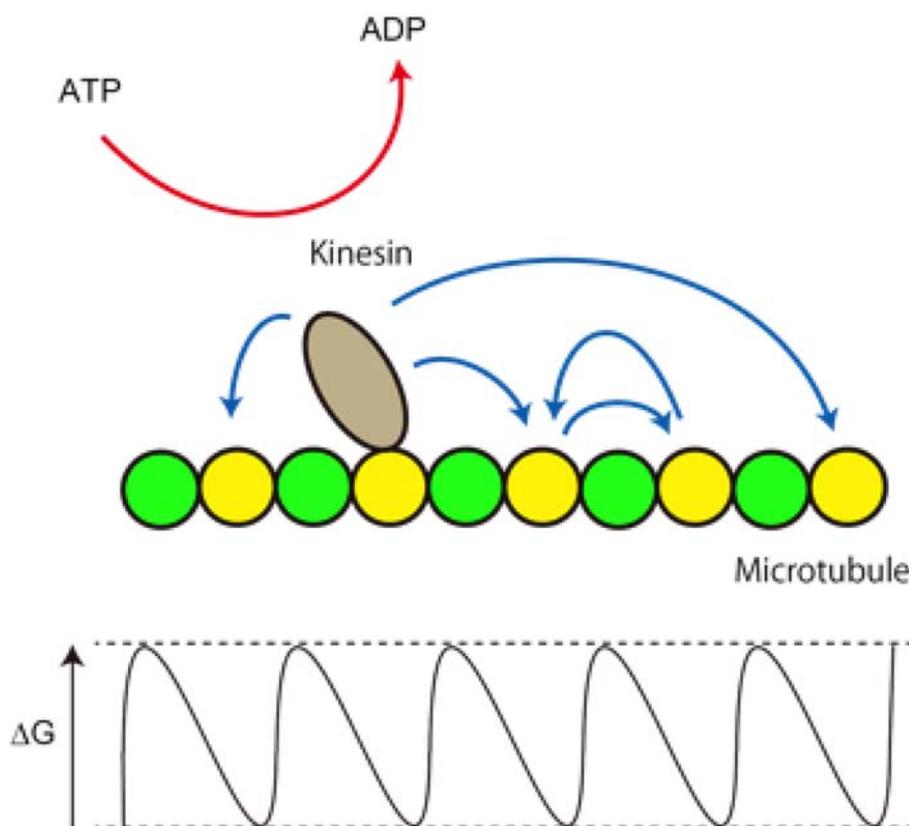


Figure 1-7. Biased Brownian ratchet model of single kinesin on microtubule

しかし、相互作用ポテンシャルの非対称性とブラウン運動だけから一方方向移動が取り出せるなら、第二種永久機関が実現できたことになり、熱力学の第二法則に反することになる。このことを考察するためにFeynmanは問題を単純化し、Figure 1-8に示すようにブラウン運動によって不規則に振動する羽根をくさび形の歯車と軸でつないだ分子レベルの

ラチェットを考えた。歯車が留め具によって一方向にしか回れないのであればブラウン運動から一方向回転を取り出し永久機関が実現できることになる。しかし、Feynmanは羽の温度 $T_1$ と歯車の温度 $T_2$ が等しいと一方向回転を取り出すことは不可能なことを示した。ここで $T_1 > T_2$ として温度勾配を持たせれば、この温度勾配をエネルギー源としてランダムなブラウン運動から一方向回転運動を取り出すことができる<sup>15)</sup>。これは熱力学の第二法則に反しない。

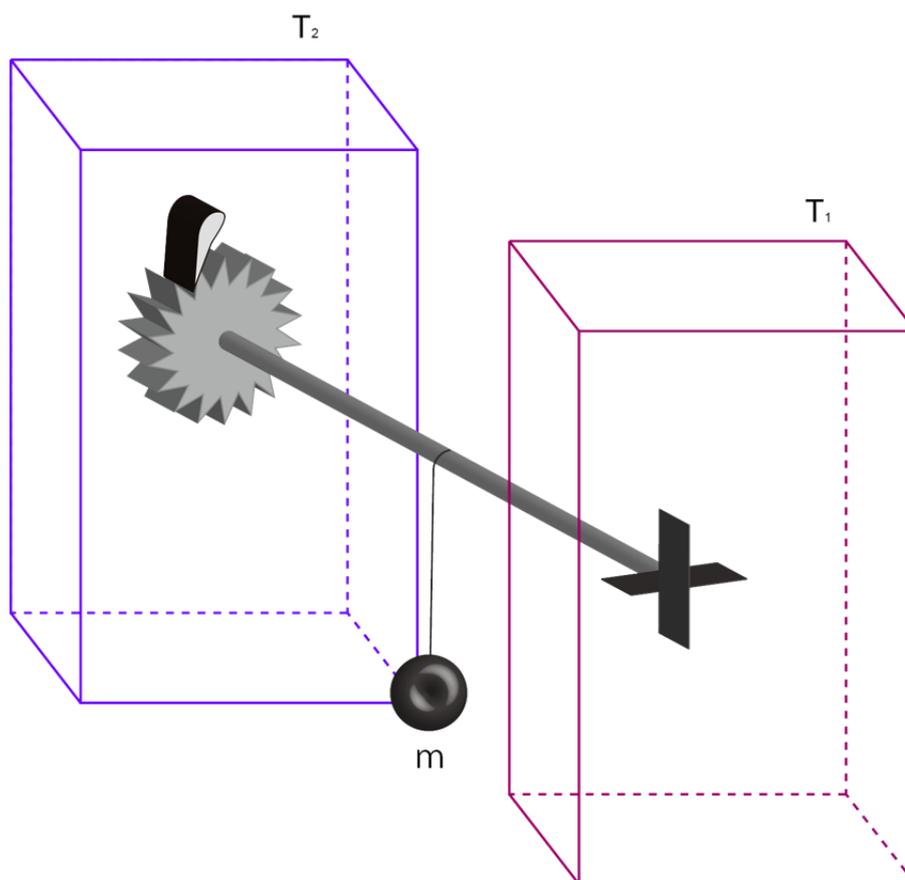


Figure 1-8. Feynman's ratchet

もしキネシンが微小管上のラチェット構造から直接偏りのあるブラウン運動を取り出して一方向に移動しているなら、熱力学の第二法則によらず、一方向に移動していることになる。したがってラチェット構造を持つ分子が留め具に沿って一方向のブラウン運動を引き起こせるかどうかの問題である。

Kellyらは、トリプチセンとヘリセンを組み合わせたラチェット分子**1-11**を合成した (Figure 1-9a)<sup>16)</sup>。**1-11**ではトリプチセン部位を歯車とすると、ヘリセン部位が掛け金となっている。ヘリセンはらせん状の構造をしており、反転はできない。ヘリセンの先はトリプチセンのベンゼン環の間に入り込み、Figure 1-9bに示すように、トリプチセン部位とヘリセン部位との間の結合の二面角に対して極度に非対称のポテンシャルを与える。そのためヘリセンはトリプチセンの歯を一方向にしか乗り越えられないのではないかと期待された。しかし、**1-11**の回転の様子を<sup>1</sup>H-NMRスペクトルで観察したところ、ヘリセン部

位は左右に同じ速度で回っていることが確認された。これは、たとえラチェット構造であっても右回転と左回転の活性化エネルギーが等しいためであり、ポテンシャルの非対称性だけでは等方的なブラウン運動（熱揺らぎ）から偏りのあるブラウン運動を取り出せないということ、すなわち、熱力学の第二法則は破られていないことを示している。2つの方向が自由に選べる時に一方向だけに回転（移動）すると自由度が1/2になるので一方向回転（移動）では1分子当り $k \cdot \ln 2$ のエントロピーの低下があると考えられる。エントロピーの低下に伴い自由エネルギーが増加するので、一方向回転（移動）をする過程では、外部から何らかの自由エネルギーを与えなければならないはずである。これがFeynmanのラチェットにおける温度勾配に相当し、天然分子モーターにおけるATPの役割であると考えることができる。

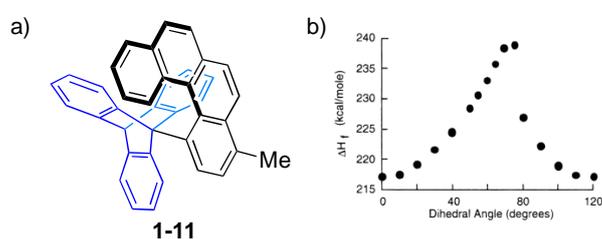


Figure 1-9. (a)molecular ratchet **1-11** (b) Calculated energy diagram for clockwise rotation around the triptycene/[4]helicene bond in **1-11**.

これまで様々な人工的一方向移動系が報告されているが、外部からの自由エネルギーの供給無しに駆動するよう見える一方向移動系がある。

Leighらはトラックの左右にプロピルフェニル基とナフチル基を持つ**1-12**上のmover (walker)の移動方向に偏りがあることを報告した(Figure 1-10)<sup>17)</sup>。**1-12**に*i*Pr<sub>2</sub>NEtを作用させるとwalkerは右に動き始め、ことで46時間後にはwalkerが最も右側に移動した**1-14**が主生成物となり、46%の収率で得られた。このwalkerの足場となるアミノ基を3、5、9と増やしても末端のナフチル基までwalkerが移動する。

この一方向移動系では一見するとキネシンー微小管系の二足歩行を連想させる。しかし、キネシンー微小管系の一方向移動が自由エネルギーの供給無しには駆動しないのと同様に**1-12**でもエネルギーの供給が行われている。このトラック上の一方向移動を駆動しているのは、ニトロフェニル基とナフタレン環とのCT相互作用であり、CT相互作用により熱力学的に安定な谷へ向かうようにwalkerは移動する。すなわち、**1-12**は周期的ポテンシャルを持つが、そのポテンシャル面は全体として平準ではなく、高エネルギー状態から低エネルギー状態へwalkerを落とす仕組みで作動している。一方、キネシンー微小管系では微小管（ポリマー）が平準な周期的なポテンシャル面を持つため、移動によるポテンシャルエネルギーの変化はない。従って、**1-12**におけるwalkerの移動は同じ周期的ポテンシャル上での一方向移動でも分子モーターの動きとは明確に異なる。

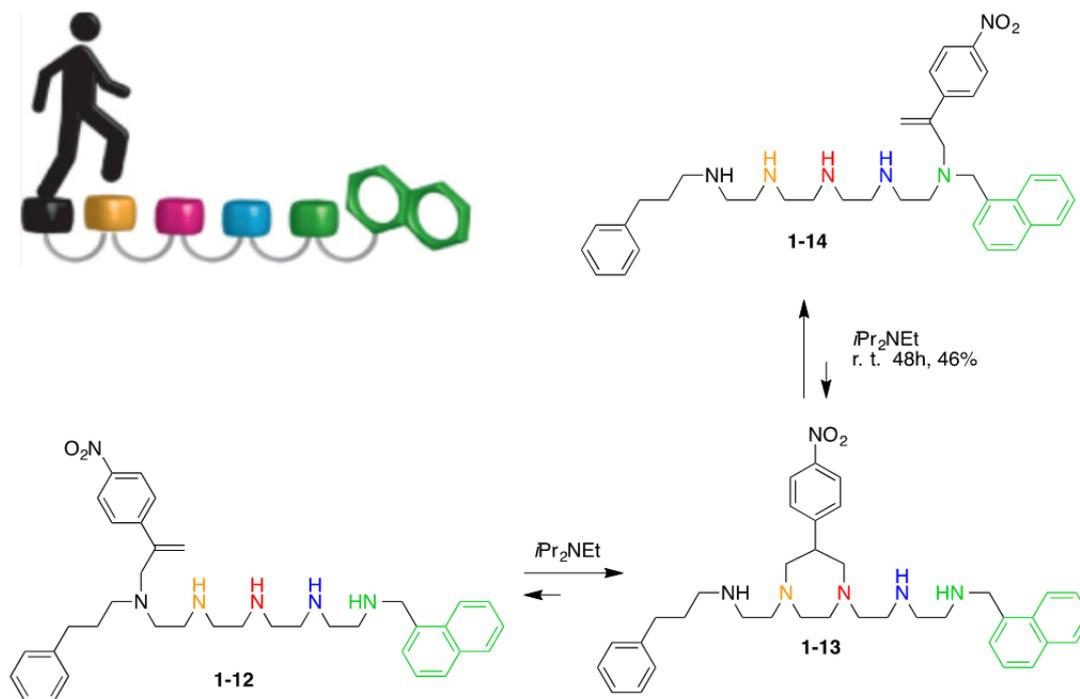


Figure 1-10. Molecular walker.

平準な周期的ポテンシャル上での一方向移動はエネルギー供給を必要とするため、そうでない一方向移動系に比べて格段に難しい。そのため、平準で周期的なポテンシャルを持つ人工一方向移動系の報告は少ない。

Leighらは、ほぼ平準なポテンシャル面を持つ系で、キネシンのHand-over-Handモデルに相当する二足歩行分子を実現した (Figure 1-11)<sup>17)</sup>。まずジスルフィドとアルデヒドの足場が交互に配置された(*E*)-スチルベン誘導体をレールとし、レールの左側に、ジスルフィドとヒドラゾンで二足歩行分子を結合させた分子モーター**1-15**を合成した。レールのスチルベン部位を365 nmの紫外光を照射して*E*体から*Z*体へ定量的に光異性化させると**1-16**が得られる。**1-16**では、ヒドラゾン部位に対し右側のジスルフィド部位が左側のジスルフィド部位よりも近くにある。そこで、DTTを用いてチオール/ジスルフィド交換反応を行うと、ジスルフィド結合は左側から右側へ移り、足を一步踏み出した**1-17**が得られる。**1-17**に500 nmの可視光を照射して*Z*体から*E*体へ定量的に光異性化すると**1-18**が得られる。**1-18**ではジスルフィド部位に対し右側のアルデヒド部位でヒドラゾンを作った方が左側でヒドラゾンであるよりも安定である。そのため**1-18**を酸で処理してヒドラゾン交換反応を行うと歩行部分が両足とも一步前に踏み出した**1-19**が得られる。これはFeringaの一方向回転分子モーター (Figure 1-3) と同じく、光によりエネルギー供給を受けて駆動する一方向移動系である。

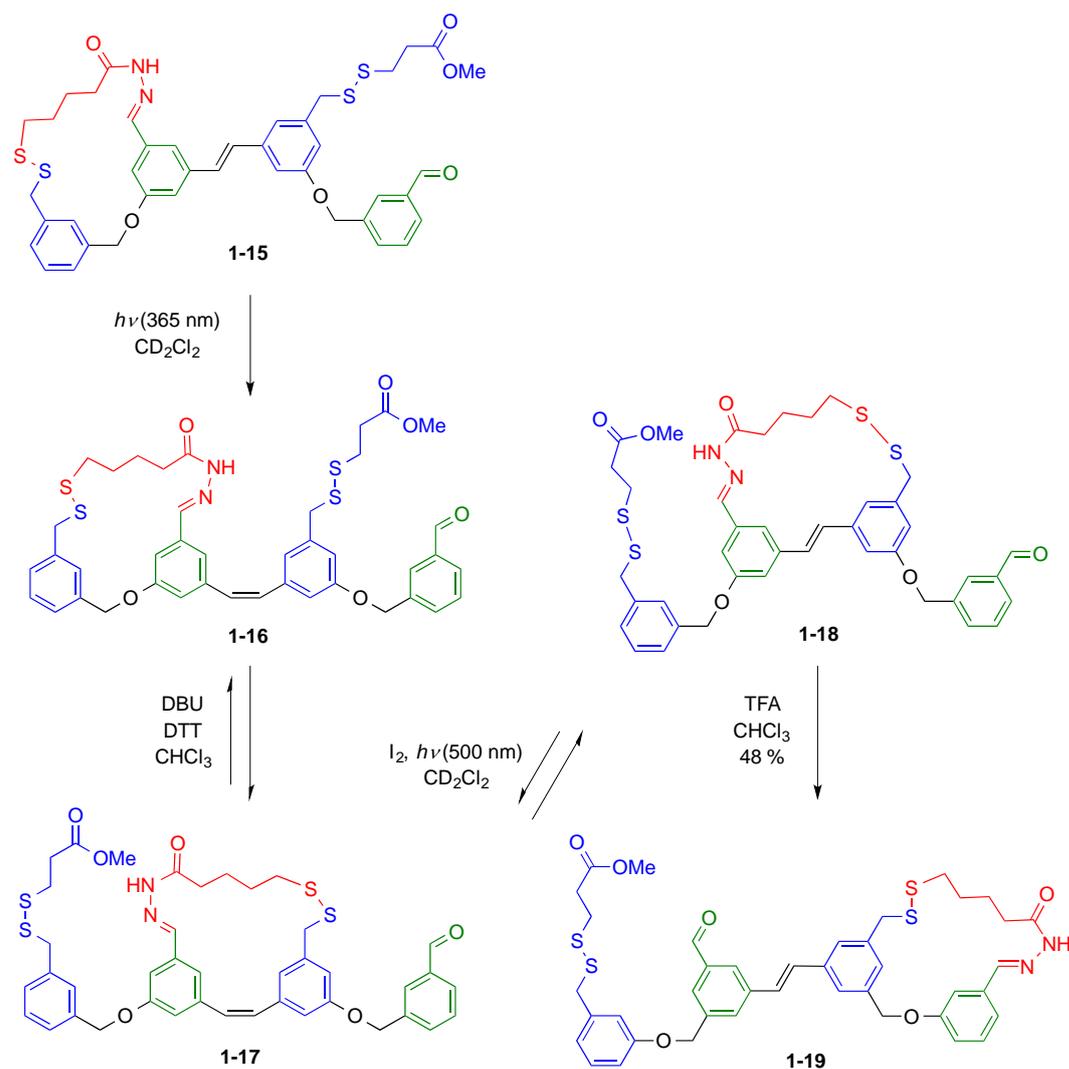


Figure 1-11. Light-driven transport of molecular walker 1-15.

このように、平準なポテンシャルをもつ系でも適切なエネルギーの供給を行えば特段の相互作用に頼らず一方向に移動させることができる。しかしながら、この系においては 1-15 と 1-16 の間の光平衡及び 1-16 と 1-17 の間の熱平衡が完全に 1-17 に偏っているわけではないので、定量的な一方向移動はできない。また、walker が分子間で移動する可能性もある。分子間での mover の移動をなくし、ルール上での mover の移動だけを考えるために、ロタキサンがよく用いられる。

ロタキサンは輪状のコンポーネントに軸状のコンポーネントが貫通した錯体であり、軸末端を嵩高い置換基で封鎖することによって輪が抜けなくなっている。輪と軸は機械的に連結されているため、軸から輪の遊離のことを考える必要がなく、軸上での並進運動だけを研究することができる。

Leigh らは、光異性化反応を駆動力として、区切られた区域内のポテンシャルを一時的に変化させることで、ロタキサン 1-20 上で一方向移動を行った (Figure 1-12)<sup>19</sup>。1-20 の輪コンポーネントとなる 1-26 はアミド部位と水素結合によってロタキサン型の相互作用をするが、相互作用の強さ (熱力学的な安定性) はフマルアミド > スクシニアミド > マレア

ミドとなっている。**1-20**にはアミド部位としてフマルアミドステーションとスクシニアミドステーションがあるので、**1-20**では**1-26**は熱力学的に85対15の比でフマルアミドステーション上に存在している。両ステーションの間は*tert*-ブチルジメチルシリル基 (TBDMS基) で区切られているので**1-26**は自由に行き来できなくなっている。**1-20**のフマルアミドを312 nmの光を照射して異性化しマレアミド**1-21**とすると、**1-26**と軸コンポーネントとの相互作用が弱くなる。ここで**1-21**のTBDMS基を除去して**1-22**とすると輪コンポーネントはマレアミドより強い相互作用部位であるスクシニアミドステーション上に移動し**1-23**を形成する。ここで**1-23**のステーション間を再度TBDMS基で区切ると、輪が右側に輸送された**1-24**の状態に固定される。**1-24**のマレアミド部位を熱によりフマルアミドに異性化すると**1-20**から輪コンポーネント**1-26**が右側に輸送された**1-25**となる。このとき、輪コンポーネント**1-26**がフマルアミド上にいるものとスクシニアミド上にいるものの比は44対56であり、**1-20**に比べて熱力学的に不安定な状態になっている。しかし、マレアミド錯体とスクシニアミド錯体の安定性の差が小さく、マレアミド上からスクシニアミド上に移動する割合が少ないために輸送効率は高くない。

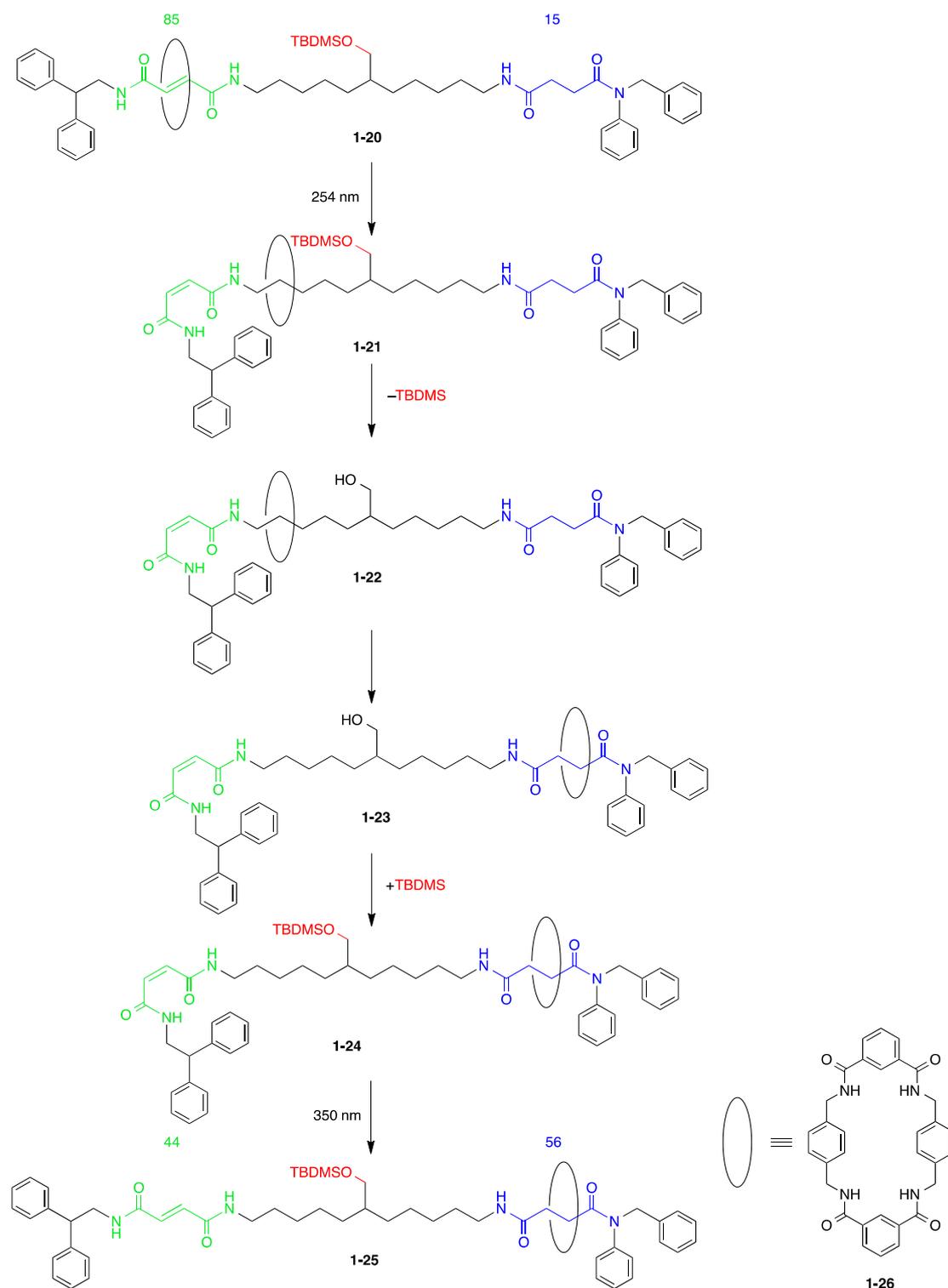


Figure 1-12. The uni-directional transport of wheel component using photoisomerization and silylation.

Crediらはアンモニウム塩と24員環のクラウンエーテル**1-27**からなるロタキサン上で、軸コンポーネントの光異性化反応を利用して速度論的に一方向移動を実現した (Figure 1-13)<sup>20</sup>。アンモニウム塩**1-28E**は左側にアゾベンゼン、右側にシクロペンチル基を持ち、錯形成定数*K*で**1-29E**を形成する。**1-29E**に345 nmの紫外光を照射すると**1-29Z**に異性化す

る。するとアズベンゼンユニットがシクロペンチル基よりも嵩高くなるので、クラウンエーテルはシクロペンチル基を乗り越えて右側に抜けていく。この過程でクラウンエーテルが見かけの上で一方向に移動している。しかしながら、 $K$ はそれほど大きくはなく ( $10^2 \sim 10^3$ )、光異性化反応は  $10^{-4} \sim 10^{-5}$  M 程度の非常に薄い条件で行う必要があるので、クラウンエーテルの極く一部が輸送されているにすぎない。

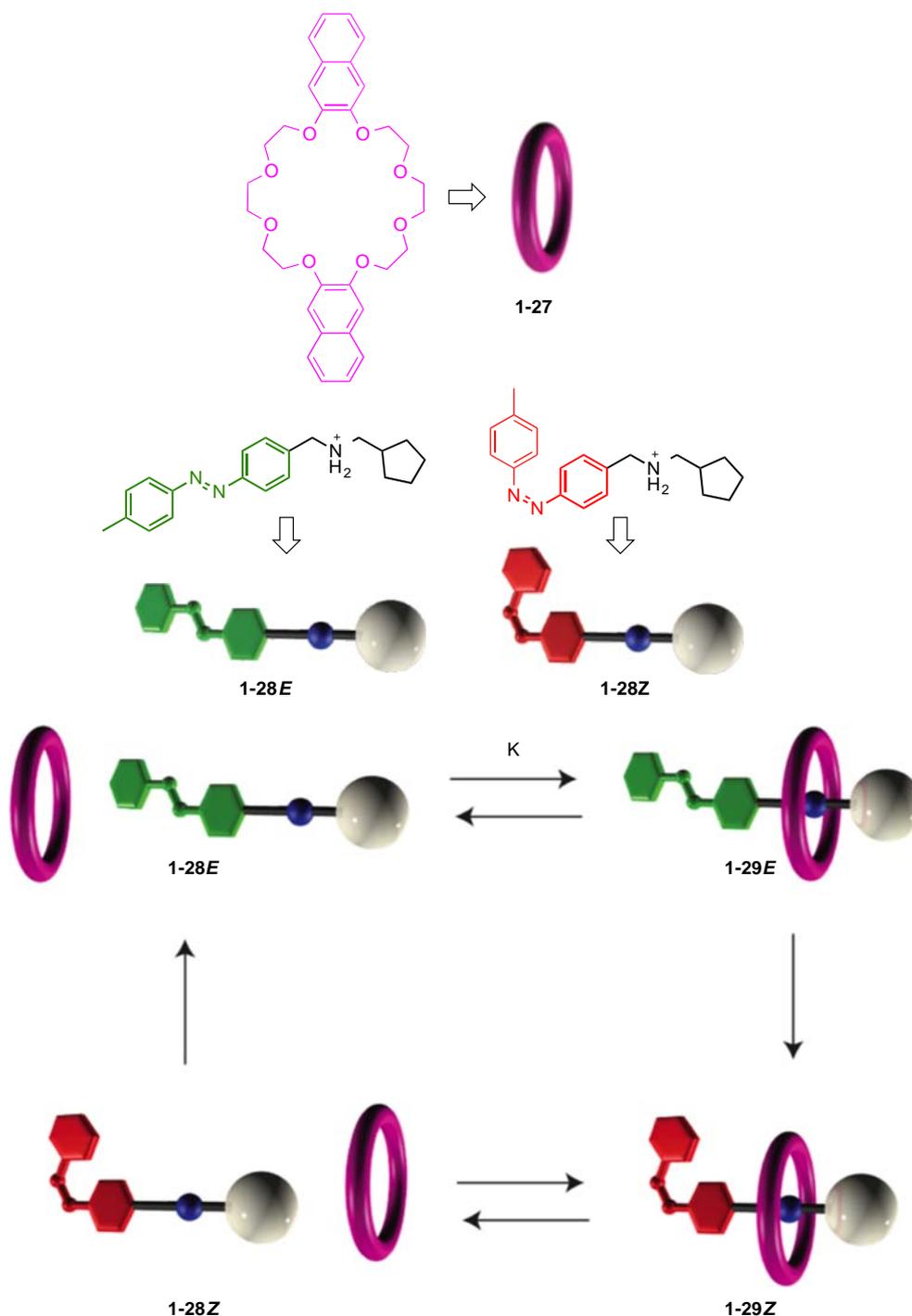


Figure 1-13. The uni-directional transport of wheel component using bulkiness of terminal group.

近年、DNAによって構成される分子機械が多数報告されるようになった<sup>21)</sup>。DNA分子機械として、回転運動、往復運動、歩行運動など多種多様な動きをするものが考案されている。DNA分子機械には、DNAの構造自体の変化を利用するものもあるが、多様で複雑な動きは、選択的なDNA鎖の添加と除去によるDNA二重螺旋の形成と解離によって操作される。これは、トーホールドと呼ばれるのりしろ部分のついた相補鎖を添加することで、あらかじめ形成されている2本鎖DNAに対してDNA鎖の交換をするものである。DNA分子機械はDNA二重螺旋の形成による安定化エネルギーを駆動力として、熱力学的に安定な方向へDNA鎖を動かすことで動作する。

Yanらは、DNAオリガミ上に作成した様々なパターン上で、三本のDNA鎖の足と一本の捕捉DNA鎖からなるDNAスパイダーと呼ぶ分子を歩行させた (Figure 1-14a) <sup>21a)</sup>。DNAスパイダーの三本の足にはRNAの加水分解酵素活性を持つDNAzymeが組み込んである。DNAオリガミ上には、加水分解されるRNA部位を含んだ一本鎖DNAをレールとして並べてある。DNAオリガミ上の出発点にDNAスパイダーを捕捉DNA鎖で固定し、そこから捕捉DNA鎖に相補的なDNA鎖で捕捉を外してスタートさせる (Figure 1-14c)。DNAスパイダーはオリガミ上の一本鎖DNAと結合し、足の部位のDNAzymeで結合したDNA鎖のRNA部位を加水分解して切断する (Figure 1-14b)。すると一本鎖DNAは相補的でなくなるので、足は次の一本鎖DNAに移行し、これを繰り返して自立的に前進する。DNAスパイダーは決められたレールに従って進み (Figure 1-14d)、最後はオリガミ上のRNA部位を持たない一本鎖DNAに至って停止する (Figure 1-14e) DNAスパイダーの位置を実時間で測定すると、DNAスパイダーは3 nm/minの速度で移動していた。この一方向移動は相補的DNAとの結合エネルギーとRNA鎖の加水分解エネルギーで駆動されており、エサ (エネルギー源) となるRNAが無くなると停止する。あとからエサ (エネルギー源) を追加することはできないので、最初にひかれたレールの上を、ポテンシャルの低い方へ滑っていくことと同等である。

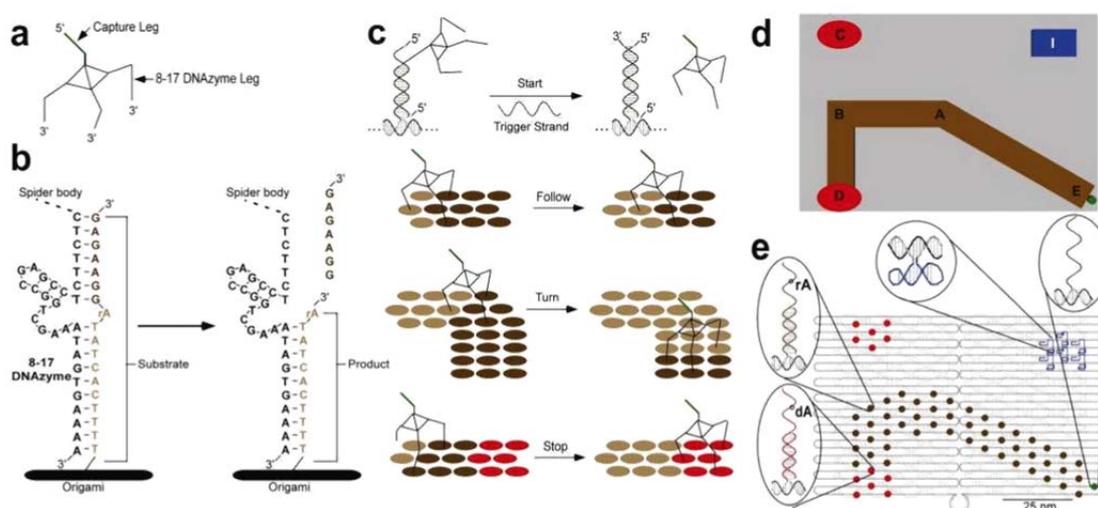


Figure 1-14. Schematic representation of DNA-based molecular walker and origami.

平準な周期的ポテンシャル面上での一方向移動では全て二重結合の光による異性化が利用されてきた。これは、一方向回転の時と同様、駆動系を系に簡単に導入できるためである。しかし、光反応では、特殊な分子構造を必要とするだけでなく、100%の転換率でシストランス異性化するわけではないため、モーターとしての効率は制約される。また、低濃度で反応を行わなければならないため、輸送過程に二分子平衡反応が含まれる場合、輸送効率を高めることが難しい。一方、天然の分子モーターにはそのような特殊な駆動部が使われているわけではなく、アミノ酸の側鎖による普遍的な官能基の化学反応だけで駆動されている。このことは、たとえ例がなくとも単純な化学反応を利用した能動輸送系で平準な周期的ポテンシャルを持つレール上でも人工リニアモーターを駆動できることを意味する。

ここで、生体分子モーターがATPを常に駆動力としていることに注目すべきである。ATPの働きは、分子モーターをリン酸化することに要約できる。次いで、リン酸化で活性化された分子モーターは加水分解され、リン酸を放出して元の分子モーターに戻るが、この1サイクルの間に一方向移動が行われている。すなわち、原理的にはリン酸化（エステル化）と脱リン酸化（加水分解）に代わる反応を利用した能動輸送系を用いれば分子モーターが構築できるはずである。

牧田らは、24員環のクラウンエーテルを輪コンポーネントとし、アンモニウム塩を軸コンポーネントとするロタキサン上でアンモニウム塩部位をアシル化すると、アンモニウム塩近傍のポテンシャルの勾配に依って、クラウンエーテルの移動方向を動力学的に制御し、クラウンエーテルを能動輸送できることを報告した (Figure 1-15)<sup>22)</sup>。まず、ロタキサンの軸コンポーネントが持つエンドキャップとして軸コンポーネントがアンモニウム塩の状態では輪コンポーネントが抜けることがないが、アンモニウム塩を中和すると輪コンポーネントが抜けていく程度の嵩高さを有するエンドキャップを用いる。軸コンポーネント上の二級アンモニウム塩部位が「左」のエンドキャップの近傍にあると、エンドキャップの作る急峻なポテンシャルの勾配により、ポテンシャルの谷は左右非対称になる。二級アンモニウム塩を三級アミンによって二級アミノ基に中和すると、クラウンエーテルとの相互作用は消失し、アンモニウム塩上にあった深いポテンシャルの谷は消失する。このため、輪コンポーネントが軸コンポーネント上を動き出すことが可能になる。このとき、アミノ基の近傍のエンドキャップによる立体障害で、輪コンポーネントはいったん軸コンポーネントの中央方向へと動く。このまま放置すれば輪コンポーネントは両端のエンドキャップどちらからでも抜けることができるが、エンドキャップから輪コンポーネントが抜けるよりも速くアシル化剤によってアミンをアシル化すると、「左」方向への移動は禁止され、輪コンポーネントは「右」側のエンドキャップのみを超えて移動していくことになる。

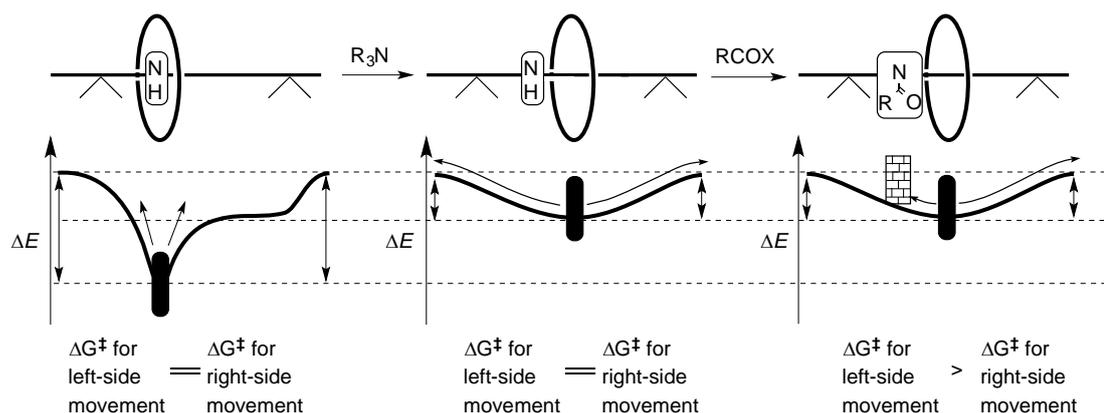


Figure 1-15. Schematic representation of acylative active translation on rotaxane.

牧田らは、様々な嵩高さの「左」側のエンドキャップを持つ**1-30**をトリエチルアミンで中和しながら $\text{Boc}_2\text{O}$ でアシル化した(Figure 1-16)<sup>22)</sup>。輪コンポーネントは**1-30**の「右」側のエンドキャップの3,5-ジメチルフェニル基を乗り越えることができない。このため、期待したような一方向移動が起こればロタキサン**1-32**が得られ、一方向移動が起これなければ熱力学的に安定な**1-33**が得られる。シクロヘキシル基をエンドキャップとするロタキサン**1-30a**では、アシル化の速度よりもクラウンエーテルがシクロヘキシル基上を通過して抜けていくほうが速く、得られたものはほとんどが**1-33a**であった。しかし、触媒としてDMAPを用いてアシル化の反応速度を上げたところ、収率79%でN-アシル化されたロタキサン**1-32a**が得られた。また、エンドキャップをシクロヘキシル基よりも嵩高い*tert*-butyl基やイソプロピリデン基にしたところ、選択性が格段に向上し、収率97%以上でロタキサン**1-32b**および**1-32c**が得られた。これは、熱力学的には不利な方向へ輪コンポーネントを選択的に移動させたのであるから、能動輸送系であると言える。

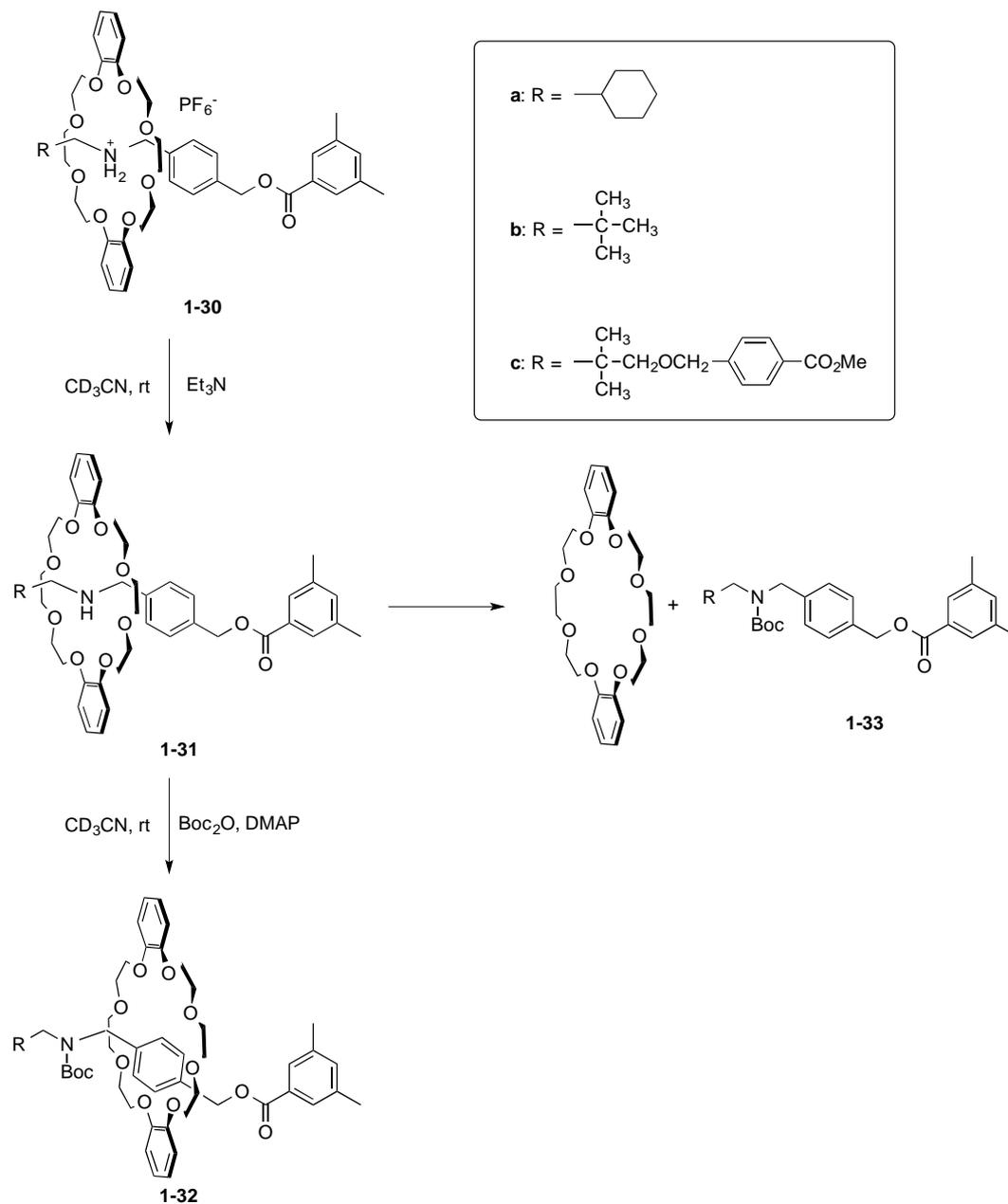
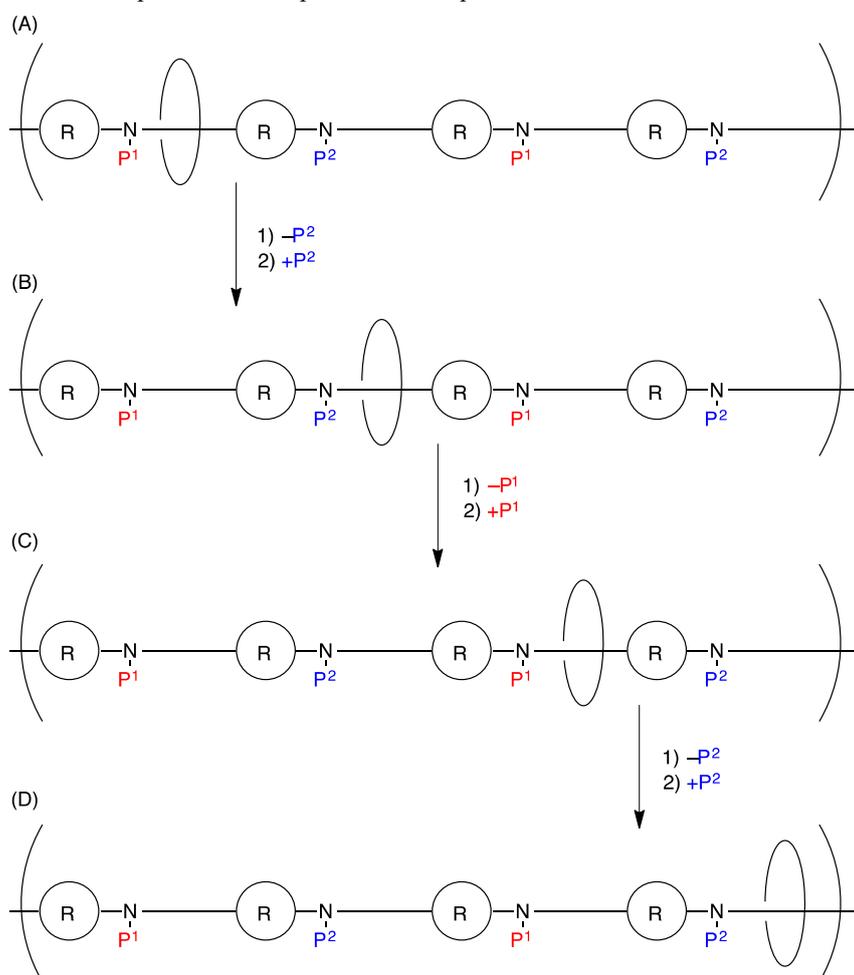


Figure 1-16. Active transport on rotaxane using acylation.

牧田らは、このロタキサンのアシル化に基づく能動輸送系を用いて平準で周期的ポテンシャル上を一方方向に移動する人工リニアモーターが構築できると考えた(Scheme 1-1)。Moverとして**1-30**の輪コンポーネントであったDB24C8を用いる。最初、DB24C8 moverはスペーサー上に位置している。レールとなるポリマーはmoverが乗り越えることのできるものゝ嵩高い置換基Rで区切られ、アンモニウム塩は保護基P<sup>1</sup>とP<sup>2</sup>で交互に保護されている。まずP<sup>2</sup>を脱保護してからアミノ基をプロトン化すると、moverはRを乗り越えながら「右」側の区画のアンモニウム塩上に移る。ここで、このアンモニウム塩を高速にP<sup>2</sup>化するとRとの立体障害によりmoverは再び「右」に動く。今度はP<sup>1</sup>を脱保護してからプロトン化するとmoverはさらにRを乗り越えてもう一つ「右」側の区画に移動する。以下、P<sup>1</sup>によ

る高速アシル化- $P^2$ の脱保護- $P^2$ による高速アシル化- $P^1$ の脱保護の過程を繰り返すことで moverはレール上を「右」に一方向輸送されていく。このときのアシル化剤の役割は天然の分子モーターにおけるATPの役割であるリン酸化-脱リン酸化と同じであるといえる。

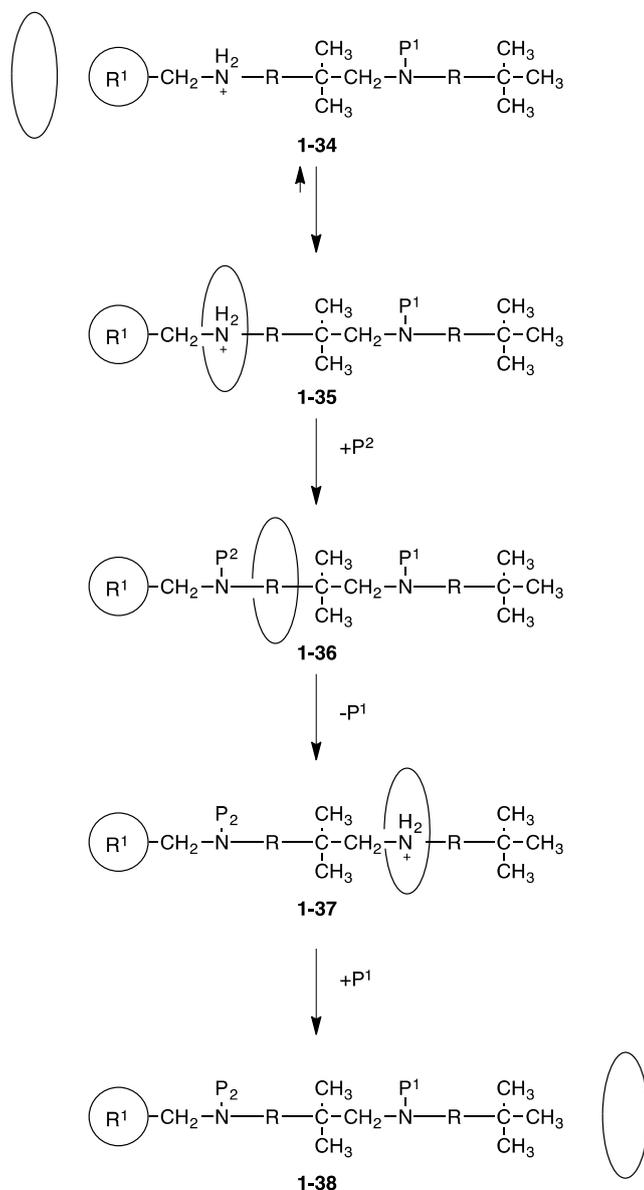
Scheme 1-1. Hypothetical uni-directional movement of wheel mover on flat periodical rail by alternative protection-deprotection sequence.



牧田らはこのような人工分子モーターを提案したものの、実際に分子モーターを作り上げたわけではない。そのため、本当にこの人工分子モーターが作動するかどうかはわからない。特にスペーサーを区切る嵩高い置換基Rが重要であるがRとして何が適切かは明らかでない。そこで、Scheme 1-1に示した仮想的な人工分子モーターから最初の区画だけを抜き出した人工リニアモーターのレール**1-34**を考えた。**1-34**はDB24C8 moverのクラウンエーテルのステーションとなるアンモニウム塩部位を2つ持つ。これらを区切るスペーサーとして単純なイソプロピリデン基を採用した。アンモニウム塩はイソプロピリデン基で区切られているだけなので、**1-34**は平準で周期的なポテンシャルを持っている。また、「右」側の末端置換基はイソプロピリデン基と同程度の嵩高さである*tert*-ブチル基とし、「左」側の末端置換基はイソプロピリデン基よりも小さい末端置換基とする。さらに「右」側のステーションのアンモニウム塩部位をあらかじめ $P^1$ で保護しておくことにより

DB24C8 moverは「左」側からしか入れない構造となっている。**1-34**とDB24C8を混合すると、DB24C8 moverは「左」側からレールに入りロタキサン**1-35**が得られる。これを高速に $P^2$ でアシル化するとイソプロピリデン基の嵩高さによりDB24C8 moverは「右」側に能動輸送され、ついで $P^1$ を脱保護してアンモニウム塩にするとDB24C8 moverがイソプロピリデン基を乗り越えられればmoverは「右」側のアンモニウム塩上に移ると期待される。このようにして得られる**1-37**を $P^1$ で高速にアシル化してDB24C8 moverがさらに「右」側に能動輸送されれば、Scheme 1-1に示した人工リニアモーターは実際に作動するものと考えられる。

Scheme 1-2. Schematic representation of artificial liner motor.



ここで問題となるのは、**1-34**の「左」側の末端置換基 $R^1$ である。 $R^1$ がシクロヘキシル基以上の大きさの置換基だと、DB24C8が**1-34**のアンモニウム塩上に入ってくるのには非

## 第一章 緒論

常に長い時間がかかり、現実の実験時間内でモーターの駆動を検討することは難しい。実際、牧田らが**1-30**を合成した際も、**1-30**に対応するアンモニウム塩とDB24C8から、DB24C8が末端置換基を乗り越えるように導入したのではなく、**1-30**の前駆擬ロタキサンから末端封鎖法で**1-30**を得ている<sup>23)</sup>。**1-34**から**1-35**を得るにはR<sup>1</sup>としてシクロヘキシル基よりも小さい置換基を用いなければならない。しかし、一般に、シクロヘキシル基よりも小さい末端置換基を用いた擬ロタキサンは容易に解離することが知られており<sup>24)</sup>、R<sup>1</sup>としてシクロヘキシル基よりも小さい置換基を用いると、能動輸送に必要なアンモニウム塩近傍の急峻なポテンシャルが失われてしまうと考えられる。実際R<sup>1</sup>としてシクロヘキシル基を用いて能動輸送をするためにはアシル化を高速化するために過剰のDMAPを触媒として加える必要があった (Figure 1-16)。しかしながら、Scheme 1-2に示した人工分子モーターのプロトタイプを駆動するためには、**1-34**の外にあるDB24C8にとっては十分小さくて容易に乗り越えられるが、**1-35**の中にあるDB24C8 moverにとっては十分に嵩高くして能動輸送を可能にするR<sup>1</sup>を見出すことは避けられない。これまで述べてきたように、この高速アシル化—脱アシル化による能動輸送系および一方向移動系は化学エネルギーで動作する天然リニアモーターを模したものであることから、Scheme 1-2に示した人工リニアモーターのプロトタイプが高速かつ高効率に駆動できるのであれば、これまで成し得なかった、天然リニアモーターに匹敵する人工リニアモーターも創生できることになるのではないかと考えられる。

以上のような観点から、本論文では本章を第一章とし、第二章では高速かつ高効率の能動輸送を可能にする末端置換基について述べる。

第三章では高速アシル化による能動輸送を利用した一方向移動について述べる。

第四章では、平準で周期的なポテンシャル面上で高速アシル化—脱アシル化を利用した輪コンポーネントの一方向輸送について述べる。

第五章では本研究を総括し将来展望について述べる。

## 参考文献

- 1) a) M. Schliwa, *Molecular Motors*, Wiley-VCH, Weinim, **2003**; b) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377–1400.
- 2) a) P. D. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2296-2307; b) J. E. Walker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2308-2319.
- 3) a) A. Pijiper, *Nature*, **1948**, *161*, 200-201; b) H. C. Berg, R. A. Anderson, *Nature*, **1973**, *245*, 380-382.
- 4) 柳田 俊夫, 生物分子モーター, 岩波書店, **2002**.
- 5) S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science*, **2005**, *310*, 80–82.
- 6) N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature*, **1999**, *401*, 152–.
- 7) a) S. Saha, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 77–79; b) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1542–1550; c) J. Chen, J. C. M. Kistemaker, J. Robertus, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 14924–14932.
- 8) a) J. T. Finer, R. M. Simmons, J. A. Spudich, *Nature*, **1994**, *368*, 113-119; b) M. R. Rief, S. Rock, A. D. Mehta, M. S. Mooskeker, R. E. Cheney, J. A. Spudich, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2000**, *97*, 9482-9486.
- 9) E. Frey, *Chem Phys Chem.*, **2002**, *3*, 270.
- 10) a) R. D. Vale, R. A. Milligan, *Science*, **2000**, *88*, 88-95; b) W. Hua, J. Chung, J. Gelles, *Science*, **2002**, *295*, 844-848; c) K. Visscher, M. J. Schnitzer, S. M. Block, *Nature*, **1999**, *400*, 184-189.
- 11) a) K. Kawaguchi, S. Ishikawa, *Science*, **2001**, *291*, 667–669; b) Y. Okada, N. Hirokawa, *Science*, **1999**, *283*, 1152-1157.
- 12) R. D. Vale, T. S. Reese, M. P. Sheetz, *Cell*, **1985**, *42*, 39-50.
- 13) a) K. Svoboda, C. F. Schmidt, B. J. Schnapp, S. M. Block, *Nature*, **1993**, *365*, 721-727; b) R. D. Vale, R. A. Milligan, *Science* **2000**, *88*, 88-95; c) K. Kawaguchi, S. Ishiwata, *Science*, **1999**, *291*, 667-669; d) S. Uemura, K. Kawaguchi, J. Yajima, M. Edamatsu, Y. Yano, Toyoshima, S. Ishiwata, **2002**, *99*, 5977–5981; e) R. D. Vale, F. Oosawa, *Adv. Biophys.* **1990**, *26*, 97–134; f) R. D. Atsumian, I. Derényi, *BioPhy. J.* **1999**, *77*, 993–1002; g) R. D. Atsumian, *Science*, **1997**, *276*, 917–922; h) M. O. Magnasco, *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *71*, 1477–1481; i) L. P. Faucheux, L. S. Bourdieu, P. D. Kaplan, A. J. Libchaber, *Phys. Rev. Lett.* **1995** *74*, 1504–1507; j) J. Travis, *Science*, **1995**, *267*, 1593–1594.
- 14) K. Kitamura, M. Tokunaga, A. H. Iwane, T. Yanagida, *Nature* **1999**, *397*, 129–134.
- 15) R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. L. Sands, In *The Feynman Lectures on Physics, Vol. I*, chap. 46, Addison–Wesley, Reading, MA, **1963**.
- 16) a) T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1864; b) T. R.

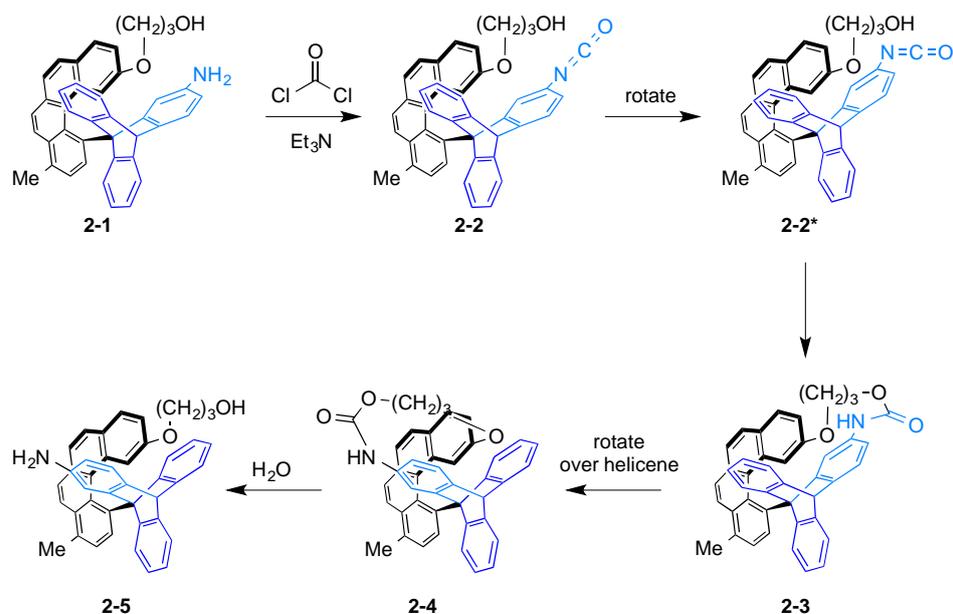
- Kelly, J. P. Sestelo, I. Tellitu, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3655-3665.
- 17) A. G.Campaña, D. A. Leigh, U. Lewandowska, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8639–8645.
- 18) M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, D.-T. D. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 16134–16145.
- 19) M. N. Chatterjee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4058-4073.
- 20) G.Ragazzon, M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Nature Nanotechnol.*, **2015**, *10*, 70–75.
- 21) a) K. Lund, A. J. Manzo, N. Dabby, N. Michelotti, A. Johnson-Back, J. Nangreave, S. Talor, R. Pei, M. Ntojanovic, N. G. Walter, E. Winfree, H. Yan, *Nature*, **2010**, *465*, 206;  
b) B. Yurke, A. J. Turberfield, A. P. Mills, F. C. Simmel, J. L. Neumann, *Nature*, **2000**, *406*, 605–608.
- 22) Y. Makita, N. Kihara, T. Takata, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9245-9250.
- 23) Y. Makita, N. Kihara, T. Takata, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 102-103.
- 24) P. R. Ashton, I. Baxter, M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297–2307.

## 第二章 高効率能動輸送系の開発

## 第一節 緒論

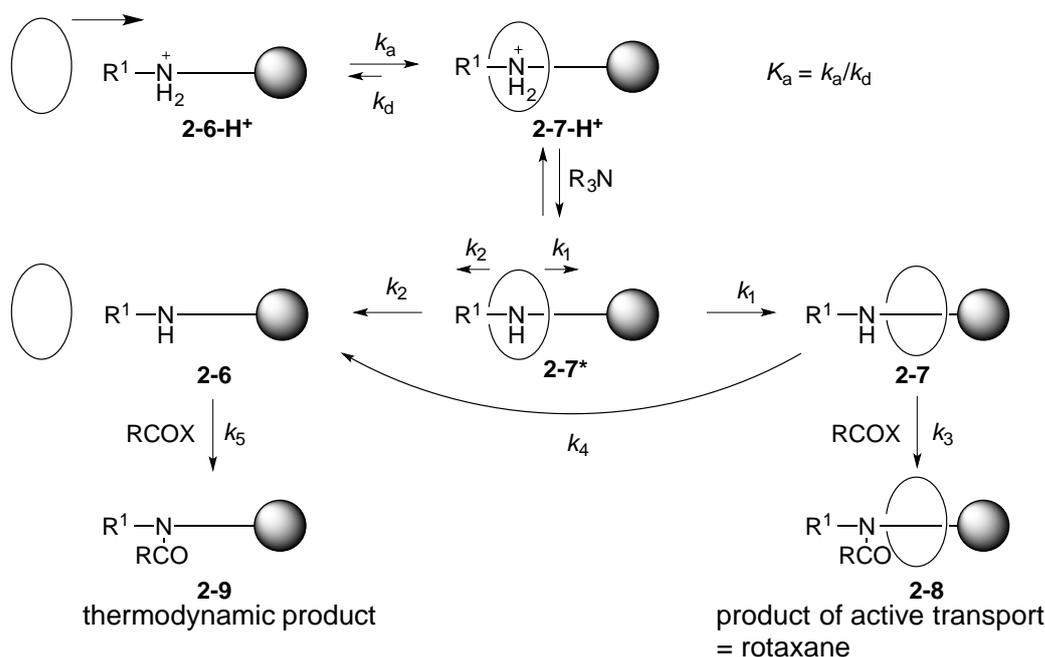
第一章で述べたように、生体内の分子モーターは、ATP によるリン酸化をエネルギー源として駆動されている<sup>1)</sup>。分子モーターの mover は、平準で周期的なポテンシャル上で偏りのあるブラウン運動から一方向移動を取り出している<sup>2)</sup>。Kelly らは、リン酸化に代わる化学エネルギー源としてイソシアナートのウレタン化を用い人工回転分子モーターを駆動した<sup>3)</sup> (Scheme 2-1)。**2-1** の分子ラチェットのトリプチセンユニットのアミノ基をホスゲンでイソシアナートとした **2-2** とすると、ヘリセンの水酸基とイソシアナートが反応し **2-3** のウレタンとなる。**2-3** のウレタンは不安定でより安定な異性体である **2-4** に異性化する。**2-4** を加水分解すると、**2-1** からトリプチセンユニットが「左回り」に 1/3 回転した **2-5** が得られる。**2-1** から **2-5** への変化が「左回り」だけでおこる（「左回り」が禁止されている）とすると、その分エントロピーが低下するので、この回転は能動輸送である。

Scheme 2-1.



このように、化学エネルギーを駆動力とした、平準で周期的なポテンシャル上での人工能動輸送系を用いた人工一方向回転分子モーターの例は報告されているが、人工一方向移動分子モーターにおいては未だ報告がない。一方、第一章で述べたように牧田は dibenzo-24-crown-8 (DB24C8) を輪コンポーネントとして持つ二級アンモニウム塩型のロタキサン **2-7-H<sup>+</sup>** ( $\text{R}^1 = \text{シクロヘキシル基もしくは } tert\text{-ブチル}$ ) を用いて  $\text{R}^1$  の嵩高さを利用し、アシル化で駆動される定量的な能動輸送を実現してきた<sup>4)</sup> (Scheme 2-2)。アシル化はリン酸化に相当する反応なので、この能動輸送系は ATP で駆動される分子モーターと比較でき、興味深い。

Scheme 2-2



**2-7-H<sup>+</sup>**を塩基で中和して生成する過渡的なロタキサン **2-7\***は熱力学的に不安定で、速やかに **2-6** と DB24C8 へと速度定数  $k_2$  で解離する。しかし、DB24C8 の内孔はシクロヘキシル基や *tert*-ブチル基よりもわずかに大きいだけなので、**2-7\***から構造では、立体反発を避けて DB24C8 が軸の中央へ速度定数  $k_1$  で一時的に移動する過程が存在する。このようにして一時的に生成する **2-7** は速度定数  $k_4$  で **2-6** + DB24C8 へと崩壊していくが、それよりも速やかに速度定数  $k_3$  でアミノ基をアシル化すれば、**2-7** の構造が固定され、熱力学的に不利なロタキサン **2-8** が得られる。牧田は  $R^1$  としてシクロヘキシル基や *tert*-ブチル基を用いると、 $R^1$  が十分大きいため、 $k_1 \gg k_2, k_3 \gg k_4$  となり、定量的な (> 99 %) 能動輸送が実現できることを示してきた。この能動輸送系は人工一方向移動分子モーターの一般的な駆動系になり得る。しかし、 $R^1$  として *tert*-ブチル基を用いると、 $R^1$  を乗り越えて DB24C8 が軸上のアンモニウム塩部位に近づくことができない<sup>5c)</sup> ( $k_a \sim 0$ ) ため、解離状態(DB24C8 + **2-6-H<sup>+</sup>**)から能動輸送された状態 **2-8** へ持ち上げることはできない。DB24C8 はシクロヘキシル基を乗り越えることができるが、**2-6-H<sup>+</sup>**を **2-7-H<sup>+</sup>**に変換するには極めて長い時間がかかる<sup>5b)</sup> (> 100 days)。このことは、人工分子モーターの track として **2-6-H<sup>+</sup>**を用いようとしても、 $R^1$  がシクロヘキシル基以上の大きさでは **2-6-H<sup>+</sup>**から **2-7-H<sup>+</sup>**へ変換することが現実的に困難であるということである。**2-6-H<sup>+</sup>**から **2-8** へ速やかに変換するには  $R^1$  をシクロヘキシル基より小さくすればよいが、 $k_a$  が大きくなると同時に、 $k_2$  および  $k_4$  も大きくなり、能動輸送そのものがおこななくなる可能性がある。もし、 $k_a$  が十分大きい  $R^1$  でも能動輸送できれば、解離状態 **2-6-H<sup>+</sup>** + DB24C8 から能動輸送された状態 **2-8** へ直接速やかに持ち上げることができ、DB24C8 の一方向への輸送を、**2-6-H<sup>+</sup>**を track として、実験的に意味のある時間内で行うことができるようになる。

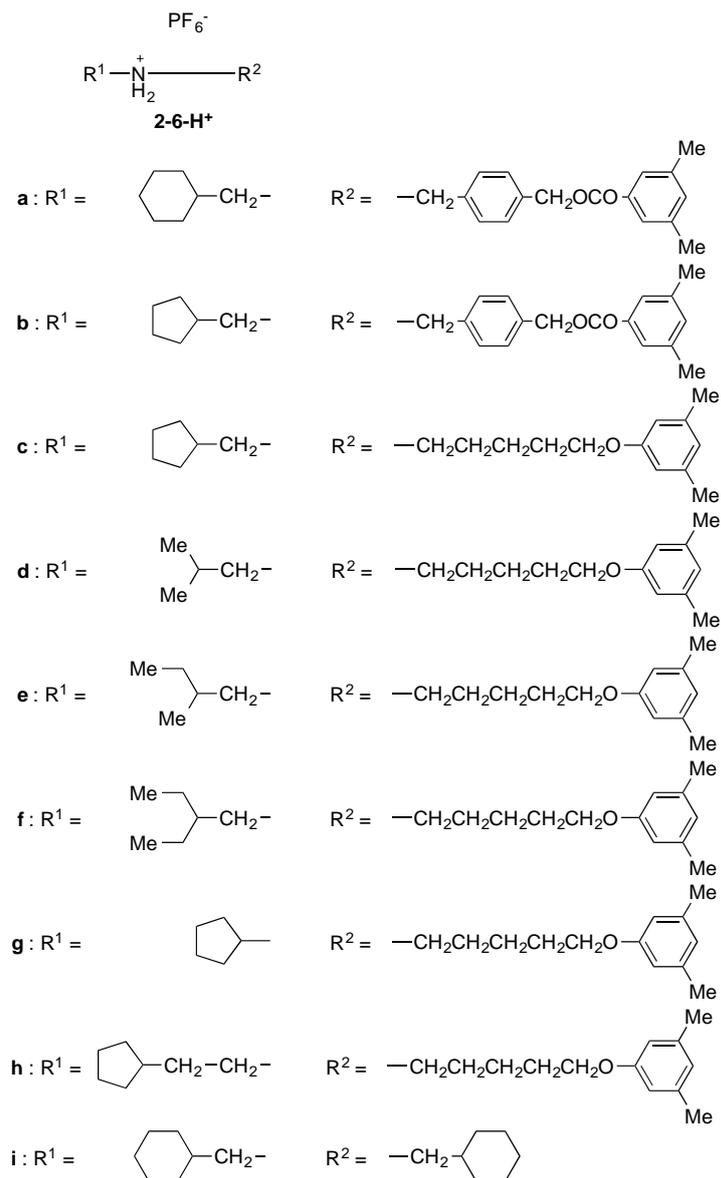
## 第二章 Rapid and Efficient Acylative Active Transport on Rotaxane

Stoddart らは、アンモニウム塩と DB24C8 からなるロタキサンにおいて end-cap となり得る末端置換基  $R^1$  の検討を行い、シクロペンチル基がロタキサンの end-cap としては小さすぎることを報告している<sup>5a)</sup>。一方、Credi らは 24 員環のクラウンエーテルに対してシクロペンチル基の方がフェニレンよりも嵩高いと報告している<sup>6)</sup>。このことから、**2-6-H<sup>+</sup>** の  $R^1$  としてシクロペンチル基を用いれば、**2-7-H<sup>+</sup>** へ速やかに変換することができるだけでなく、**2-7\*** で  $R^1$  が DB24C8 に対して立体障害として働き、**2-8** に持ち上げることができると期待した。そこで末端置換基  $R^1$  として、シクロペンチル基、さらに、同様の大きさを持つと考えられるイソプロピル基、*sec*-ブチル基、3-ペンチル基を用いることを検討した。

第二節 2-6-H<sup>+</sup>の合成

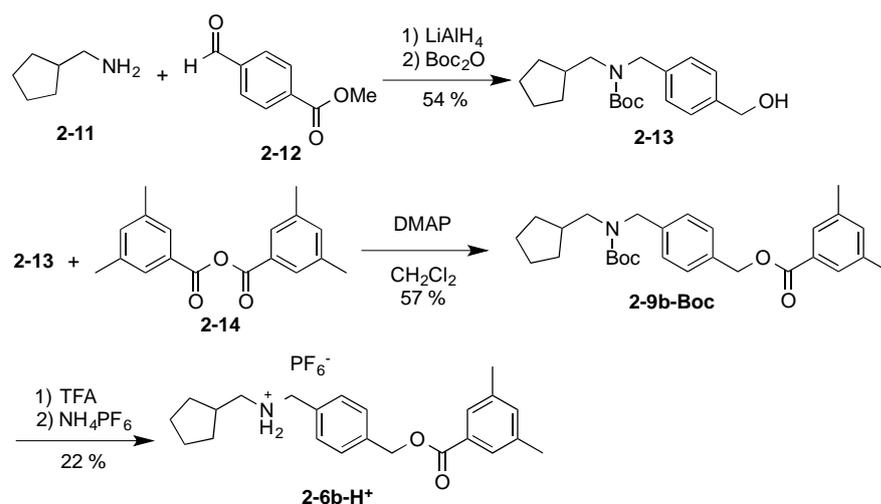
まず、R<sup>1</sup>としてシクロペンチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、3-ペンチル基をもつ **2-6b~f-H<sup>+</sup>**を合成した。また、R<sup>1</sup>とアンモニウム塩の間の距離の影響について調べるために、アンモニウム塩に対してシクロペンチル基が直接結合している **2-6g-H<sup>+</sup>**、および、アンモニウム塩とシクロペンチル基との間にエチレン鎖を持つ **2-6h-H<sup>+</sup>**を合成した (Chart 2-1)。

Chart 2-1.



Scheme 2-3 に示すように、牧田の用いた **2-6a-H<sup>+</sup>**の合成法を参考に、シクロヘキシル基をシクロペンチル基におき替えた **2-6b-H<sup>+</sup>**を合成した。

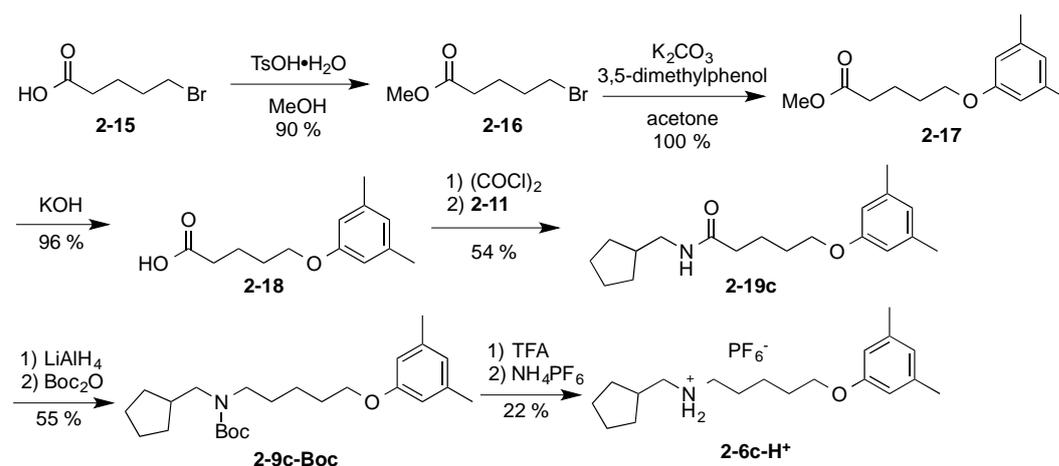
Scheme 2-3



アルデヒド **2-12** をアミン **2-11** でアミノリシスした後、水素化アルミニウムリチウムで還元し、生成するアミノ基を Boc 基で保護することでアルコール **2-13** を得た。DMAP を触媒として用い、アルコール **2-13** を酸無水物 **2-14** でエステル化することで **2-9b-Boc** を得た。**2-9b-Boc** を TFA で Boc の脱保護をした後、対イオンを PF<sub>6</sub><sup>-</sup> に交換することで **2-6b-H<sup>+</sup>** を得た。

輪コンポーネントはアンモニウム塩の左右の嵩高さに差があるほど **2-7\*** で「右」側に動きやすくなると考えられる。そこで、アンモニウム塩の「右」側をメチレン鎖にすれば、 $k_1/k_2$  が大きくなり能動輸送が有利になると考えた。そこで、Scheme 2-4 に示すように、R<sup>1</sup> にシクロペンチル基をもつアンモニウム塩 **2-6c-H<sup>+</sup>** を合成した。

Scheme 2-4

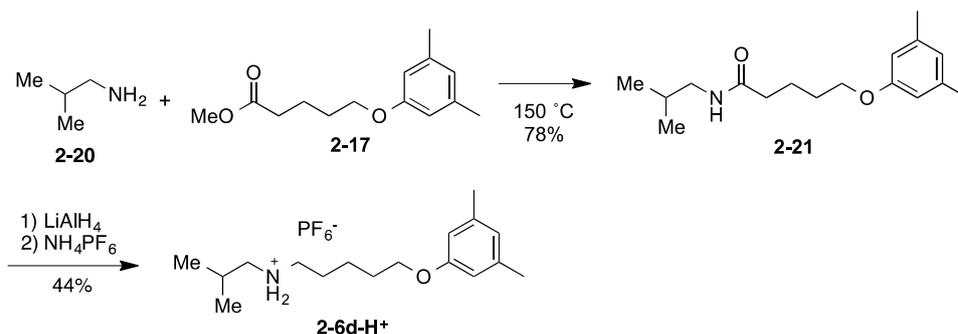


カルボン酸 **2-15** を *p*-トルエンスルホン酸を触媒として、メチルエステル化してエステル **2-16** を得た。次いで、3,5-ジメチルフェノールを **2-16** でアルキル化しエステル **2-16** を得た。これを加水分解し、カルボン酸 **2-18** を得た。**2-18** を二塩化オキサリルで酸クロ

リドとした後、アミン **2-11** でアミノリシスすることでアミド **2-19c** を得た。これを、水素化アルミニウムリチウムで還元し、生成するアミノ基を Boc 基で保護することで **2-9c-Boc** を得た。TFA で Boc を脱保護した後、対イオンを  $\text{PF}_6^-$  に交換することで **2-6b-H<sup>+</sup>** を得た。

次にシクロペンチル基と同程度の嵩高さを持つと期待されるイソプロピル基をもつアンモニウム塩 **2-6d-H<sup>+</sup>** の合成を Scheme 2-5 に示すように行った。

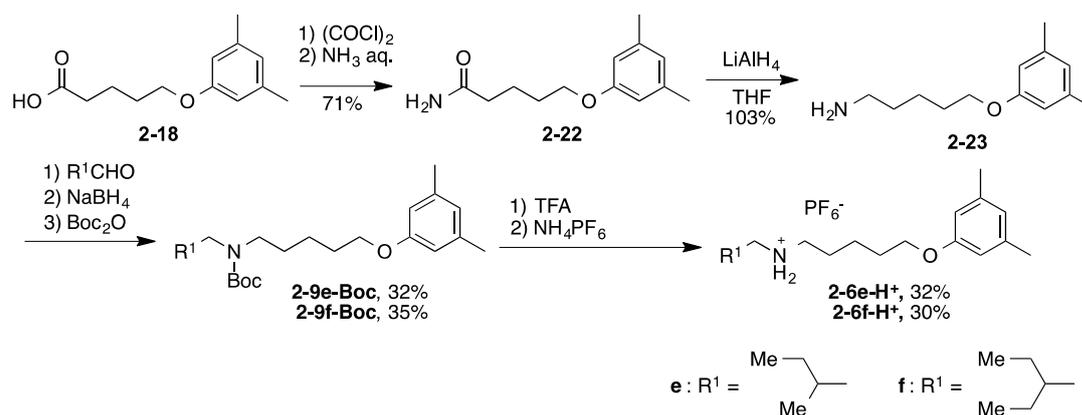
Scheme 2-5



エステル **2-17** をアミン **2-20** で直接アミノリシスしアミド **2-21** を得た。これを、水素化アルミニウムリチウムで還元し、 $\text{PF}_6^-$  塩に導くことで **2-6d-H<sup>+</sup>** を得た。

次に、イソプロピル基の次に嵩高いと考えられる *sec*-ブチル基と、3-ペンチル基をもつアンモニウム塩 **2-6e-H<sup>+</sup>** および **2-6f-H<sup>+</sup>** の合成を Scheme 2-6 に示すように行った。

Scheme 2-6

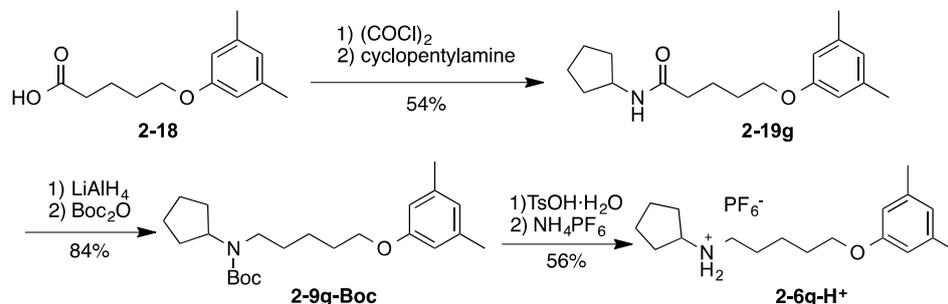


カルボン酸 **2-18** を二塩化オキサリルで酸クロリドとした後、Schotten-Baumann 法でアンモニアと反応させ、アミド **2-22** を得た。これを、水素化アルミニウムリチウムで還元し、アミン **2-23** を得た。**2-25** は 2-メチルブチルアルデヒドあるいは 2-エチルブチルアルデヒドでイミノ化し、水素化ホウ素ナトリウムで還元した。粗アミンを Boc で保護して **2-9e-Boc** と **2-9f-Boc** としてから Boc 基を *p*-トルエンスルホン酸を用いて脱保護し、対イオンを  $\text{PF}_6^-$  に交換することで **2-6e-H<sup>+</sup>** と **2-6f-H<sup>+</sup>** を得た。

## 第二章 Rapid and Efficient Acylative Active Transport on Rotaxane

また、シクロペンチル基とアンモニウム塩の距離を変えた **2-6g-H<sup>+</sup>**と **2-6h-H<sup>+</sup>**の合成を行った。まず、Scheme 2-7に示すように **2-6g-H<sup>+</sup>**の合成を行った。

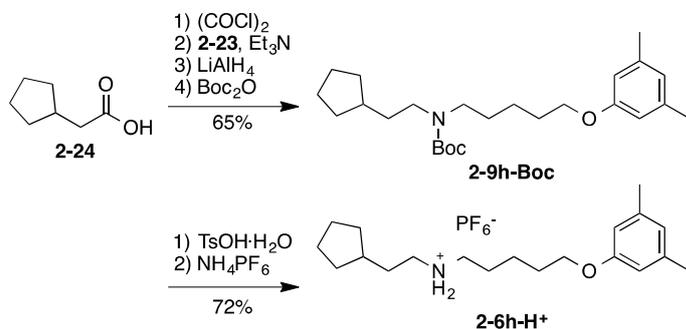
Scheme 2-7



カルボン酸を二塩化オキサリルで酸クロリドとした後、シクロペンチルアミンでアミノリシスし、アミド **2-19g** を得た。これを、水素化アルミニウムリチウムで還元し、Bocで保護することで **2-9g-Boc** を得た。これを p-トルエンスルホン酸で処理してから対イオンを PF<sub>6</sub><sup>-</sup>に交換して **2-6g-H<sup>+</sup>**を得た。

Scheme 2-8 に示すように **2-6h-H<sup>+</sup>**を合成した。

Scheme 2-8

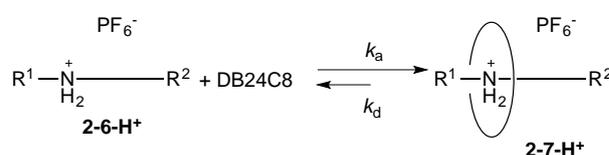


カルボン酸 **2-24** を二塩化オキサリルで酸クロリドとし、**2-23** でアミノリシスした。これを、水素化アルミニウムリチウムで還元し、Bocで保護することで、**2-9h-Boc** を合成した。Boc基を、p-トルエンスルホン酸を用いて脱保護した後、対イオンを PF<sub>6</sub><sup>-</sup>に交換することで **2-6h-H<sup>+</sup>**を得た。

第三節 末端置換基 R<sup>1</sup>の相対的な嵩高さ

**2-7\***で DB24C8 が「右」側に動く速度  $k_2$  や **2-7** で DB24C8 が抜けていく速度  $k_4$  を直接測ることはできない。そこで、軸コンポーネントとして様々な末端置換基を持つ非対称アンモニウム塩 **2-6-H<sup>+</sup>** を用いて DB24C8 との錯体 **2-7-H<sup>+</sup>** について錯解離速度定数  $k_d$  を求め、 $k_2$  や  $k_4$  の相対的な示標とすることとした<sup>5a)</sup>。測定は CD<sub>3</sub>CN : CDCl<sub>3</sub> = 1 : 3 の溶媒中 [ **2-6-H<sup>+</sup>** ]<sub>0</sub> = [DB24C8]<sub>0</sub> = 0.01 M で行い、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルで錯形成定数  $K_a$  と錯形成速度  $k_f$  を求め、ここから錯解離速度  $k_d$  を求めた。得られた結果を **2-6i-H<sup>+</sup>** について報告されている値と共に Table 2-1 に示す。

**Table 2-1.** Association Constants  $K_a$  and rate Constants of Association ( $k_a$ ) and Disassociation ( $k_d$ ) of **2-7-H<sup>+</sup>**.<sup>a</sup>



<b>2-7-H<sup>+</sup></b> : R <sup>1</sup>	$k_a$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_d$ (s <sup>-1</sup> )	$K_a$ (M <sup>-1</sup> )
<b>i</b> <sup>b</sup> : c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -	$4.8 \times 10^{-7}$	$4.4 \times 10^{-9}$	110
<b>b</b> : c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> CH <sub>2</sub> -	$4.2 \times 10^{-2}$	$1.1 \times 10^{-4}$	400
<b>c</b> : c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> CH <sub>2</sub> -	$5.0 \times 10^{-2}$	$1.2 \times 10^{-4}$	420
<b>d</b> : (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	$>4.5 \times 10^0$	$<3.2 \times 10^{-2}$	140
<b>e</b> : (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>3</sub> )CHCH <sub>2</sub> -	$>1.1 \times 10^1$	$<4.5 \times 10^{-2}$	250
<b>f</b> : (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	$\approx 0$	-	-
<b>g</b> : c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> -	$>2.8 \times 10^1$	$<2.2 \times 10^{-1}$	130
<b>h</b> : c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$6.0 \times 10^{-3}$	$8.8 \times 10^{-6}$	670

<sup>a</sup>At 23 °C and [ **2-6-H<sup>+</sup>** ]<sub>0</sub> = [DB24C8]<sub>0</sub> = 0.01 M in CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> (1:3, v/v). <sup>b</sup>Reference 5a. Temperature is 20 °C.

錯形成定数  $K_a$  は **2-6-H<sup>+</sup>** の構造によって大きく変化しないのに対して、錯解離速度定数  $k_d$  は **2-6-H<sup>+</sup>** の末端置換基に強く依存した。シクロペンチル基を末端官能基とする **2-6b-H<sup>+</sup>** と **2-6c-H<sup>+</sup>** を DB24C8 と混合すると速やかに **2-7-H<sup>+</sup>** を形成し、23 °C で 1.5 時間以内に平衡に達した。さらに、**2-7b-H<sup>+</sup>** と **2-7c-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  はシクロヘキシル基を持つ **2-7i-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  に比べて約 10<sup>4</sup> 倍大きかった。イソプロピル基を持つ **2-7d-H<sup>+</sup>** と *sec*-ブチル基を持つ **2-7e-H<sup>+</sup>** では錯形成速度定数  $k_a$  が非常に大きいため正確に測定することはできなかったが、錯解離速度定数  $k_d$  は **2-7i-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  に比べて約 10<sup>7</sup> 倍も大きかった。3-ペンチル基を持つ **2-6f-H<sup>+</sup>** からはロタキサンは形成されなかった。以上のことから、末端官能基の大きさは 3-ペンチル基 > シクロヘキシル基 > シクロペンチル基 > *sec*-ブチル基 ~ イソプロピル基であることが分かった。

シクロペンチル基がアンモニウム塩に直結している **2-6g-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  は **2-6c-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  よりも 10<sup>3</sup> 倍大きかった。一方、エチレン鎖を持つ **2-6h-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  は **2-6c-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  よりも 10<sup>2</sup> 倍小さかった。すなわち、メチレン鎖が一つ増えるごとに錯解離速度定数  $k_d$  は 2 ケタずつ減少した。同じシクロペン

## 第二章 Rapid and Efficient Acylative Active Transport on Rotaxane

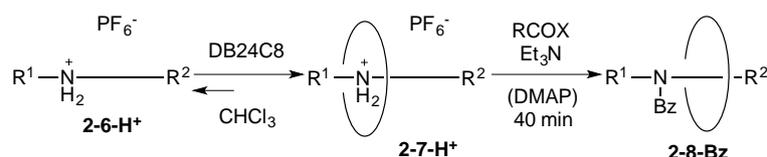
チル基であっても、アンモニウム塩部位から遠ざかるに従ってより大きい末端置換基として振る舞っている。すなわち、末端置換基はシクロペンチル基だけでなく、それを接続するメチレン鎖までを含めてその嵩高さを考慮する必要があり、より長いメチレン鎖は末端置換基を大きく見せる効果がある。

速やかに **2-7-H<sup>+</sup>** が形成される **2-6-H<sup>+</sup>** を用いれば速やかな能動輸送が期待されるが、錯解離速度定数  $k_d$  も大きくなることから、寿命の短い過渡的なロタキサン **2-7** を極めて高速にアシル化することが必要であると考えられる。

## 第四節 高速アシル化による高効率能動輸送の開発

まず、 $k_d$ の比較的小さいシクロペンチル基を末端置換基とする **2-6b-H<sup>+</sup>**と **2-6c-H<sup>+</sup>**を用いて能動輸送を検討した (Table 2-2)。

**Table 2-2.** Effects of Acylation Agent, Temperature and Stoichiometry on the Efficiency of Active Transport.<sup>[a]</sup>



entry	<b>2-6-H<sup>+</sup></b>	temp. (°C)	RCOX (equiv)	Et <sub>3</sub> N (equiv)	DMAP (equiv)	yield of <b>3</b> (%)
1	<b>b</b>	0	Boc <sub>2</sub> O <sup>b</sup> (50)	50	1	0
2	<b>b</b>	0	TrocCl <sup>c</sup> (50)	50	1	5
3	<b>b</b>	0	BzCl <sup>d</sup> (50)	50	1	78
4	<b>c</b>	0	BzCl (50)	50	1	74
5	<b>c</b>	-20	BzCl (50)	50	1	65
6	<b>c</b>	r.t.	BzCl (50)	50	1	58
7	<b>c</b>	60	BzCl (50)	50	1	56
8	<b>c</b>	0	BzCl (10)	50	1	38
9	<b>c</b>	0	BzCl (50)	30	1	57
10	<b>c</b>	0	BzCl (50)	50	5	61
11	<b>b</b>	0	BzCl (50)	50	0	63
12	<b>c</b>	0	BzCl (50)	50	0	60

<sup>a</sup> A mixture of 2.0 equiv of DB24C8 and **2-6-H<sup>+</sup>** was stirred in CHCl<sub>3</sub> at room temperature until the system became homogeneous before the addition of BzCl, DMAP, and Et<sub>3</sub>N. The reaction was carried out for 40 min. <sup>b</sup> di-*tert*-butyl carbonate. <sup>c</sup> 2,2,2-trichloroethyl chloroformate. <sup>d</sup> benzoyl chloride.

シクロヘキシル基を末端置換基とする **2a-H<sup>+</sup>**は 50 当量のトリエチルアミンと 1 当量の DMAP 存在下、50 当量の無水 Boc で高速にアシル化すると 74%の効率で能動輸送されることが知られている<sup>4</sup>。そこで、まず、クロロホルム中で **2-6b-H<sup>+</sup>**と 2 当量の DB24C8 から形成させた **2-7b-H<sup>+</sup>**を同様の条件下で高速にアシル化した (entry 1)。しかし、ロタキサンは全く得られなかった。そこで、より反応性の高いアシル化剤として 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (TrocCl) を用いたところ、5%の収率ではあるがロタキサン **2-8b-Troc** が得られた (entry 2)。さらに、安息香酸クロリド (BzCl) を用いると 78%の収率で能動輸送生成物 **2-8b-Bz** が得られた (entry 3)。このことから、末端置換基 R<sup>1</sup>としてシクロペンチル基を用いても、シクロペンチル基の高高さのため、DB24C8は「右」側に動きやすくなっていて ( $k_1/k_2 > 1$ )、**2-7**がある程度長い寿命をもつことが明らかとな

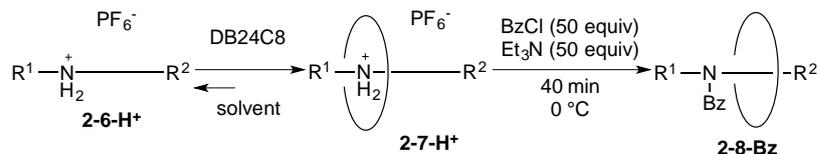
った。しかし、**2-7** の寿命のうちにアミノ基を固定するためには求電子性の高いアシル化剤を用いる必要があり、 $k_3$ を極めて大きくすれば能動輸送が可能であることが明らかになった。また、同じ条件で **2-6c-H<sup>+</sup>** を用いても 74% の効率で能動輸送された (entry 4)。

低温では、**2-6-H<sup>+</sup>** と **2-7-H<sup>+</sup>** 間の平衡は擬ロタキサン側に偏る。そこで、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$  で **2-6c-H<sup>+</sup>** の高速アシル化を行った。しかし、**2-8c-Bz** の収率は 65% に低下した (entry 5)。これは、アシル化速度  $k_3$  の低下が能動輸送効率の低下を引き起こしたものと考えられる。そこで、高温で反応を行ったが、やはり能動輸送効率は低下した (entries 6 and 7)。これは高温側では平衡が **2-6-H<sup>+</sup>** 側に寄ってくるためであると考えられる。アシル化の速度と擬ロタキサン生成効率とのバランスから、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  の時に最も能動輸送効率が高くなることが明らかになった。

アシル化剤や塩基の量を減らすとアシル化速度  $k_3$  が低下するため能動輸送効率が低下した (entries 8 and 9)。DMAP の量を増やせばアシル化速度  $k_3$  が速くなり、能動輸送効率が向上すると期待したが、能動輸送効率はむしろ低下した (entry 10)。驚くべきことに、DMAP を用いなくても、能動輸送効率が大きく低下することはなかった (entries 11 and 12)。アンモニウム塩型のロタキサンのアシル化では DMAP がアシル化反応を阻害することが知られており<sup>8</sup>、DMAP の効果が複雑であることから、系を単純化するために、これ以後の検討は DMAP を用いずに行った。

興味深いことに **2-8b-Bz** は常に **2-8c-Bz** よりも僅かながら収率よく得られた (entries 1, 2, 9 and 10)。この差は **2-7b** ではベンゼン環と DB24C8 の間に相互作用が働くことで (後述)、見かけの上での嵩高さが小さくなり **2-7b<sup>\*</sup>** では **2-7c<sup>\*</sup>** よりも DB24C8 が「右」側に動く速度  $k_1$  が大きくなることが考えられる。

次に、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で 50 当量の BzCl とトリエチルアミンでアシル化を行い、能動輸送効率に対する溶媒とクラウンエーテルの量の効果を検討した。その結果を Table 3 に示す。

**Table 2-3.** Effect of Solvent and the Amount of Crown Ether on the Efficiency of Active Transport.<sup>a</sup>

entry	<b>2-6-H<sup>+</sup></b>	solvent	DB24C8 (equiv)	yield of <b>2-3-Bz</b> (%)
1	<b>c</b>	CHCl <sub>3</sub>	2.0	60
2	<b>c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2.0	65
3	<b>c</b>	CH <sub>3</sub> CN	2.0	57
4	<b>c</b>	AcOEt	2.0	69
5	<b>c</b>	toluene	2.0	72
6	<b>c</b>	CHCl <sub>3</sub>	1.5	77
7	<b>c</b>	CHCl <sub>3</sub>	1.3	62
8	<b>c</b>	CHCl <sub>3</sub>	1.1	46
9	<b>c</b>	toluene	1.5	95
10	<b>b</b>	CHCl <sub>3</sub>	2.0	63
11	<b>b</b>	toluene	2.0	38
12	<b>b</b>	toluene	1.5	36

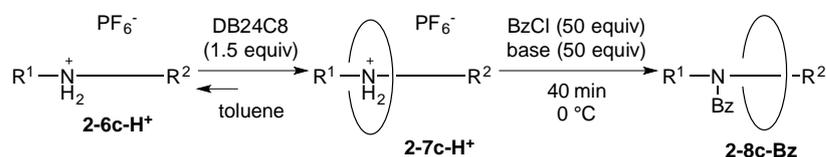
<sup>a</sup> A mixture of 2.0 equiv of DB24C8 and **2-6-H<sup>+</sup>** was stirred in CHCl<sub>3</sub> at room temperature until the system became homogeneous before the addition of BzCl, DMAP, and Et<sub>3</sub>N. The reaction was carried out for 40 min.

**2-6c-H<sup>+</sup>**を用いて溶媒効果を検討した。塩化メチレンはクロロホルムよりもよい溶媒で、能動輸送効率は65%に向上した (entry 2)。非塩素系の溶媒を用いたところ、**2-6-H<sup>+</sup>**は難溶であるが、DB24C8を加えて**2-7-H<sup>+</sup>**を形成させると、常温では系が均一になり、0°Cに冷やすと**2-7-H<sup>+</sup>**が一部析出して不均一になった。系が不均一のままBzClとトリエチルアミンを順に加えたが能動輸送は進行した。溶媒としてアセトニトリルを用いたときには能動輸送効率が低下したが、酢酸エチルを用いたときには向上し、トルエンを用いるとさらに向上した (entries 3, 4 and 5)。次に、DB24C8の量を変えてクロロホルム中で能動輸送の検討を行った。DB24C8の量を1.5当量に低下させた時、能動輸送効率は77%にまで向上した (entry 6)。能動輸送の効率は**2-7-H<sup>+</sup>**の生成効率とアシル化による能動輸送効率の積で表わされる。DB24C8は大量に用いると系の極性が上がり、かえって擬ロタキサンの生成効率が下がることが知られている<sup>7)</sup>ことから、用いるDB24C8の量を減らすことで**2-7-H<sup>+</sup>**の生成効率が向上したからであると考えられる。しかし、DB24C8の量をさらに下げるとロタキサンの収率は低下した (entries 7 and 8)。DB24C8の量を下げると系の極性は低下するが、下げすぎると平衡が**2-6-H<sup>+</sup>**側に寄りすぎてしまったからであると考えられる。そこで、DB24C8を1.5当量として溶媒をトルエンとして反応を行ったところ、能動輸送効率は95%に達し、ほぼ定量的な能動輸送が可能になった (entry 9)。一方、**2-6b-H<sup>+</sup>**の能動輸送をトルエン中に行ったが、能動輸送効率は低下した (entries 10, 11 and 12)。DB24C8の量を1.5当量としても、能動輸送効率の向上は観測されなかった。トルエン中では系が不均一であったことから、**2-6b-H<sup>+</sup>**と**2-7b-H<sup>+</sup>**のトルエン中で溶解度の違いが能

動輸送の効率に影響しているように思われる。

さらに、塩基の効果を検討した。**2-6c-H<sup>+</sup>**と 1.5 equiv の DB24C8 を用いてトルエン中で反応を行なった。結果を Table 2-4 に示す。

Table 2-4. Effect of the Base on the Efficiency of Active Transport.<sup>a</sup>

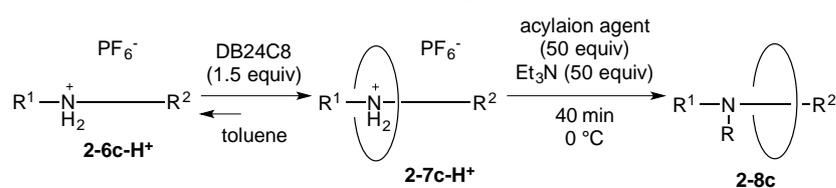


entry	base	yield of <b>2-8c-Bz</b>
1	Et <sub>3</sub> N	95
2	pyridine	6
3	DMAP	0
4	DBU <sup>b</sup>	0
5	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	68

<sup>a</sup>A mixture of 1.5 equiv of DB24C8 and **2-6c-H<sup>+</sup>** was stirred in toluene until the system became homogeneous at room temperature before the addition of 50 equiv of BzCl, and 50 equiv of base. Reactions were carried out at 0 °C for 40 min. <sup>b</sup>1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

塩基としてピリジン、DMAP および DBU を用いたときの能動輸送効率はいずれも 6% および 0% であった。ピリジン、DMAP や DBU のように窒素が sp<sup>2</sup> 混成となる塩基については、たとえ DBU のような強塩基でもアンモニウム塩とクラウンエーテルからなるロタキサンのアシル化に適さないことが報告されている<sup>8</sup>。そこで、窒素 sp<sup>3</sup> 混成である塩基として *i*Pr<sub>2</sub>NEt を用いたところ、能動輸送できたが、効率は Et<sub>3</sub>N に及ばなかった。

さらに、アシル化剤の効果をトルエン中、**2-6c-H<sup>+</sup>**と 1.5 当量の DB24C8 を用いて検討した。結果を Table 2-5 に示す。

Table 2-5. Effect of the Acylation Agent on the Efficiency of Active Transport.<sup>a</sup>

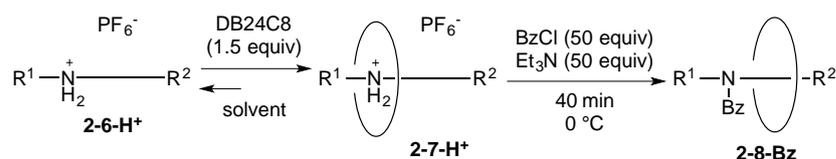
entry	acylation agent	yield of <b>2-8c</b> (%)
1	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> COCl	82
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NCO	43
3	Bz <sub>2</sub> O	25
4	CH <sub>3</sub> COCl	0
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOCl	49
6	((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCO) <sub>2</sub> O	0
7	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	88

<sup>a</sup>A mixture of 1.5 equiv of DB24C8 and **2-6c-H<sup>+</sup>** was stirred in toluene until the system became homogeneous at room temperature before the addition of 50 equiv of acylation agent, and 50 equiv of Et<sub>3</sub>N. Reactions were carried out at 0 °C for 40 min.

ベンゼン環上に置換基を持つベンゾイル型のアシル化剤を用いても能動輸送は同様に可能だった。アシル化剤にイソシアナートを用いた時、能動輸送効率は43%に低下した。アシル化剤に無水安息香酸を用いると、塩化ベンゾイルよりも求電子性が低いため、能動輸送効率は25%にまで低下した。アセチルクロリドを用いた時にはロタキサン**2-8c**は得られなかった。DB24C8は窒素上のアセチル基を容易に乗り越えることが知られている<sup>9</sup>。そこで、嵩高いイソブチルクロリドを用いて反応を行ったところ、**2-8c**が49%の収率で得られた。脂肪族酸クロリドは芳香族酸クロリドよりも求電子性が低いため、能動輸送効率が低下するものの、能動輸送自体は可能であることが明らかになった。また、無水イソ酪酸を用いてアシル化したところ、能動輸送は全く起こらなかった。脂肪族酸無水物では求電子性が低すぎるからであると考えられる。しかしながら、脂肪族の酸無水物でも、トリフルオロ酢酸無水物のような求電子性の高いアシル化剤を用いた時には、能動輸送効率は88%であった。これらのことから、能動輸送の効率はアシル化剤の求電子性が高いほど良いということが分かる。

## 第五節 能動輸送効率への末端置換基の効果

能動輸送に対する末端置換基  $R^1$  の効果を検討した。反応は 1.5 当量の DB24C8 を用い、50 当量のアシル化剤の存在下 50 当量のトリエチルアミンを用いてクロロホルムまたはトルエンを用いて検討した。結果を Table 2-6 に示す。

Table 2-6. Effect of the Terminal Group on the Efficiency of Active Transport.<sup>a</sup>

entry	<b>2-6-H<sup>+</sup></b> : $R^1$	solvent	yield of <b>2-8-Bz</b>
1	<b>c</b> : $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{CH}_2\text{-}$	$\text{CHCl}_3$	77
2	<b>c</b> : $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{CH}_2\text{-}$	toluene	95
3	<b>d</b> : $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-}$	$\text{CHCl}_3$	2
4	<b>d</b> : $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{-}$	toluene	8
5	<b>e</b> : $(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{-}$	$\text{CHCl}_3$	8
6	<b>e</b> : $(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2\text{-}$	toluene	10
7	<b>g</b> : $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{-}$	$\text{CHCl}_3$	4
8	<b>g</b> : $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{-}$	toluene	8
9	<b>h</b> : $c\text{-C}_5\text{H}_9\text{CH}_2\text{-}$	$\text{CHCl}_3$	59

<sup>a</sup>A mixture of 1.5 equiv of DB24C8 and **2-6c-H<sup>+</sup>** was stirred until the system became homogeneous at room temperature before addition of 50 equiv of BzCl and 50 equiv of Et<sub>3</sub>N. Reactions were carried out at 0 °C for 40 min.

末端置換基としてイソプロピル基を持つ **2-6d-H<sup>+</sup>** と *sec*-ブチル基を持つ **2-6e-H<sup>+</sup>** を用いた時には、能動輸送生成物 **2-8-Bz** の収率は低かった。これらの結果は、イソプロピル基と *sec*-ブチル基は末端置換基として、小さすぎるため、DB24C8 が「左」側に動きやすくなっていて、**2-7** の寿命が短く、アシル化速度  $k_3$  をさらに上げなければ能動輸送ができないことを示している。

**2-6g-H<sup>+</sup>** を用いたとき、ロタキサンは僅かにしか得られなかった。**2-6g-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  は **2-6c-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  に比べて  $10^3$  倍大きいことから、同じシクロペンチル基であっても、アンモニウム塩部位と直結するとより嵩高さが減少するように振る舞い、そのために能動輸送が起こらなくなったものと考えられる。すなわち、DB24C8 から見てシクロペンチル基の向こう側が近いため、フリースペースへのアクセスが容易になったと理解することができる。一方、**2-6h-H<sup>+</sup>** を用いたときには、能動輸送効率は 59% にすぎなかった。**2-6h-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  は、**2-6c-H<sup>+</sup>** の錯解離速度定数  $k_d$  に比べて  $10^2$  倍小さく、シクロペンチル基はより嵩高い置換基として振る舞っている。それにも関わらず、**2-6h-H<sup>+</sup>** からの能動輸送効率が低下したのは、シクロペンチル基がアンモニウム塩部位から遠くなったためにスペースができて  $k_2$  が大きくなり、その結果  $k_1/k_2$  が小さくなったからではないかと考えられる。以上のことから、高効率能動輸送には末端置換基として

シクロペンチル基を用いるだけでなく、シクロペンチル基とアンモニウム塩部位の間にメチレンを1つはさむ必要があることがわかった。

## 第六節 結晶構造と分子内相互作用

**2-8c-Bz** の単結晶の X 線結晶学的解析からロタキサン構造を確認した。**2-8c-Bz** の結晶は単位格子中に非常によく似たコンホメーションの 2 種類の分子があった。Figure 1 は結晶状態での **2-8c-Bz** のうちの片方を示す。軸のメチレンの水素と DB24C8 の酸素との間に 8 本の CH $\cdots$ O 水素結合が観測された。その水素結合のリストを Table 2-7 に示す。CH $\cdots$ O 水素結合相互作用は軸上で DB24C8 の位置を固定するには弱すぎるため、輪コンポーネントの移動は分子間相互作用から生じる熱力学的な理由によるものではなく、速度論的に起きていると考えられる。

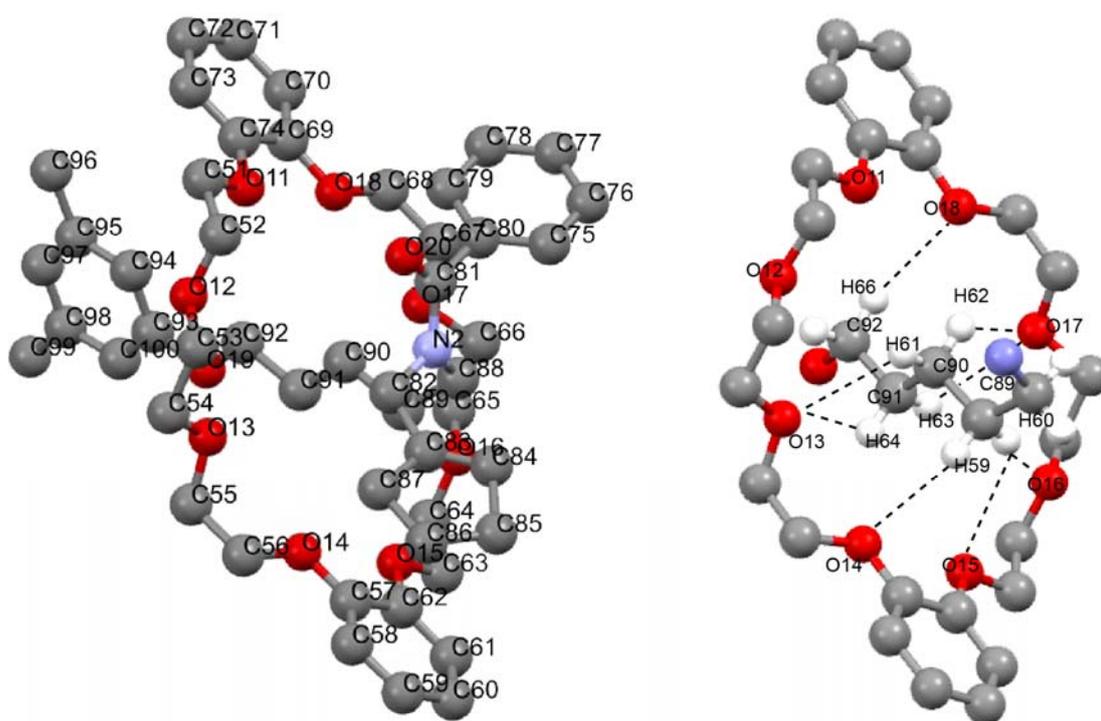


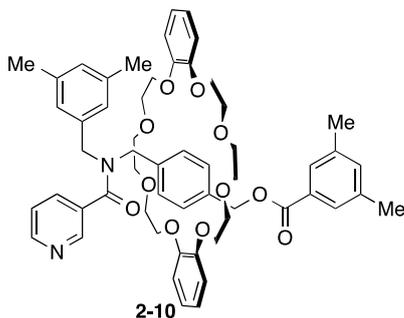
Figure 2-1. Molecular structure of **2-8c-Bz**. There are two very similar conformations of **2-8c-Bz** molecule in the unit cell of the single crystal of **2-8c-Bz**. This Figure shows one of the conformers of **2-8c-Bz**. Most of hydrogens have been omitted for clarify.

Table 2-7. The List of Parameters of the CH $\cdots$ O Hydrogen Bonding Interaction Observed in One of the **2-8c-Bz** Molecules.

interacting atoms CH $\cdots$ O hydrogen bonding	atoms	distance (Å)	angle (deg)
C39-H27-O4	C39-O4	3.362	104.7
	O4-H27	2.973	
C39-H28-O4	C39-O4	3.362	114.3
	O4-H28	2.832	
C39-H28-O5	C39-O5	3.369	172.9
	O5-H28	2.385	
C40-H111-O2	C40-O2	3.306	114.0
	O2-H111	2.777	
C40-H112-O6	C40-O6	3.310	125.4
	O6-H112	2.636	
C41-H29-O2	C41-O2	3.303	126.8
	O2-H29	2.613	
C42-H31-O8	C42-O8	3.280	106.1
	O8-H31	2.864	
C42-H32-O8	C42-O8	3.280	110.0
	O8-H32	2.806	

**2-8b-Bz** の単結晶は得られなかったが、よく似た構造を持つロタキサン **2-10** の結晶構造が報告されている<sup>8</sup>。そこで、**2-8b-Bz** で働いている分子間相互作用を **2-10** から推定することにした。**2-10** では 8 本の CH $\cdots$ O だけでなく二本の CH/ $\pi$ 相互作用が軸と輪の間に観測されている。すなわち、**2-8b-Bz** で軸と輪の間に働く相互作用は、CH/ $\pi$ 相互作用の分だけ **2-8c-Bz** よりもわずかに強いことが考えられる。これまで、均一系の能動輸送において、**2-6b-H<sup>+</sup>**からの能動輸送効率よりも **2-6c-H<sup>+</sup>**からの能動輸送効率の方が常に高かったが、これは CH/ $\pi$ 相互作用が働くために、**2-7b<sup>\*</sup>**の  $k_1$ が **2-7c<sup>\*</sup>**の  $k_1$ よりも大きくなるためであると考えられる。

Chart 2-2.



第七節 ロタキサン形成に伴う  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルの変化

**2-8c** についてロタキサン形成に伴う  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルの変化を Figure 1 に示す。**2-6c-H<sup>+</sup>** に DB24C8 を加えると f と d のピークは残存する **2-6c-H<sup>+</sup>** のピークと擬ロタキサン **2-7c-H<sup>+</sup>** の形成によって低磁場シフトした  $f_p$  と  $d_p$  に分裂する。これが **2-8c** になると  $f_r$  と  $d_r$  に低磁場シフトが見られなくなり、代わりに  $l_r$  に DB24C8 のベンゼン環の遮蔽効果による高磁場シフトが観測された。

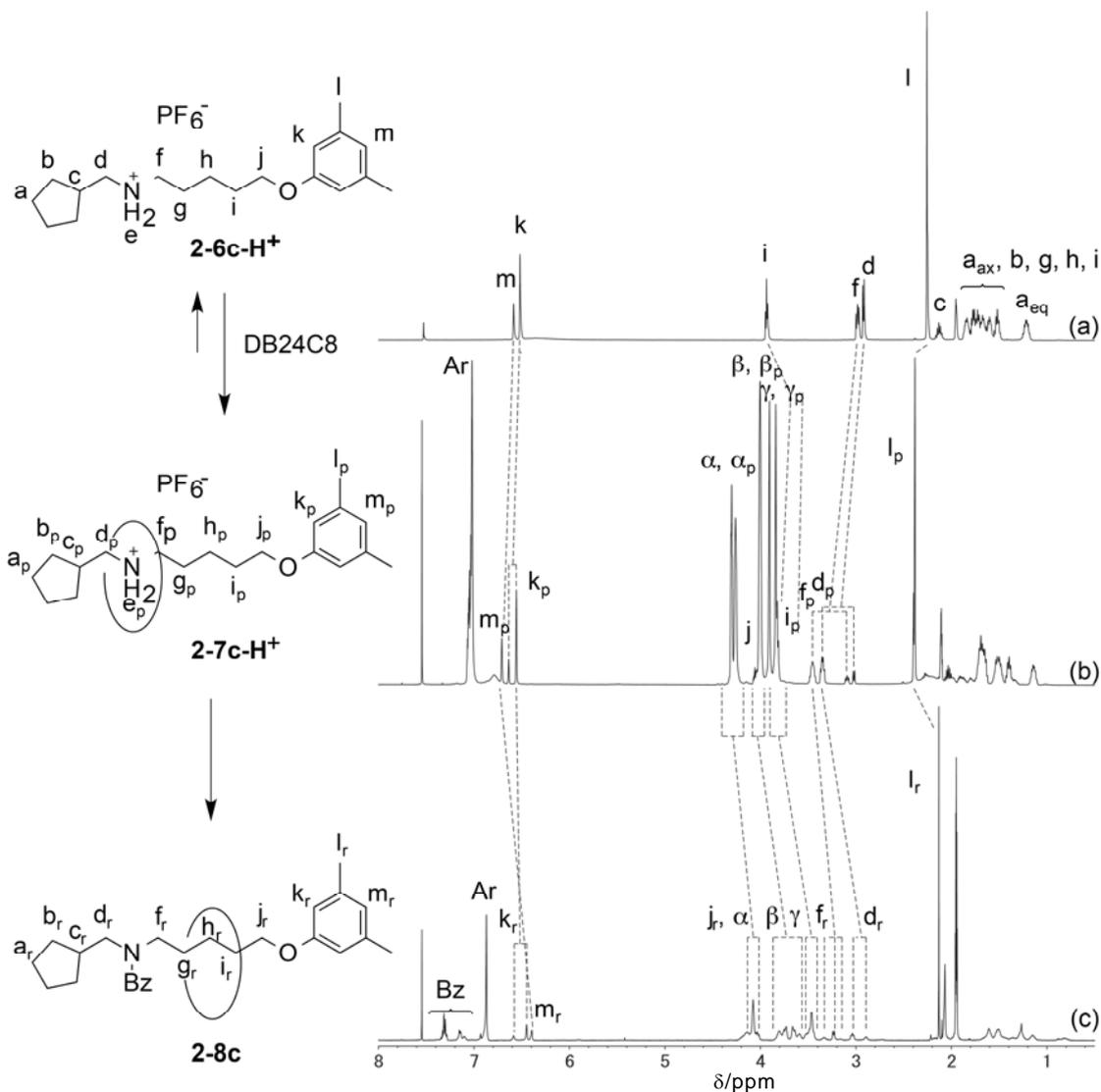


Figure 2-2.  $^1\text{H-NMR}$  spectra (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of **2-6c-H<sup>+</sup>**, **2-7c-H<sup>+</sup>**, **2-8c**

## 第八節 結論

末端置換基としてシクロペンチル基を利用することで、アンモニウム塩の track にクラウンエーテルの mover を速やかにセットできるようになっただけでなく、アンモニウム塩部位の中和-高速アシル化による高効率の能動輸送と両立できるようになった。シクロペンチル基を末端置換基とする系で効率よく一方向移動を取り出すためには、求電子性の高いアシル化剤と塩基を大過剰量用いてアシル化を高速に行なうことが重要であった。低極性の溶媒を用いることや、クラウンエーテルの量を低下させることで擬ロタキサンの生成効率を高くすることも重要であった。反応温度を下げると擬ロタキサンの生成効率が高くなるもののアシル化速度が低下し、温度を上げるとロタキサンの生成効率が低下し 0 °C が最適温度であった。シクロペンチル基よりも小さい末端置換基では DB24C8 mover の解離が速いため能動輸送がおきなかった。末端置換基とアンモニウム塩部位の間の距離は能動輸送効率に大きく影響し、シクロペンチル基とアンモニウム塩部位の間にメチレン基を一つはさむときに能動輸送効率が最大となることを明らかにした。末端置換基とアンモニウム塩部位の距離は遠くなるにつれてアンモニウム塩部位の周りの非対称性が失われていき、それに伴い能動輸送効率が低下していくものと考えられる。X 線結晶構造解析から軸と輪の間に強い相互作用は見られず、能動輸送が動力学的に引き起こされていることを議論した。

一般に、末端置換基が大きくなれば能動輸送が効率よくおこるようになるが、それは同時に、外から mover を能動輸送系に導入しにくくなることを意味している。そのため、これまで、能動輸送系にクラウンエーテルを直接導入することは、現実的な時間の範囲内では不可能だった。しかし、本章で明らかにしたように、末端置換基としてシクロペンチル基を利用すると、実験的に意味のある時間内でクラウンエーテルを系に導入できる。これにより、偏りのあるブラウン運動を実現できるようになり、熱ゆらぎから一方向移動を取り出すことができるようになった。シクロペンチル基を末端置換基とするアンモニウム塩を track とする人工一方向移動系は、人工分子モーターの基本構造として広範な応用が可能になるであろう。

### 第九節 実験項

#### Alcohol 2-13

To a solution of **2-11** (870.6 mg, 8.78 mmol) in methanol (3 ml) was added **2-12** (1.4770 g, 9.00 mmol), and the reaction mixture was stirred for 15 h. After removal of the solvent, diethyl ether was added, and the solution was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo, to obtain a white solid (1.8176 g). Lithium aluminum hydride (708.0 mg, 18.7 mmol) was dispersed in tetrahydrofuran, and a solution of imine in tetrahydrofuran (20 ml) was added at 0 °C. After refluxing for 3 h, a saturated aqueous solution of sodium sulfate was slowly added to the reaction mixture till the gas evolution ceased. After stirring for 1 h, precipitate was filtered off, and washed with diethyl ether. The filtrate was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give colorless oil (1.5290 g). The crude amine was dissolved in dichloromethane (3 ml), and di-*tert*-butyl dicarbonate (2.5 ml, 11.5 mmol) was added. After stirring for 40 h, hydrochloric acid (1 mol/l), was added, and the reaction mixture was extract with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed with silicagel (eluent : hexane/ethyl acetate, 4:1, v/v) to give **2-13** (1.5240 g, 4.77 mmol, 54%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.21 (br, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (br, 2H), 3.16 and 3.07 (two br, 2H), 2.15 (br, 1H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 11H), 1.19 (br, 2H) ppm; IR (KBr): 3433, 2952, 2868, 1692, 1463, 1414, 1366, 1247, 1157 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>3</sub>: 342.2045 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 342.2035 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### *N*-Protected amine 2-9b-Boc

A solution of **2-13** (718.2 mg, 2.25 mmol), **2-14** (700.9 mg, 1.55 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (267.8 mg, 2.19 mmol) in dichloromethane (6 ml) was refluxed for 1 h. After the addition of chloroform, the reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (50 ml), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed with silica gel (eluent : hexane/ethyl acetate, 4:1, v/v) to give **2-9b-Boc** (790.5 mg, 1.75 mmol, 78%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68(s, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.15 (br, 1H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 11H), 1.19 (br, 2H) ppm; IR (KBr): 2954, 1722, 1691, 1308, 1209, 1155, 1115, 767 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>4</sub>: 474.2620 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 474.2608 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Ammonium salt 2-6b-H<sup>+</sup>**

A solution of **2-9b-Boc** (658.5 mg, 1.46 mmol) and trifluoroacetic acid (200  $\mu$ l, 2.69 mmol) in dichloromethane (3 ml) was stirred for 11 h. After the addition of dichloromethane and ethyl acetate, the reaction mixture was washed twice with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid. The crude ammonium salt was dissolved in methanol (5 ml). After the addition of hydrochloric acid (1 mol/l, 2 ml) and saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml), the mixture was poured into water. The precipitate was collected by filtration, and was recrystallized from ethyl acetate-hexane to obtain **2-6b-H<sup>+</sup>** (159.2 mg, 0.320 mmol, 22%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.66 (s, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.68, 138.17, 137.91, 134.91, 130.63, 129.80, 129.72, 128.60, 127.41, 65.72, 51.03, 50.91, 36.85, 30.91, 25.09, 21.17 ppm; IR (KBr): 2956, 2788, 1718, 1311, 1211, 837 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$  Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>: 352.2277 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 352.2290 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

**Ester 2-16**

A solution of **2-15** (4.9695 g, 27.5 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (3.0823 g, 16.2 mmol) in methanol (200 ml) was refluxed for 45 min. After removal of the solvent in vacuo, diethyl ether was added, and the solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give **2-16** (4.8388 g, 24.8 mmol, 90%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.68 (s, 3H), 3.42 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.96-1.58 (m, 4H) ppm.

**Ester 2-17**

A solution of **2-16** (4.8388 g, 24.8 mmol), 3,5-dimethylphenol (3.2949 g, 27.0 mmol) and sodium carbonate (10.1098 g, 73.1 mmol) in acetone (10 ml) was refluxed for 6 h. After the addition of hydrochloric acid (1 mol/l, 100 ml) and brine, the reaction mixture was extracted with hexane. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed with silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate, 19:1, v/v) to give **2-17** (5.8402 g, 24.7 mmol, 100%) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.58 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.93 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.85-1.75 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.86, 158.93, 139.09, 122.33, 112.18, 67.04, 51.44, 33.63, 28.67, 21.60, 21.35 ppm; IR (KBr): 2950, 2920, 2871, 1739, 1595, 1330, 1295, 1169  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NNaO}_3$ : 259.1310  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , Found: 259.1317  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### Acid **2-18**

A solution of **2-17** (1.4211 g, 6.01 mmol) and potassium hydroxide (3.3925 g, 60.5 mmol) in methanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, v/v, 14 ml) was refluxed for 2 h. After the addition of hydrochloric acid (1 mol/l, 100 ml) and brine, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, evaporated in vacuo to give **2-18** (1.2755 g, 5.74 mmol, 96%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.72 (br, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.95 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.96-1.81 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.85, 158.91, 139.11, 122.40, 112.22, 67.04, 33.63, 28.57, 21.60, 21.37 ppm; IR (KBr): 2954, 2877, 1706, 1595, 1324, 1295, 1169, 1065  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NNaO}_3$ : 267.0973  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , Found: 267.0968  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### Amide **2-19c**

To a solution of **2-18** (1.5762 g, 7.09 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added  $(\text{COCl})_2$  (1.0 ml, 11.7 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the reaction mixture was stirred for 90 min. After the removal of the solvent, the residue was diluted with tetrahydrofuran (2.5 ml), and a solution of **2-11** (740.1 mg, 7.46 mmol) and triethylamine (1.0 ml, 7.21 mmol) in tetrahydrofuran (2.5 ml) was added. After stirring for 1 h, the resulting suspension was poured into water, and the precipitate was collected by filtration. The crude product was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give **2-19c** (1.9752 g, 6.51 mmol, 92%) as a colorless crystal.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.50 (br, 1H), 3.96-3.16 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.88-1.46 (m, 6H), 1.24-1.15 (m, 2H) ppm.

### *N*-Protected amine **2-9c-Boc**

To a solution of **2-19c** (771.3 mg, 2.54 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added lithium aluminum hydride (708.0 mg, 18.7 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . After refluxing for 2 h, a saturated aqueous solution of sodium sulfate was slowly added to the reaction mixture till the gas evolution ceased. After stirring for 1 h, precipitate was filtered off, and washed with diethyl ether. The filtrate was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in

vacuo to give a colorless oil (618.6 mg, 2.14 mmol, 84%). The resulting amine was dissolved in dichloromethane (3 ml), and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.0 ml, 4.58 mmol) was added before the reaction mixture was stirred for 1 h. After the addition of ethyl acetate, the reaction mixture was washed with 2.5% aqueous ammonia, hydrochloric acid (1 mol/l), then brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed with silicagel (eluent : hexane/AcOEt, 4:1, v/v) to obtain **2-9c-Boc** containing substantial amount of di-*tert*-butyl dicarbonate as a colorless oil (907.7 mg). A part (785.0 mg) of the crude **2-9c-Boc** was further purified by preparative GPC to obtain **2-9c-Boc** (432.9 mg, 1.20 mmol, 55%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.25-3.09 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.15, 146.78, 139.15, 122.32, 112.29, 85.19, 79.02, 67.61, 51.43, 30.29, 29.16, 28.52, 27.43, 24.98, 23.55, 21.44 ppm; IR (KBr): 2952, 2866, 1693, 1596, 1416, 1365, 1295, 1168 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>4</sub>: 474.2620 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 474.2608 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Ammonium salt **2-6c-H<sup>+</sup>**

A solution of **2-9c-Boc** (937.1 mg, 2.50 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.0201 g, 2.50 mmol) in dichloromethane (3 ml) was stirred for 11 h. After the addition of dichloromethane, the reaction mixture was washed with a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid, which was purified by preparative GPC to give **2-6c-H<sup>+</sup>** (593.1 mg, 1.41 mmol, 56%) as a colorless oil

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.59 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.98-1.75 (m, 6H), 1.72-1.52 (m, 6H) 1.28-1.16 (m, 2H) ppm; IR (KBr) 2942, 2796, 1295, 1076, 832 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NO: 290.2484 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 290.2501 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

#### Active Transport:

##### Typical Procedure-1: In toluene without 4-(dimethylamino)pyridine

A suspension of **2-6c-H<sup>+</sup>** (17.1 mg, 0.0393 mmol) and dibenzo-24-crown-8 (26.5 mg, 0.0591 mmol) in toluene (0.4 ml) was stirred at 0 °C. After the system once turned to homogeneous, it again turned to heterogeneous. Benzoyl chloride (230 μl, 1.98 mmol) and triethylamine (260 μl, 1.88 mmol) were sequentially added, and the reaction mixture was stirred for 40 min. After chloroform was added, the reaction mixture was washed with hydrochloric acid (1 mol/l), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give

a white solid (218.9 mg). A part (200.3 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to obtain **2-8c-Bz** (28.6 mg, 0.0340 mmol, 95%) as a white solid.

#### Typical Procedure-2: In chloroform with 4-(dimethylamino)pyridine

A suspension of **2-6c-H<sup>+</sup>** (17.8 mg, 0.0409 mmol) and dibenzo-24-crown-8 (36.7 mg, 0.0818 mmol) in chloroform (0.4 ml) was stirred until the system became homogeneous. Benzoyl chloride (230  $\mu$ l, 1.98 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (4.984 mg, 0.0408 mmol) and triethylamine (260  $\mu$ l, 1.88 mmol) were sequentially added at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 40 min. After chloroform was added, the reaction mixture was washed with hydrochloric acid (1 mol/l), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid (113.4 mg). A part (86.3 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to obtain **2-8c-Bz** (19.3 mg, 0.0229 mmol, 77%) as a white solid.

#### **2-8b-Bz**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.29–8.08 (m, 4H), 7.38–7.20 (m, 4H), 7.18–7.05 (m, 2H), 6.94–6.78 (m, 10H), 6.06–5.92 (m, 2H), 4.68 and 4.31 (two s, 2 H), 4.20–3.94 (m, 8 H), 3.76–3.52 (m, 8H), 3.30–3.16 (m, 5H), 3.01–2.77 (m, 5H), 2.40–2.18 (m, 7H), 1.80–0.79 (m, 8H) ppm; ESI-MS m/z Calcd for C<sub>54</sub>H<sub>65</sub>NNaO<sub>11</sub>: 926.4455 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 926.4437 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### **2-8c-Bz**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub>, 1:3, v/v):  $\delta$  7.39–7.26 (m, 3H), 7.20–7.06 (m, 2H), 6.96–6.94 (m, 8H), 6.64–6.38 (m, 3H), 4.30–3.88 (m, 10H), 3.86–3.40 (m, 16H), 3.40–3.19 (m, 2H), 3.08–2.87 (m, 2H), 2.23–2.10 (m, 6H), 1.78–0.65 (m, 14H) ppm; ESI-MS m/z Calcd for C<sub>50</sub>H<sub>67</sub>NNaO<sub>11</sub>: 864.4663 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 864.4613 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### **Amide 2-21**

A mixture of **2-17** (1.8855 g, 7.98 mmol) and **2-20** (3.5 ml, 2.58 g, 35.2 mmol) were heated at 150 °C for 24 h. After the addition of diethyl ether, the solution was washed with hydrochloric acid (3 mol/l), and evaporated in vacuo to give yellow oil (1.7693 g). The crude product was recrystallized from ethyl acetate-hexane to obtain **2-21** (1.6574 g, 6.29 mmol, 78%) as a white crystal.

m.p.: 65.4–66.1 °C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.52 (br, 1H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.11–3.06 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.88–1.72 (m, 5H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm.

#### **Ammonium salt 2-6d-H<sup>+</sup>**

To a suspension of lithium aluminum hydride (1.9740 g, 52.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added a solution of **2-20** (1.9740 g, 7.12 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) at 0 °C. After refluxing for 2 h, a saturated aqueous sodium sulfate solution was slowly added to the reaction mixture until the gas evolution ceased. After stirring for 1 h, precipitate was filtered off and washed with diethyl ether. The filtrate was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give colorless oil (1.5290 g). After the addition of hydrochloric acid (1 mol/l, 8 ml) and methanol (15 ml), the reaction mixture was poured into saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml). Precipitate was collected by filtration, and dried in vacuo to obtain **2-6d-H<sup>+</sup>** (1.2950 g, 3.11 mmol, 44%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.16-6.80 (br, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4 H), 1.49-1.40 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm; IR (KBr) 2939, 2792, 1595, 1465, 1328, 1296, 1168, 1156, 830 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO: 264.2327 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 264.2319 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

#### Amide **2-22**

To a solution of **2-18** (1.5122 g, 6.84 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added oxalyl chloride (1.0 ml, 11.7 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2.5 h. After removal of the solvent, tetrahydrofuran (10 ml) was added, and the solution was poured into 25 % ammonia solution (50 ml). Brine was added, and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid. The crude amide was recrystallized from ethyl acetate-hexane to obtain **2-22** (1.0783 g, 4.87 mmol, 71%) as a white crystal.

m.p.: 82.8-83.8 °C

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.59 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.57 and 5.48 (two br, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.87-1.80 (m, 4H) ppm.

#### Amine **2-23**

To a suspension of lithium aluminum hydride (912.2 mg, 24.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added a solution of **2-22** (829.7 mg, 3.75 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) at 0 °C. After refluxing for 2 h, a saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution was slowly added to the reaction mixture until the gas evolution ceased. After stirring for 1 h, precipitate was filtered off and washed with diethyl ether. The filtrate was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain **2-23** (797.3 mg, 3.85 mmol, 103%)

as a white solid. The product was used for the synthesis of **2-9-Boc** without further purification.

#### ***N*-protected amine 2-9e-Boc**

To a solution of **2-23** (797.3 mg, 3.85 mmol) in methanol (10 ml) was added 2-methylbutanal (1.0 ml, 9.40 mmol). After stirring for 1 h, sodium tetrahydridoborate (1.0272 g, 27.2 mmol) was added. After stirring for 1 h, diethyl ether was added, and the mixture was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a colorless oil (871.3 mg). The crude amine was dissolved in dichloromethane (3 ml), and *di-tert*-butyl dicarbonate (1.0 ml, 4.58 mmol) was added. After stirring for 16 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with 25% ammonia solution, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a colorless oil (1.2389 g). The colorless oil was chromatographed using silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate, 9 :1, v/v) to give **2-9e-Boc** (456.2 mg, 1.21 mmol, 32%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.30-2.88 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 4H), 1.50-1.32 (m, 11H), 1.16-1.02 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm; IR (KBr) 2964, 1694, 1596, 1467, 1417, 1365, 1324, 1296, 1170 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>3</sub>: 400.2828 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 400.2841 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### ***N*-protected amine 2-9f-Boc**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.24-3.02 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 10H), 1.36-1.22 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) ppm; IR (KBr) 2963, 1694, 1596, 1467, 1418, 1365, 1324, 1296, 1169 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>3</sub>: 414.2984 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 414.2967 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### **Ammonium salt 2-6e-H<sup>+</sup>**

A solution of **2-9e-Boc** (456.2 mg, 1.21 mmol) and trifluoroacetic acid (0.20 ml, 2.61 mmol) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 2 days. Trifluoroacetic acid (0.20 ml, 2.61 mmol) was further added to the reaction mixture, and was stirred for additional 1 h. The evaporation of solvent in vacuo gave a colorless oil. After the addition of hydrochloric acid (1 mol/l, (1.5 ml) and methanol (1.0 ml), the resulting solution was slowly poured into a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml), and the reaction mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give a white solid (394.0 mg). A part (332.6 mg) of the

crude product was purified by preparative GPC to give **2-6e-H<sup>+</sup>** (136.3 mg, 0.332 mmol, 32%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.63 (br, 2 H), 6.58 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.38-2.05 (m, 6H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; IR (KBr) 3268, 2954, 2810, 1597, 1471, 1325, 1297, 1171, 1156, 831 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO: 278.2484 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 278.2507 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

#### Ammonium salt **2-6f-H<sup>+</sup>**

A solution of **2-9f-Boc** (490.2 mg, 1.25 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (384.6 mg, 2.02 mmol) in dichloromethane (1.5 ml) was stirred for 2 days. Trifluoroacetic acid (0.20 ml, 2.61 mmol) was added to the reaction mixture, and was stirred for additional 25 h. The evaporation of the solvent in vacuo gave a white solid. After the addition of methanol (3.0 ml), the resulting solution was slowly poured into a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml), and the reaction mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give a white solid (458.2 mg). A part (364.3 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **2-6f-H<sup>+</sup>** (130.9 mg, 0.299 mmol, 30%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.78-6.20 (m, 5H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) ppm; IR (KBr) 2941, 2871, 2790, 1594, 1462, 1326, 1297, 1154, 1071, 826 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>NO: 292.2640 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 292.2644 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

#### Amide **2-18g**

To a solution of **2-17** (1.7126 g, 7.70 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added oxalyl chloride (1.0 ml, 11.7 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h. After removal of the solvent, tetrahydrofuran (20 ml) was added, and **2-11** (2.3 ml, 23 mmol) was added to the solution. After stirring for 1 h, the mixture was poured into H<sub>2</sub>O, and the white precipitate was collected by filtration. The crude amide was recrystallized from ethyl acetate–hexane to obtain **2-18g** (1.2142 g, 4.20 mmol, 54%) as a white crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.39 (br, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.70-1.54 (m, 4H), 1.44-1.25 (m, 2H) ppm

### ***N*-protected amine 2-9g-Boc**

To a suspension of lithium aluminum hydride (595.1 mg, 15.6 mmol) in tetrahydrofuran (5.0 ml) was added a solution of **2-19g** (609.0 mg, 2.10 mmol) in tetrahydrofuran (5.0 ml) at 0 °C. After refluxing for 2 h, a saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution was slowly added to the reaction mixture until the gas evolution ceased. After stirring overnight, precipitate was filtered off and washed with diethyl ether. The filtrate was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain a crude amine (487.6 mg, 1.77 mmol) as a colorless oil. The crude amine was dissolved in dichloromethane (2.0 ml), and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.6 ml, 2.78 mmol) was added. After stirring for 1.5 h, the mixture was diluted with dichloromethane, washed with 25% ammonia solution, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (672.3 mg). A part (575.0 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **2-9g-Boc** (568.9 mg, 1.51 mmol, 84%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.57 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.40-4.00 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 11H) ppm; IR (KBr) 2951, 1689, 1596, 1467, 1415, 1364, 1324, 1296, 1168 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>3</sub>: 398.2671 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 398.2692 [M+Na]<sup>+</sup>.

### **Ammonium salt 2-6g-H<sup>+</sup>**

A solution of **2-9g-Boc** (937.1 mg, 2.50 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.0201 g, 5.36 mmol) in dichloromethane (3.0 ml) was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed twice with a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain white solid. The residue was dissolved in methanol (2.5 ml), and the resulting solution was slowly poured into a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml). The precipitate was collected by filtration, and dried in vacuo to obtain a white solid. The residue was purified by preparative GPC to give **2-6g-H<sup>+</sup>** (593.1 mg, 1.41 mmol, 56%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.18 (br, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.94-1.44 (m, 12H) ppm; IR (KBr) 2941, 2782, 1596, 1324, 1170, 831 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO: 276.2322 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 276.2318 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

### ***N*-protected amine 2-9h-Boc**

To a solution of **2-24** (0.600 ml, 4.78 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added oxalyl chloride (0.600 ml, 7.00 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 6 h. After removal of the solvent, tetrahydrofuran (3.0 ml) was added, and a solution of **2-23** (0.9127 g, 4.40 mmol) and triethylamine (1.5 ml, 10.8 mmol) in tetrahydrofuran (3.0 ml) was added. After stirring for 1.5 h, the reaction mixture was poured into water (50 ml). Brine was added, and the reaction mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give a white solid (1.4269 g). Lithium aluminum hydride (1.2523 g, 33.0 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (15 ml), and a solution of the white solid (1.4269 g) in tetrahydrofuran (15 ml) was added at 0 °C. After refluxing for 2.5 h, a saturated aqueous sodium sulfate solution was slowly added to the reaction mixture until the gas evolution ceased. The precipitate was filtered off and washed with diethyl ether. The filtrate was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain a white solid (917.0 mg). The crude amine was dissolved in dichloromethane (5.0 ml), and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.2 ml, 5.6 mmol) was added. After stirring for 21 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with hydrochloric acid (1 mol/l), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a colorless oil (1.6493 g). A part (1.3144 g) of the crude product was purified by preparative GPC to give **2-9h-Boc** (401.9 mg, 2.28 mmol, 65%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.84-1.1.66 (m, 5H), 1.66-1.47 (m, 8H), 1.47-1.38 (m, 11H), 1.16-1.05 (m, 2H) ppm; IR 2945, 2866, 1694, 1596, 1468, 1416, 1364, 1324, 1296, 1169, 1076 (KBr) cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NNaO<sub>3</sub>: 426.2984 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 426.3001 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Ammonium salt **2-6h-H<sup>+</sup>**

A solution of **2-9h-Boc** (401.9 mg, 1.00 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (652.0 mg, 3.43 mmol) in dichloromethane (3.0 ml) was stirred overnight. After removal of the solvent in vacuo, the saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml), and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give a white solid (355.0 mg). The white solid was again dissolved in methanol (3.0 ml), and the solution was slowly poured into a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml), and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give a white solid (355.3 mg). A part (257.2 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **2-6h-H<sup>+</sup>** (165.9 mg, 0.371 mmol, 72%) as a white solid.

## 第二章 Rapid and Efficient Acylative Active Transport on Rotaxane

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (br, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.91-1.70 (m, 9H), 1.70-1.42 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 2H) ppm; IR (KBr) 2952, 2802, 1597, 1325, 1172, 1077, 832 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO: 304.2640 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 304.2626 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

**HRMS of Rotaxane 2-8**

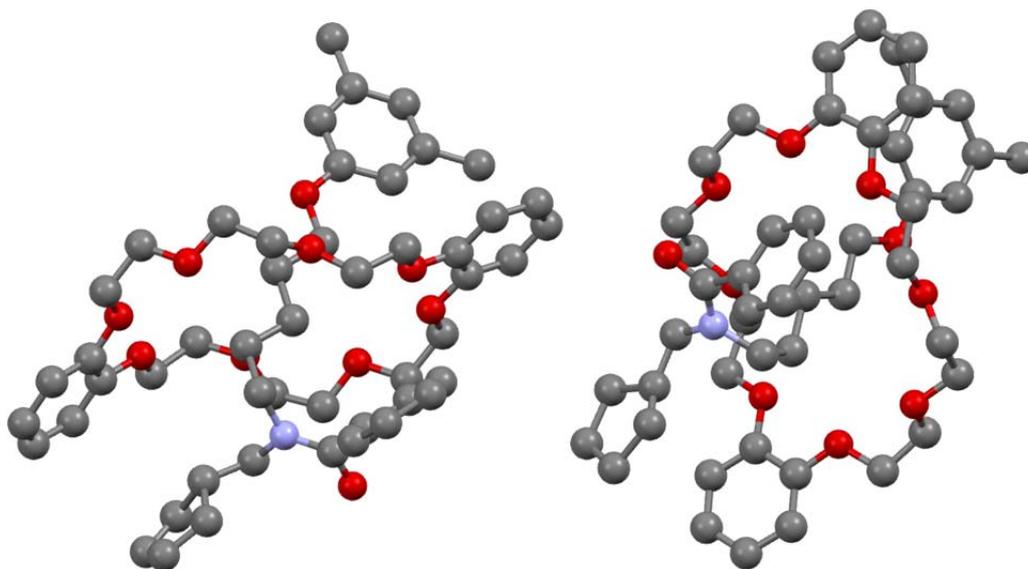
Rotaxane	formula	Calcd	Found
<b>2-8d</b>	C <sub>48</sub> H <sub>65</sub> NNaO <sub>10</sub> ([M+Na] <sup>+</sup> )	838.4506	838.4462
<b>2-8e</b>	C <sub>49</sub> H <sub>67</sub> NNaO <sub>10</sub> ([M+Na] <sup>+</sup> )	852.4663	852.4650
<b>2-8g</b>	C <sub>49</sub> H <sub>65</sub> NNaO <sub>10</sub> ([M+Na] <sup>+</sup> )	850.4506	850.4465
<b>2-8h</b>	C <sub>51</sub> H <sub>69</sub> NNaO <sub>10</sub> ([M+Na] <sup>+</sup> )	878.4819	878.4845

**Evaluation of kinetic and thermodynamic parameters in the formation of 2-7-H<sup>+</sup>:****General procedure.**

In a 1 ml volumetric flask, 0.0200 mmol of **2-6-H<sup>+</sup>** was dissolved in CD<sub>3</sub>CN–CDCl<sub>3</sub> mixed solvent (1:3, v/v) to prepare 0.02 M solution. In another 1 ml volumetric flask, 0.0200 mmol of DB24C8 was dissolved in CD<sub>3</sub>CN–CDCl<sub>3</sub> mixed solvent (1:3, v/v) to prepare 0.02 M solution. In an empty NMR tube, 0.300 ml of each solution was mixed to start the complexation. <sup>1</sup>H–NMR spectra were measured periodically to monitor the formation of **2-7-H<sup>+</sup>** from the integral of methylene protons attached to the ammonium group. The rate of association ( $k_a$ ) was evaluated from the slope of the time–[**2-7-H<sup>+</sup>**] curve: When the conversion of **2-6-H<sup>+</sup>** is small enough (< 5%), the slope is close to  $k_a \cdot [\mathbf{2-7-H^+}]_0 \cdot [\text{DB24C8}]_0 = k_a \cdot 10^{-4} \text{ M}^2$ . After the system reached equilibrium, association constant ( $K_a$ ) was evaluated directly from the integral ratio of methylene protons assigned to **2-6-H<sup>+</sup>** and **2-7-H<sup>+</sup>**. The rate of dissociation ( $k_d$ ) was evaluated from the equation  $k_d = k_a/K_a$ .

**X-ray Crystallographic Analysis of 2-8c-Bz**

A single crystal of **2-8c-Bz** was prepared by the recrystallization from toluene.



**Figure S1.** Molecular packing of **2-8c-Bz** in unit cell. Hydrogens were omitted for clearly.

**Table S1.** Parameter list of the X-ray crystallographic analysis of **2-8c-Bz**

formula	$C_{50}H_{67}NO_{10}$
formula weight	842.05
crystal system	triclinic
space group	$P1$
a (Å)	16.027(4)
b (Å)	17.547(5)
c (Å)	19.252(5)
$\alpha$ (deg)	72.398(19)
$\beta$ (deg)	73.125(18)
$\gamma$ (deg)	65.336(16)
V (Å <sup>3</sup> )	4605(2)
Z	4
d (g/cm <sup>3</sup> )	1.215
R <sub>1</sub>	0.1280
R <sub>w</sub>	0.3565
GOF	1.250

## 第十節 参考文献

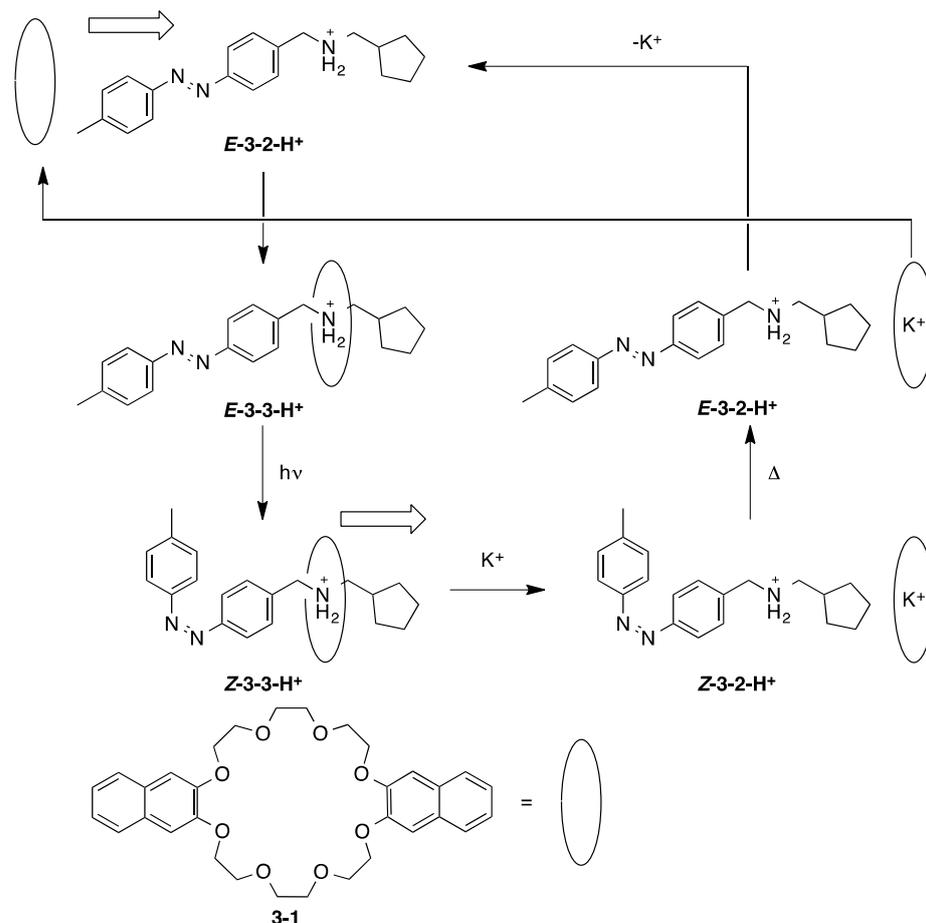
- 1) a) J. T. Finer, R. M. Simmons, J. A. Spudich, *Nature* **1994**, *368*, 113–119; b) M. Rief, R. S. Rock, A. D. Mehta, M. S. Mooskeker, R. E. Cheney, J. A. Spudich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 9482–9486; c) R. D. Vale, R. A. Milligan, *Science* **2000**, *288*, 88–95; d) K. Visscher, M. J. Schnitzer, S. M. Block, *Nature* **1999**, *400*, 184–189. e) P. D. Boyer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2296–2307; f) J. E. Walker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2308–2319; g) J. T. Finer, R. M. Simmons, J. A. Spudich, *Nature* **1994**, *368*, 113–119.
- 2) a) *Molecular Devices and Machines—Concepts and Perspectives for the Nano World*, (Eds.: V. Balzani, A. Credi, M. Venturi), Wiley–VCH, Weinheim, **2008**; b) W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nature Nanotech.* **2006**, *1*, 25–35; c) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191. d) *Molecular Machines*, (Ed.: T. R. Kelly) Topics in Current Chemistry 262, Springer, Berlin, **2005**; e) *Molecular Switches, Second Edition*, (Ed. B. L. Feringa) Wiley–VCH: Weinheim, **2011**; f) *Molecular Machines and Motors*, (Eds.: A. Credi, S. Silvi, M. Venturi) Topics in Current Chemistry 354; Springer: Berlin, **2014**;
- 3) T. R. Kelly, H. D. Silva, R. A. Silva, *Nature* **1999**, *401*, 150–152.
- 4) Y. Makita, N. Kihara, T. Takata, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9245–9250.
- 5) a) P. R. Ashton, I. Baxter, M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297–2307; b) Y. Sohgawa, H. Fujimori, J. Shoji, Y. Furusho, N. Kihara, T. Takata, *Chem. Lett.* **2001**, *8*, 774–775; c) Y. Tachibana, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4507–4509.
- 6) M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4223–4226.
- 7) T. Takata, H. Kawasaki, N. Kihara, Y. Furusho, *Macromolecules* **2001**, *34*, 5449–5456.
- 8) Y. Tachibana, H. Kawasaki, N. Kihara, T. Takata, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5093–5104.]
- 9) N. Kihara, Y. Koike, T. Takata, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 208–209.

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

第一節 移動方向の制御

一方向移動において重要なことは mover の移動方向を明確に「方向づけ」することである。Credi らは、末端にシクロペンチル基とアゾベンゼン基を持つアンモニウム塩 **3-2-H<sup>+</sup>** の光異性化反応を利用して mover **3-1** の「方向づけ」を制御した<sup>1)</sup>。Scheme 3-1 に示すように、シクロペンチル基は *trans* のアゾベンゼンユニットよりも嵩高いので **E-3-2-H<sup>+</sup>** に対してクラウンエーテルは「左」側から入りやすくなっている。次いで得られる擬ロタキサン **E-3-3-H<sup>+</sup>** を光異性化し **Z-3-3-H<sup>+</sup>** とすると、*cis* 体のアゾベンゼンユニットがシクロペンチル基よりも嵩高くなる。**Z-3-3-H<sup>+</sup>** にカリウムカチオンを作用させると、mover **3-1** がカリウムカチオンと錯形成し、シクロペンチル基を通過して「右」側へ抜けていく。最後に **Z-3-2-H<sup>+</sup>** を加熱して、**E-3-2-H<sup>+</sup>** とした後に、クラウンエーテルからカリウムカチオンを除去すると、mover は元の状態に戻り、また **E-3-2-H<sup>+</sup>** へアゾベンゼンユニット側から入ってくるようになる。このように track の左右の末端置換基の嵩高さに差があると、mover の移動の方向づけが明確になる。

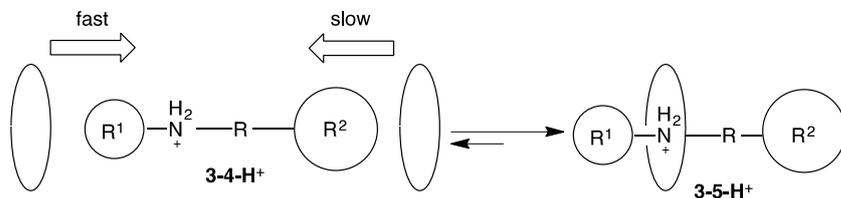
Scheme 3-1



一般に、Scheme 3-2 に示すように、アンモニウム塩の左右に大きさの異なる末端

置換基  $R^1$  と  $R^2$  をそれぞれ配置すれば、mover がアンモニウム塩上に入ってくる方向を速度論的に方向づけすることができる。

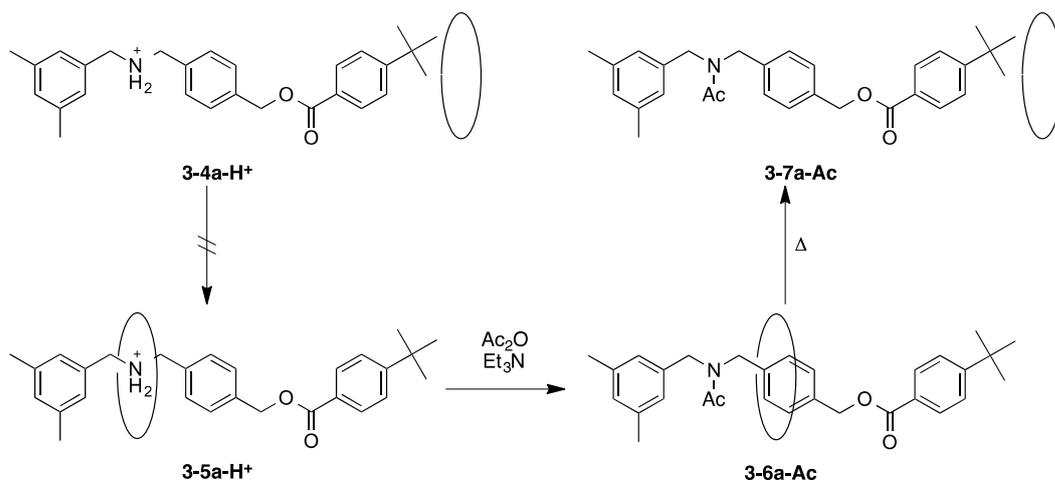
Scheme 3-2



第二章で述べたように、 $R^1$  としてシクロペンチル基より嵩高い末端置換基を用いれば、DB24C8 mover の高速アシル化による能動輸送が可能になる。そこで、mover の移動を方向づけするために、嵩高い置換基  $R^2$  として *tert*-ブチル基を利用することを考えた<sup>2)</sup>。

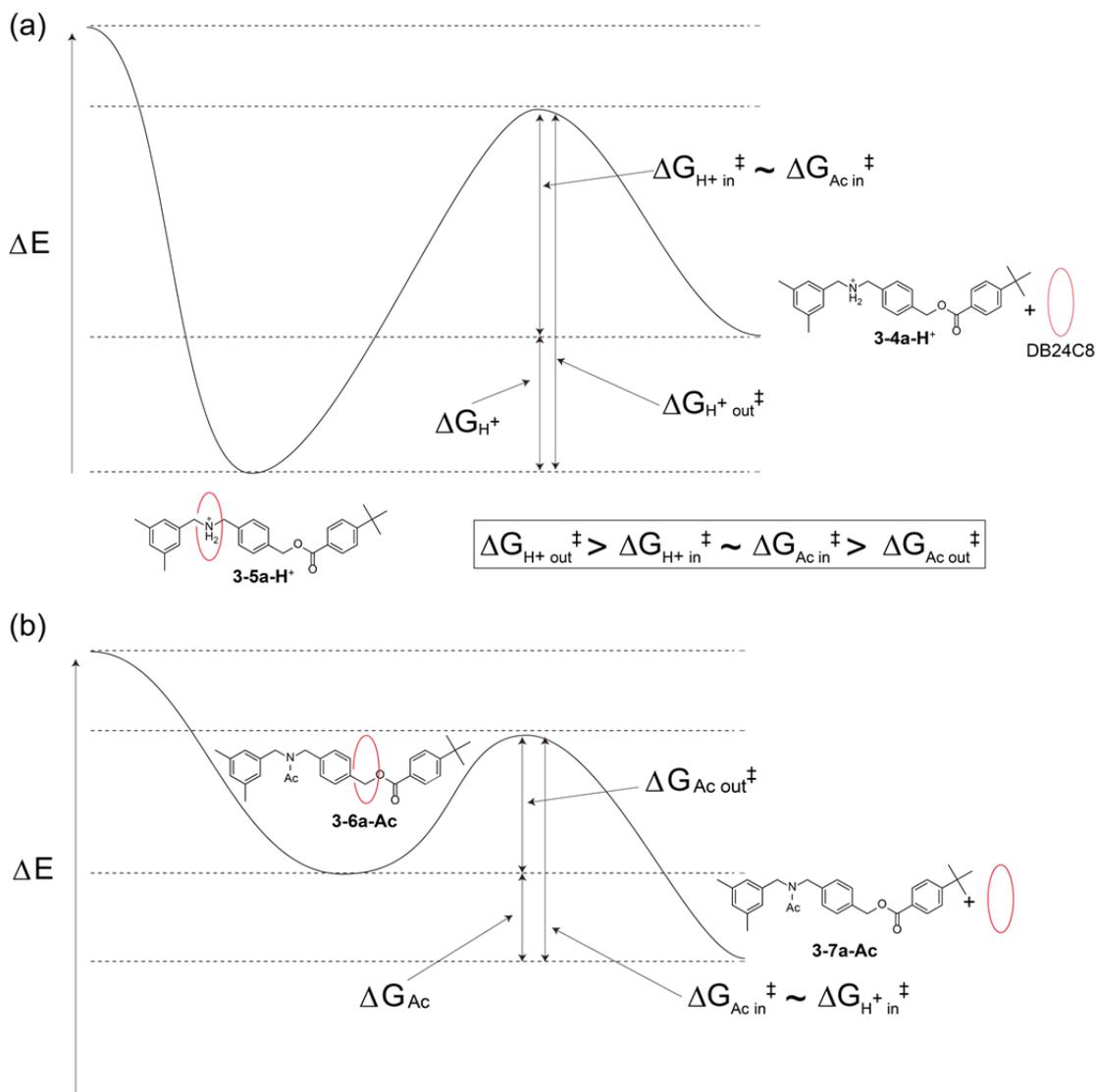
Scheme 3-3 に示すように、*tert*-ブチル基を末端に持つ 2 級アンモニウム塩 **3-4a-H<sup>+</sup>** と DB24C8 を混合しても、DB24C8 は嵩高い *tert*-ブチル基を乗り越えることができず、ロタキサン **3-5a-H<sup>+</sup>** を得ることができないことが知られている。すなわち、 $\Delta G_{H^+ in}^\ddagger$  も  $\Delta G_{Ac in}^\ddagger$  も非常に大きく、DB24C8 mover が *tert*-ブチル基を乗り越えてアンモニウム塩上に入っていくことはできない (Figure 3-1)。しかし、橘らは、**3-5a-H<sup>+</sup>** をアシル化して **3-6a-Ac** として、軸と輪の間の相互作用を失わせると、DB24C8 がゆっくりと *tert*-ブチル基を乗り越えて外側に抜けていくことを報告した<sup>2)</sup>。相互作用がないので、DB24C8 が外側にいることによる  $\Delta S$  項の増大の分、**3-6a-Ac** は **3-7a-Ac** よりも熱力学的に不安定となり、 $\Delta G_{Ac out}^\ddagger$  が小さくなったためである。

Scheme 3-3



一方、**3-5a-H<sup>+</sup>** の DMSO 溶液を 100 °C で 31 日間加熱しても、DB24C8 が抜けた **3-4a-H<sup>+</sup>** は生成しない。これは、DB24C8 がアンモニウム塩と錯形成すると安定化され

るため、アンモニウム塩上にある DB24C8 が *tert*-ブチル基を乗り越える時の活性化エネルギー  $\Delta G_{H^+ out}^\ddagger$  が  $\Delta G_{in}^\ddagger$  よりも大きいからである。このように *tert*-ブチル基は DB24C8 に対し、特別なデスリッピング挙動を示す末端置換基である。



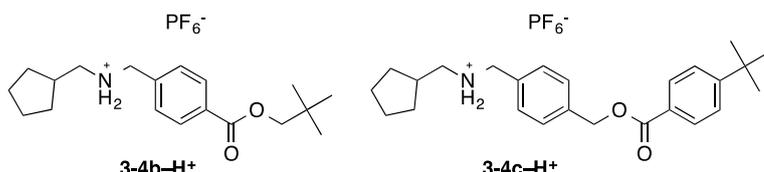
**Figure 3-1.** Schematic representation of slippage-deslippage of DB24C8 over *tert*-butyl group.

この *tert*-ブチル基のデスリッピング挙動を利用すると、*tert*-ブチル基を一方向移動の出口として利用できる。また、第二章で述べたようにシクロペンチル基は一方向移動の入り口として用いると高速アシル化により「高速能動輸送」が可能になる。そこで、シクロペンチル基と *tert*-ブチル基を用いて、mover の一方向移動を検討した。

第二節 シクロペンチル基と *tert*-ブチル基を末端官能基とするアンモニウム塩上での一方向移動

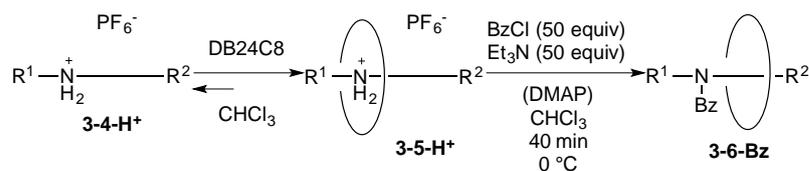
高速アシル化による高速能動輸送が可能なシクロペンチル基と *tert*-ブチル基を持つアンモニウム塩 track として **3-4b-H<sup>+</sup>** 及び **3-4c-H<sup>+</sup>** を用いた。

Chart 3-1



**3-4b-H<sup>+</sup>** および **3-4c-H<sup>+</sup>** と 1.5 当量の DB24C8 の混合物を、クロロホルム中で 50 当量の BzCl 存在下 50 当量の Et<sub>3</sub>N を用いて高速にアシル化し、高速能動輸送を行った。結果を Table 3-1 に示す。

Table 3-1. Active Transport of DB24C8 mover in **3-4-H<sup>+</sup>**.<sup>a</sup>



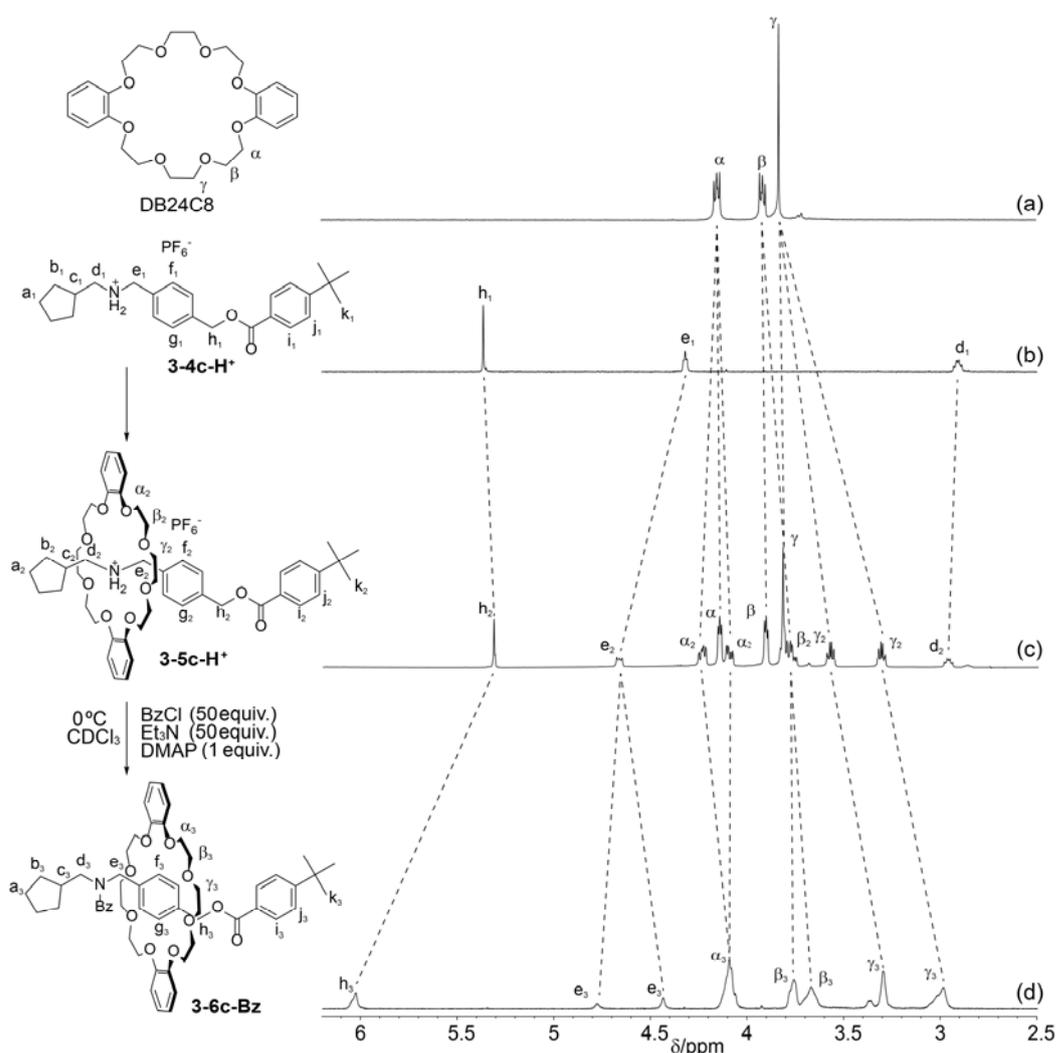
entry	<b>3-4-H<sup>+</sup></b>	DMAP (equiv)	yield of <b>3-6-Bz</b> (%)
1	<b>3-4b-H<sup>+</sup></b>	1	0
2	<b>3-4c-H<sup>+</sup></b>	0	48
3	<b>3-4c-H<sup>+</sup></b>	1	68

<sup>a</sup> A mixture of **3-4-H<sup>+</sup>** and 1.5 equiv of DB24C8 was stirred in CHCl<sub>3</sub> at room temperature until the system became homogeneous before the addition of BzCl, DMAP, and Et<sub>3</sub>N at 0 °C. The reaction was carried out for 40 min.

まず **3-4b-H<sup>+</sup>** を用いて 1 当量の DMAP の存在下で高速アシル化した。*tert*-butyl 基から DB24C8 mover が抜けないようにすばやく処理したが **3-6b-Bz** は全く得られなかった (entry 1)。これは、能動輸送がおきたものの、**3-6b-Bz** が不安定で、DB24C8 mover が抜けるのが速く、ロタキサン構造を捕捉できなかったという可能性がある。橋らは DB24C8 のデスリップ速度は、単なる *tert*-ブチル基よりも 4-*tert*-ブチルフェニル基を用いた時の方が遅いことを報告している<sup>2)</sup>。そこで、「右」側の末端を 4-*tert*-ブチルフェニル基として、デスリップングの速度を抑えた **3-4c-H<sup>+</sup>** を用いて高速能動輸送をおこなった。まず DMAP を用いずに高速アシル化し、すばやく反応処理したところ

**3-6c-Bz** が収率 48% で得られた (entry 2)。そこで、DMAP を 1 当量用いて同様に反応を行ったところ、**3-6c-Bz** の収率は 68% に向上した (entry 3)。能動輸送の効率は第二章の結果から期待される値よりも低かった。これは、**3-5-H<sup>+</sup>** を高速にアシル化すると発生する反応熱によって系の温度が上昇し、DB24C8 mover が *tert*-ブチル基を超えて抜けてしまうことが考えられる。**3-4-H<sup>+</sup>** → **3-5-H<sup>+</sup>** → **3-6-H<sup>+</sup>** の過程で、DB24C8 mover は「左」から「右」に順に輸送されている。

Figure 3-2 に、**3-4c-H<sup>+</sup>** から **3-6c-Bz** への変換過程での <sup>1</sup>H-NMR スペクトルの変化の様子を示す。

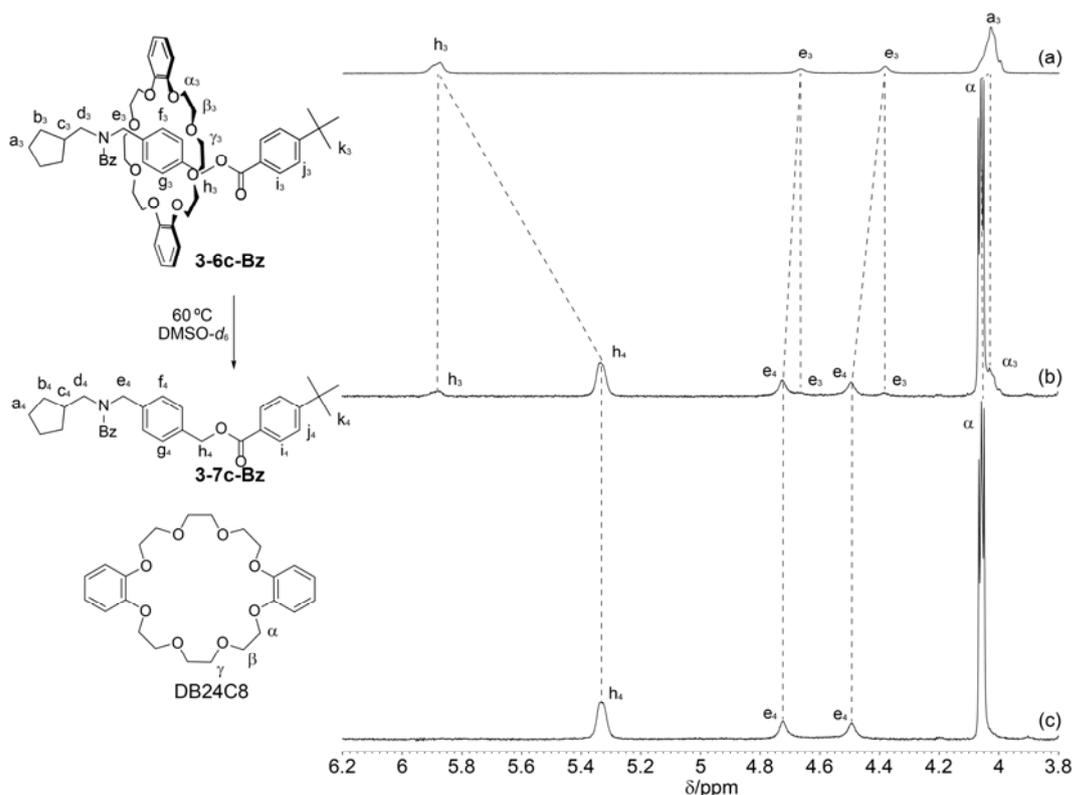


**Figure 3-2.** Change in <sup>1</sup>H-NMR spectra (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) during the uni-directional transport of the DB24C8 mover: (a) DB24C8, (b) **3-4c-H<sup>+</sup>**, (c) a mixture of **3-4c-H<sup>+</sup>** and DB24C8, and (d) **3-6c-Bz**.

**3-5c-H<sup>+</sup>** の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルでは e<sub>2</sub> のピークはアンモニウム塩型のロタキサンに特徴的なカップリングパターンを示し、また、クラウンエーテルの磁気異方性の効果により e<sub>1</sub> のピークよりも低磁場にシフトして現れている<sup>2)</sup>。h<sub>2</sub> のピークはベンゼン環

の遮蔽効果により、 $h_1$ のピークよりも少しだけ高磁場にシフトして現れている。しかし、**3-6c-Bz**の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは、クラウンエーテルの酸素による強い磁気異方性の効果のため $h_3$ のピークは $h_2$ のピークよりも低磁場に現れている。DB24C8の「左右」の面の環境は、**3-5c-H<sup>+</sup>**ではシクロペンチル基側とフェニレン基側で、**3-6c-Bz**ではアミド側とエステル基側で、それぞれ異なっているため、それぞれの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは、 $\alpha$ と $\beta$ と $\gamma$ のシグナルはいずれも等しい積分値となるように2つに分裂している。さらに、**3-6c-Bz**の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは、軸のすべてのプロトンがアミドの*s-cis*と*s-trans*のコンホメーションの遅い交換によって37:63の積分比で分裂している。また、**3-6c-Bz**の $e_3$ のシグナルは、DB24C8のベンゼン環とのCH/ $\pi$ 相互作用のため、**3-5c-H<sup>+</sup>**の $e_2$ のピークよりも少しだけ高磁場に現れている。

**3-6c-Bz**のDMSO- $d_6$ 溶液を60°Cに加熱し、**3-6c-Bz**から**3-7c-Bz**へDB24C8 moverが抜けていく時の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの変化の様子をFigure 3-3に示す。

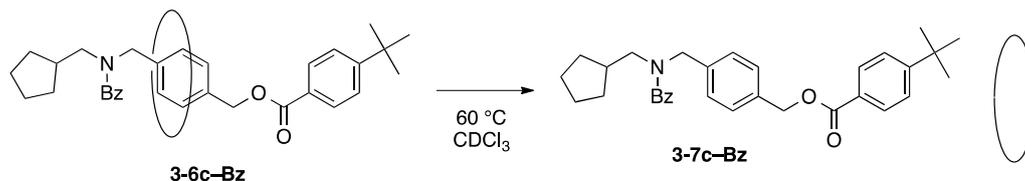


**Figure 3-3.** Change in  $^1\text{H-NMR}$  spectra (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) during the dethreading of the DB24C8 mover: (a) **3-6c-Bz**, (b) after 21 h heating, and (c) after 48 h heating.

**3-7c-Bz**の $h_4$ のピークはクラウンエーテルの酸素による磁気異方性の効果が失われたため、 $h_3$ のピークよりも高磁場に現れている。**3-7c-Bz**の $e_4$ のピークはベンゼン環の遮蔽効果が失われたため、**3-6c-Bz**の $e_3$ のピークよりも少しだけ低磁場に現れている。**3-7c-Bz**の単離収率は76%であったが、Figure 3-4の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル上では、**3-6c-Bz**から**3-7c-Bz**への転換が定量的に進行していることが明らかである。

重クロロホルム溶液中 60 °C で、**3-6c-Bz** の DB24C8 mover のが抜けていく速度を <sup>1</sup>H-NMR スペクトルで求めた (Scheme 3-4)。<sup>1</sup>H-NMR スペクトルの積分値から **3-6c-Bz** の残存率を求め、その対数を時間に対してプロットした。結果を Figure 3-4 に示す。良好な直線性が見られ、**3-6c-Bz** のデスクリップ過程は 1 次反応速度式に従うことが明らかになった。この直線の傾きから、デスクリップ過程の速度定数 ( $k_d$ ) が  $1.4 \times 10^{-5} \text{ (sec}^{-1}\text{)}$  と求められ、半減期は 14 時間であった。

Scheme 3-4



ベンゾイル基は **3-6c-Bz** の DB24C8 mover が抜けていくには嵩高すぎるため、DB24C8 mover は「右」側の *tert*-ブチル基側からのみ抜けていく<sup>2)</sup>。したがって、DB24C8 mover は **3-4c-H<sup>+</sup>** track 上を「左」側から「右」側へ一方向に輸送されている。

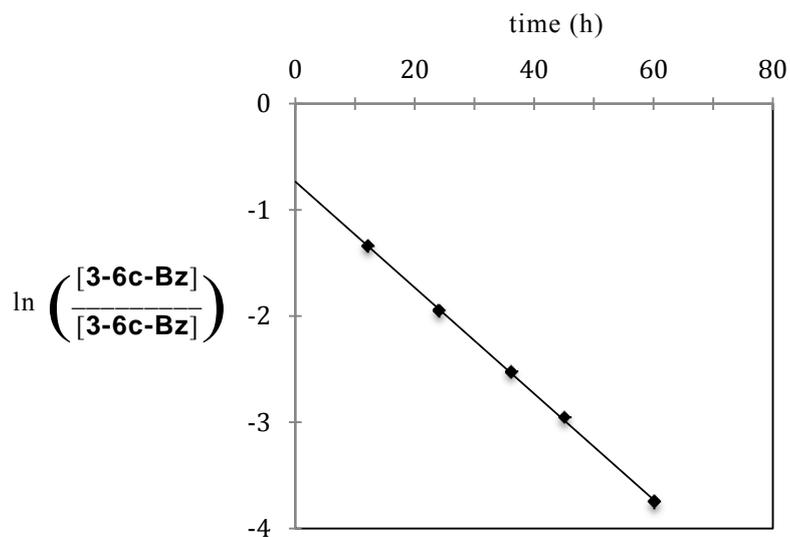


Figure 3-4. First order plot for the deslippage of DB24C8 mover from **3-6c-Bz** at 60 °C in  $\text{CDCl}_3$ .

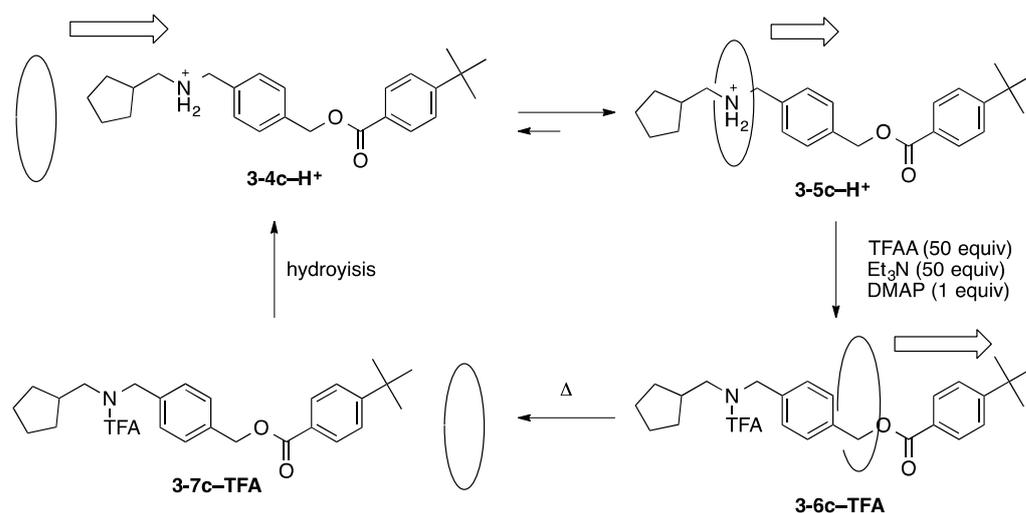
第三節 結論

本章では、二級アンモニウム塩 track の末端置換基として *tert*-ブチル基とシクロペンチル基を用いることで、DB24C8 mover のスリッピング方向を方向付けした。シクロペンチル基を乗り越えるスリッピングから始まる高速能動輸送と、*tert*-ブチル基を出口とするデスリッピングを組み合わせ、track 上での mover の一方向移動を実現した。**3-4c-H<sup>+</sup>**から**3-6c-Bz**までのDB24C8 mover の位置を<sup>1</sup>H-NMR スペクトルでモニターし、mover の一方向移動を観測した。

4-*tert*-ブチルフェニル基をもつ**3-4c-H<sup>+</sup>**ではロタキサン**3-6c-Bz**を捕捉できたが、単純な *tert*-ブチル基を持つ**3-4b-H<sup>+</sup>**では**3-6b-Bz**を捕捉できなかった。*tert*-ブチル基を *tert*-ブチルフェニル基にするとデスリッピングの速度が遅くなることは知られているが、これは**3-6**上のDB24C8 mover から見て、**3-6c-Bz**よりも**3-6b-Bz**の方が「出口」が近いためであると考えられる。また**3-6c-Bz**のデスリッピングは、クロロホルム中60℃では半減期は14時間であったが、DMSO中では60℃で48時間で定量的にデスリップした。デスリッピングはクロロホルム中よりもDMSO中の方が速いことがわかった。

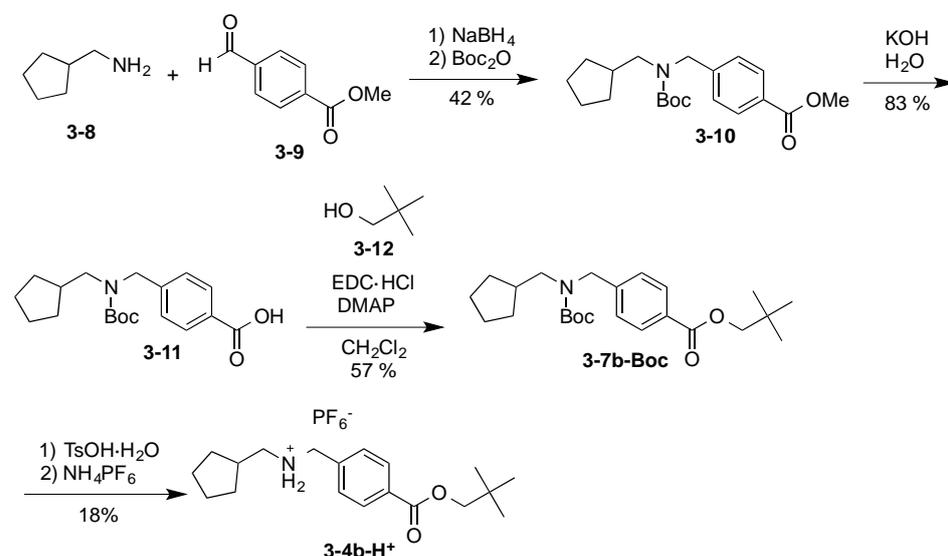
**3-5c-H<sup>+</sup>**の高速アシル化にBz-Clを用いると、一方向移動は一回しか起こすことができない。アシル化剤にTFAAのような脱保護可能なアシル化剤を用いれば、Scheme 3-5に示すようにTFAAを脱保護することで繰り返し一方向にDB24C8 moverを動かすことができるようになると思われる。

Scheme 3-5



第四節 実験項

Scheme 3-6



Ester **3-10**

**3-8** (780.1 mg, 7.87 mmol)と **3-9** (1.4490 g, 8.83 mmol)の methanol (10 ml)溶液を 10 時間攪拌した。水素化ホウ素化ナトリウム(1.0036 g, 26.5 mmol)を 0 ℃で加え 8 時間攪拌した。dichloromethane を加え、Brine で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた無色オイル(1.6302 g, 6.59 mmol)の dichloromethane 溶液に di-*tert*-butyl dicarbonate (8.0 ml, 36.7 mmol)を加え、室温で 15 時間攪拌した。Hydrochloric acid (1 mol/l)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた黄色オイル(9.2976 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(eluent : hexane : ethyl acetate = 4 : 1)で精製し、di-*tert*-butyl dicarbonate を含む **3-10** を無色オイル(1.1439 g)として得た。このうち 852.0 mg (75%)を分取 HPLC で精製し、**3-10** を無色オイル (857.9 mg, 2.47 mmol, 42%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.53, 4.47 (two, br, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22, 3.10 (two, br, 2H), 2.16 (br, 1H), 1.70-1.24 (m, 15H), 1.30-1.23 (m, 2H).

Acid **3-11**

**3-10** (597.0 mg, 1.72 mmol)の methanol (5 ml)と水(5 ml)の混合溶液に水酸化カリウム (736.0 mg, 13.1 mmol)を加え、1.5 時間攪拌した dichloromethane を加え hydrochloric acid (1 mol/l)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、**3-11** を白色固体 (476.0 mg, 1.43 mmol, 83%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.55, 4.49 (two, br, 2H), 3.23, 3.12 (two, br, 2H), 2.17 (br, 1H), 1.74-1.34 (m, 15H), 1.28-1.12 (m, 2H).

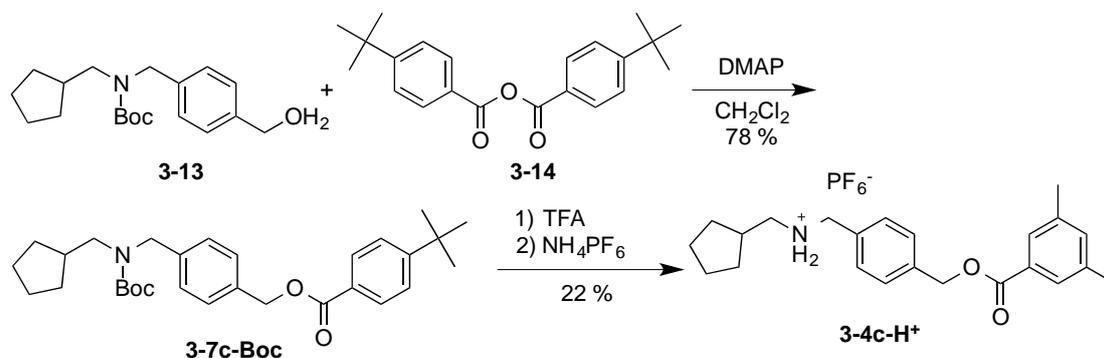
### *N*-protected amine **3-7b-Boc**

A solution of **3-11** (402.3 mg, 1.26 mmol), **3-12** (520.4 mg, 5.90 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (686.0 mg, 5.62 mmol), and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.0293 g, 5.37 mmol) in chloroform (3 ml) was stirred for 14 h. The reaction mixture was diluted with chloroform washed with a hydrochloric acid (1 mol/l), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a colorless oil (750.8 mg). A part (589.1 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **3-7b-Boc** (258.9 mg, 0.642 mmol, 57%) as colorless oil

### Ammonium salt **3-4b-H<sup>+</sup>**

**3-7b-Boc** (261.4 mg, 0.648 mmol)の dichloromethane (2 ml)溶液に toluenesulfonic acid monohydrate (460.4 mg, 2.42 mmol)を加え、11 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、methanol (3 ml)に溶解し、飽和ヘキサフルオロリン酸アンモニウム水溶液に激しく攪拌しながら滴下した。**3-4b-H<sup>+</sup>** (37.0 mg, 0.0823 mmol, 18%)を白色固体として得た。

### Scheme 3-7



### **N-Protected amine 3-7c-Boc**

A solution of **3-13** (402.3 mg, 1.26 mmol), **3-14** (427.4 mg, 1.26 mmol), and 4-(dimethylamino)pyridine (42.6 mg, 0.349 mmol) in dichloromethane (3 ml) was stirred for 16 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate washed three times with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed with silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate, 20:1, v/v) to give **3-7c-Boc** (536.7 mg, 0.994 mmol, 79%) as colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.16 (br, 1H), 1.71-1.40 (m, 13H), 1.55-1.40 (m, 11H), 1.34-1.14 (m, 13H) ppm.

### **Ammonium salt 3-4c-H<sup>+</sup>**

A solution of **3-7c-Boc** (536.7 mg, 0.994 mmol) and toluenesulfonic acid monohydrate (1.5555 g, 8.18 mmol) in dichloromethane (5 ml) was stirred for 36 h. After the addition of 5% aqueous solution of sodium hydroxide (20 ml), the reaction mixture was extracted twice with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a colorless oil. The residue was dissolved in methanol (3 ml), and slowly poured into a saturated aqueous solution of ammonium hexafluorophosphate (150 ml). The reaction mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid (431.4 mg). A part (361.1 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **3-4c-H<sup>+</sup>** (183.2 mg, 0.349 mmol, 42%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 4H), 6.63 (br, 1 H), 5.37 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.16-1.07 (m, 2H) ppm; IR (KBr) 2956, 2795, 1715, 1276, 1115, 1097, 842 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>: 380.2590 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 380.2567 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

### **Active Transport**

A suspension of **3-4c-H<sup>+</sup>** (21.0 mg, 0.0400 mmol) and DB24C8 (27.1 mg, 0.0604 mmol) in chloroform (0.4 ml) was stirred until the system became homogeneous. Benzoyl chloride (250 μl, 2.15 mmol), 4-dimethylamino pyridine (4.888 mg, 0.0400 mmol), and triethylamine (280 μl, 2.01 mmol) were sequentially added at 0 °C to start the reaction. After stirring for 20 min, the reaction mixture was diluted with chloroform (2 ml), and purified by preparative GPC to obtain **3-5c-Bz** (25.3 mg, 0.0271 mmol, 68 %) as a white

solid.

ESI-MS m/z Calcd for  $C_{56}H_{69}NNaO_{11}$ : 954.4768  $[M+Na]^+$ , Found: 954.4728  $[M+Na]^+$ .

#### **Deslippage of 3-5c-Bz**

A solution of **3-5c-Bz** (6.4 mg, 0.00687 mmol) in DMSO- $d_6$  in a sealed NMR sample tube was heated at 60 °C. The progress of deslippage was monitored by  $^1H$ -NMR spectra.

### 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

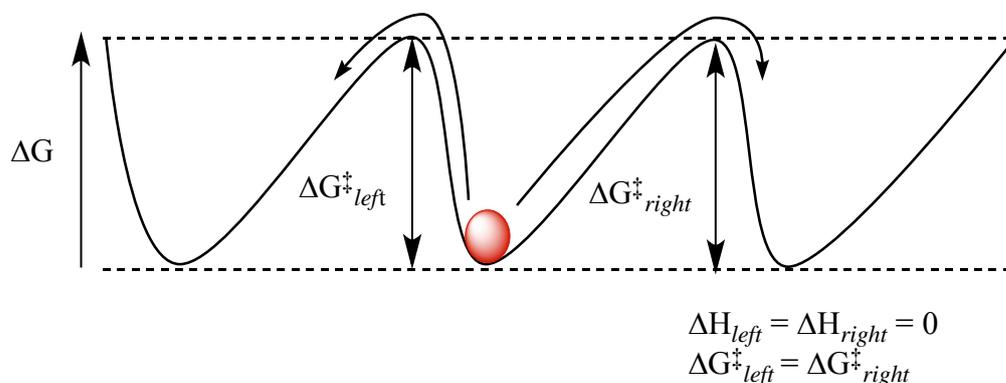
#### 第五節 参考文献

- 1) M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4223–4226.
- 2) Y. Tachibana, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4507–4509

第四章 多段一方向移動系への展開

第一節 平準な周期的ポテンシャル面の一方向移動

第一章で述べたように、生体内の分子モーターでは、trackは平準で周期的なポテンシャルを持つ。moverが平準な周期的ポテンシャルを持つtrack上を動く時、「右」方向の移動と「左」方向の移動では $\Delta G^\ddagger$ は等しく、また、1単位の移動における $\Delta H = 0$ である(Figure 4-1)<sup>1</sup>。一方向だけに移動する時には $k \cdot \ln 2$ の自由度の低下、すなわち、 $\Delta S$ の低下があるので、一方向移動をするためにはその分の自由エネルギーを供給しなければならず、一方向移動は能動輸送である。第三章ではアシル化をエネルギー源とした能動輸送を用いた一方向移動を実証した。そこで本章では、第三章の一方向移動系を拡張し、平準な周期的ポテンシャル面を一方向に移動する多段一方向移動系の構築を検討した<sup>2)</sup>。



**Figure 4-1.** Schematic representation of an activation energy for leftward vs rightward movement.

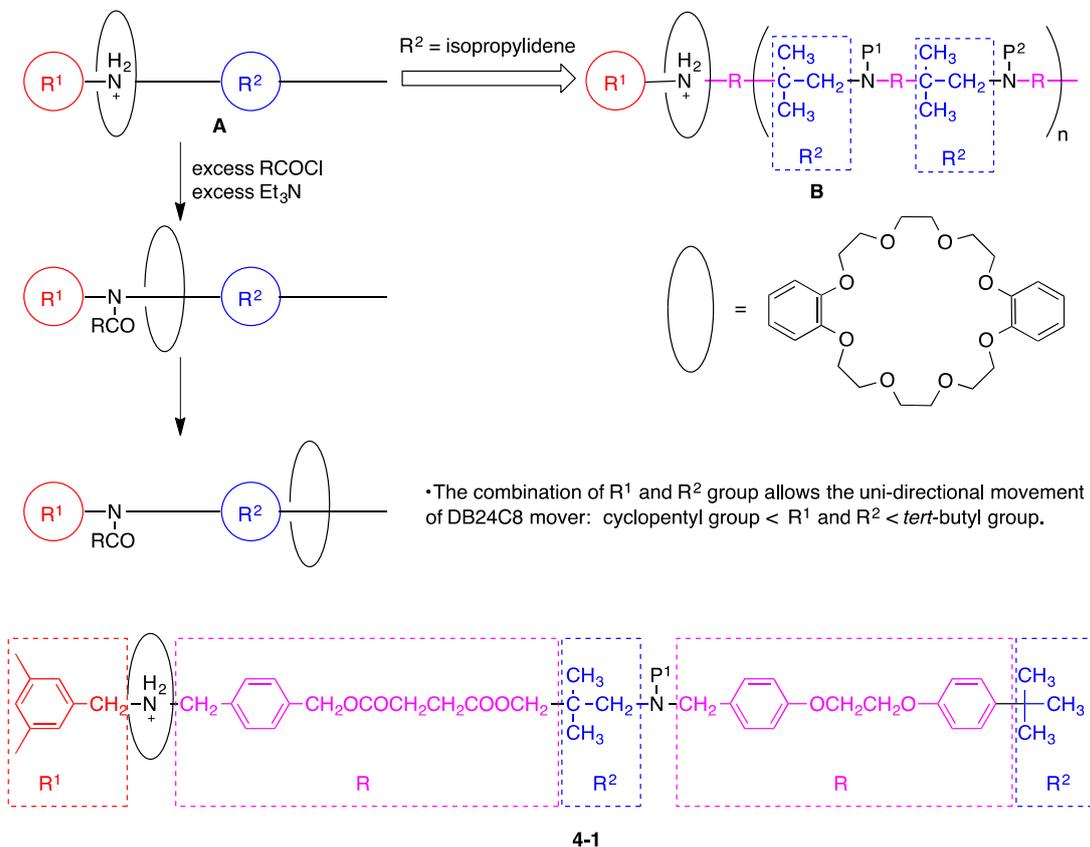
高速アシル化による能動輸送を用いた、平準な周期的ポテンシャル面上での一方向移動系として、Scheme 4-1に示すように、**A**の単位構造を繰り返した一方向移動系**B**を設計した。**B**では「左」端のアンモニウム塩部位を除き、track上のアンモニウム塩部位が異なる保護基 $P^1$ と $P^2$ で順に保護されている。

まず、DB24C8 moverは「左」端のアンモニウム塩上にいる。これを高速にアシル化すると $R^1$ との立体障害によりmoverは「右」に動き、最初のスペーサーR上に位置する。ここで $P^1$ を脱保護してからプロトン化すると、moverはイソプロピリデン基を乗り越えて「右」側の区画のアンモニウム塩上に移る。ここで、アンモニウム塩を中和しながら高速に $P^1$ 化すると、イソプロピリデン基との立体障害に基づく能動輸送よりmoverは再び「右」に動く。今度は $P^2$ を脱保護してからプロトン化すると、moverはさらにイソプロピリデン基を乗り越えてもう一つ「右」側の区画に移動する。以下、 $P^2$ による高速保護- $P^1$ の脱保護- $P^2$ による高速保護- $P^1$ の脱保護を繰り返すことでmoverは**B**上を「右」に一方向輸送されていくと期待される。

この一方向移動系ではイソプロピリデン基が区画の区切り/立体障害の二役として

重要である。そこで、本章では、**B**から最初の2区画を取り出した**4-1**を用いてイソプロピリデン基の働きを検証し、周期的ポテンシャル上でのアシル化を駆動力とする一方向移動が実現可能かどうかを検討した。

Scheme 4-1



第二節 4-1の合成

Scheme 4-2に示すように、「右」側のアンモニウム塩部位が保護されたカルボン酸4-11を合成した。まず、4-2を4-3でアルキル化し4-4を得た。次いで、4-4で4-5をアルキル化して4-6を得た。4-6を4-7でイミノ化し、水素化ホウ素化ナトリウムでヒドリド還元し、アミノ基を様々なアシル化剤で保護することでアルコール4-9を得た。結果をTable 4-1に示す。

Scheme 4-2

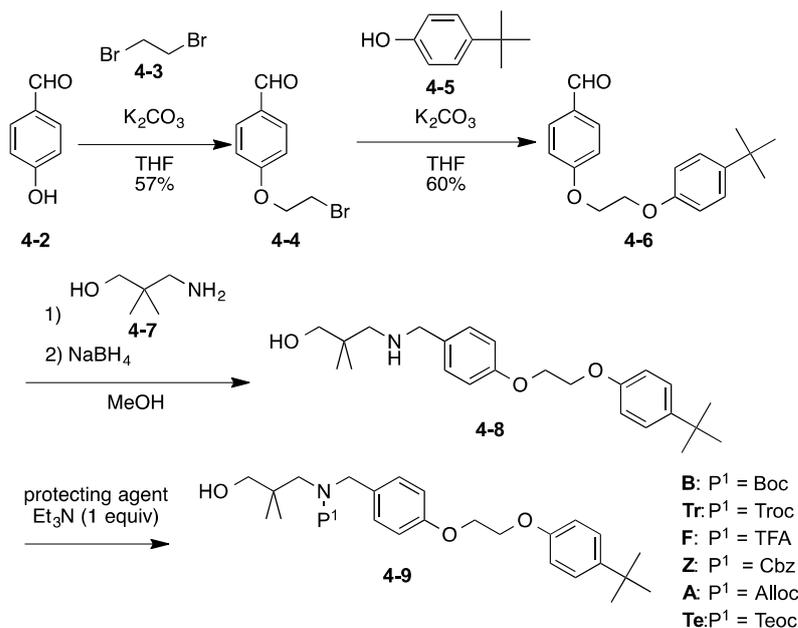


Table 4-1. Effect of the solvent, temperature and acylating agent on acylation of 4-8

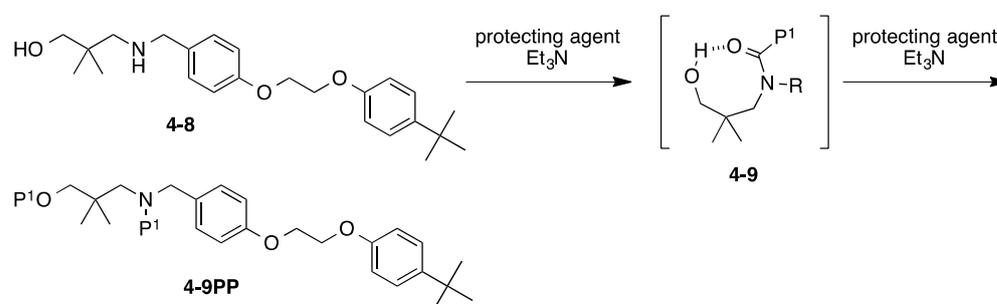
entry	protecting agent (equiv)	temp. (°C)	yield of 4-9 (%)	yield of 4-9PP
1 <sup>a</sup>	Boc <sub>2</sub> O (1.7)	r. t.	91	N. D. <sup>d</sup>
2	TrocCl (1.0)	0	70	14
3	CbzCl (1.3)	0	78	N. D. <sup>d</sup>
4	AllocCl (1.1)	0	60 <sup>c</sup>	17 <sup>c</sup>
5 <sup>a</sup>	TFAA (1.1)	0	43	33
6 <sup>b</sup>	TFAA (1.2)	-46	1 <sup>c</sup>	30
7	TeocOSu (1.0)	r. t.	97	N. D.

a) Without Et<sub>3</sub>N. b) Pyridine was used as a base. c) Determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum. d) Not determined.

Di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc<sub>2</sub>O) でアシル化すると、収率91%で4-9Bが得られた (entry 1)。2,2,2-trichloroethyl chloroformate (TrocCl) をアシル化したところ、TrocCl を1当量しか用いていないにもかかわらず4-9Trが収率70%で得られただけでなく、そのヒドロキシ基までアシル化された4-9TrTrが、14%の収率で得られた (entry 2)。アミノ基はヒドロキシ基に比べて反応性が高いため、アミノアルコールをアシル化すると通常は選択的にアミノ基のみがアシル化される。4-9TrTrが得られたのはTrocClの反

応性が高いため、**4-9Tr**の分子内水素結合によって活性化されたヒドロキシ基もアシル化されたためであると考えられる (Scheme 4-3)。アシル化剤として benzyl chloroformate (CbzCl) を用いた時には、CbzClを1.3当量用いても収率78%で**4-9Z**が得られた (entry 3) が、アシル化剤として, allyl chloroformate (AllocCl) やtrifluoroacetic anhydride (TFAA) を用いた時には、アシル化剤を1.1当量しか用いなくとも**4-9**の収率は中程度でかなりの量の**4-9PP**が副生した (entries 4 and 5)。求電子性の高いアシル化剤を用いた時には、ヒドロキシ基とアミノ基の間のアシル化の選択性が低下するためと考えられる。そこで、TFAAを用いて-46 °Cで**4-8**のアシル化を試みた。しかし、**4-9F**の収率が低下するのみで選択的なアシル化は達成できなかった (entry 6)。また、穏やかなアシル化剤である *N*-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyloxy]succinimide (TeocOSu) を用いてアシル化したところ、**4-9Te**が97%と収率よく得られた (entry 7)。

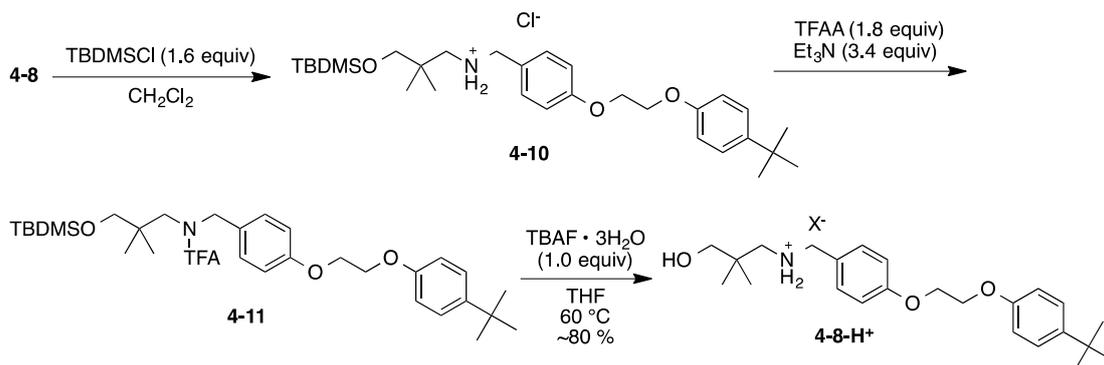
Scheme 4-3



低温で反応を行ってもアミノ基を選択的にアシル化することができず、単にアシル化反応速度が低下するだけであったことから、まずヒドロキシ基を保護してから*N*-アシル化することで**4-9**が収率よく得られるものと考えた。アミノ基の存在下でヒドロキシ基を選択的に保護するにはシリル化すればよい。そこで、**4-8**をシリル化してから*N*-アシル化し、ついで脱シリル化することで**4-9**の合成を検討した。

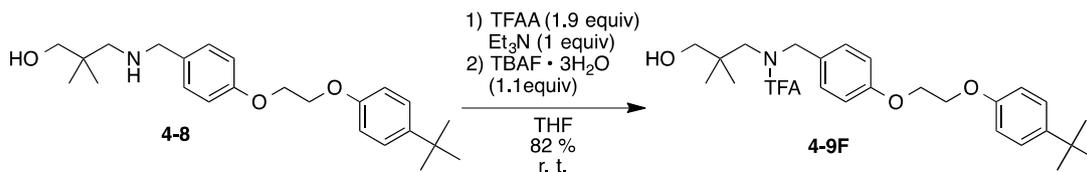
まず、ヒドロキシ基を *tert*-butyldimethylsilyl chloride (TBDMSCl) でシリル化した後、生成するアンモニウム塩をトリエチルアミンの存在下TFAAでTFA化した。この反応混合物を60 °CでTBAFで処理したところ、80%程度の収率で**4-8-H<sup>+</sup>**が得られた (Scheme 4-4)。これはTBDMS基を脱保護した時にTFA基も脱保護されたからであると考えられる。

Scheme 4-4



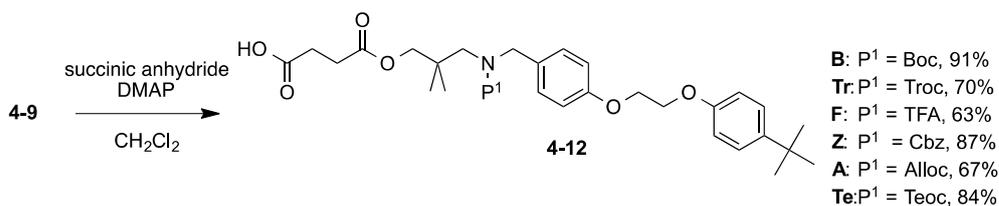
そこで、TFAアミドとTFAエステルの加水分解のされやすさの差を利用して**4-9F**の合成を検討した。**4-8**を過剰量のTFAAで処理し、ヒドロキシ基とアミノ基のいずれもTFA化した。これをTBAFで処理したところ、TFAエステルが選択的に加水分解され、収率82%で**4-9F**が得られた (Scheme 4-5)。

Scheme 4-5



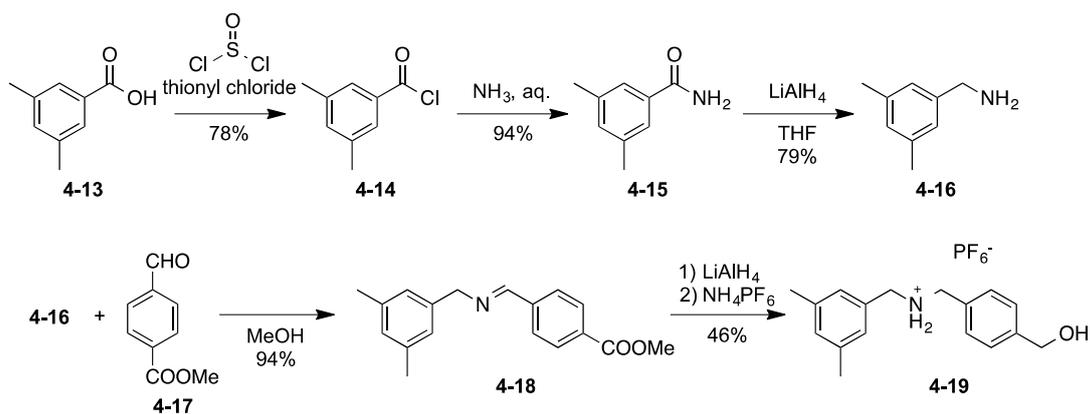
得られたアルコール**4-9**をそれぞれ無水コハク酸でエステル化し、カルボン酸**4-12**を得た (Scheme 4-6)。

Scheme 4-6



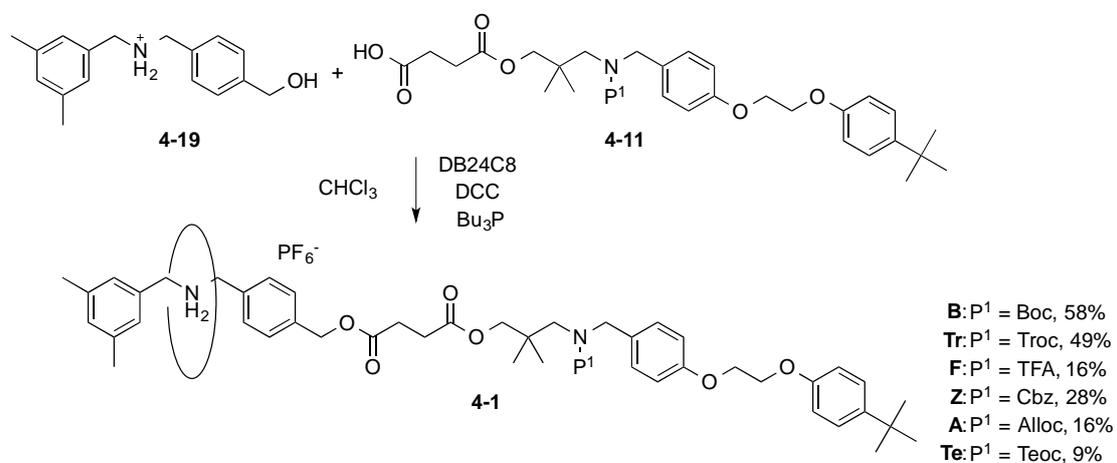
Scheme 4-7に示すように、「左」側のアンモニウム塩部位**4-19**を合成した。カルボン酸**4-13**を塩化チオニルで酸クロリド**4-14**とし、Schotten-Baumann法でアミド**4-15**を得た。このアミドを水素化アルミニウムリチウムでヒドリド還元し**4-16**のアミンを得た。**4-17**を**4-18**でイミノ化し、水素化アルミニウムリチウムでヒドリド還元し、アンモニウム塩**4-19**へと導いた<sup>3)</sup>。

Scheme 4-7



Scheme 4-8に示すように、「左」側のアンモニウム塩部位**4-19**と「右」側の保護されたアンモニウム塩部位を持つカルボン酸**4-11**をクラウンエーテル存在下、tributylphosphine ( $\text{Bu}_3\text{P}$ ) を触媒として、dicyclohexylcarbodiimide (DCC)で縮合し、末端封鎖法により**4-1**を合成した<sup>4)</sup>。

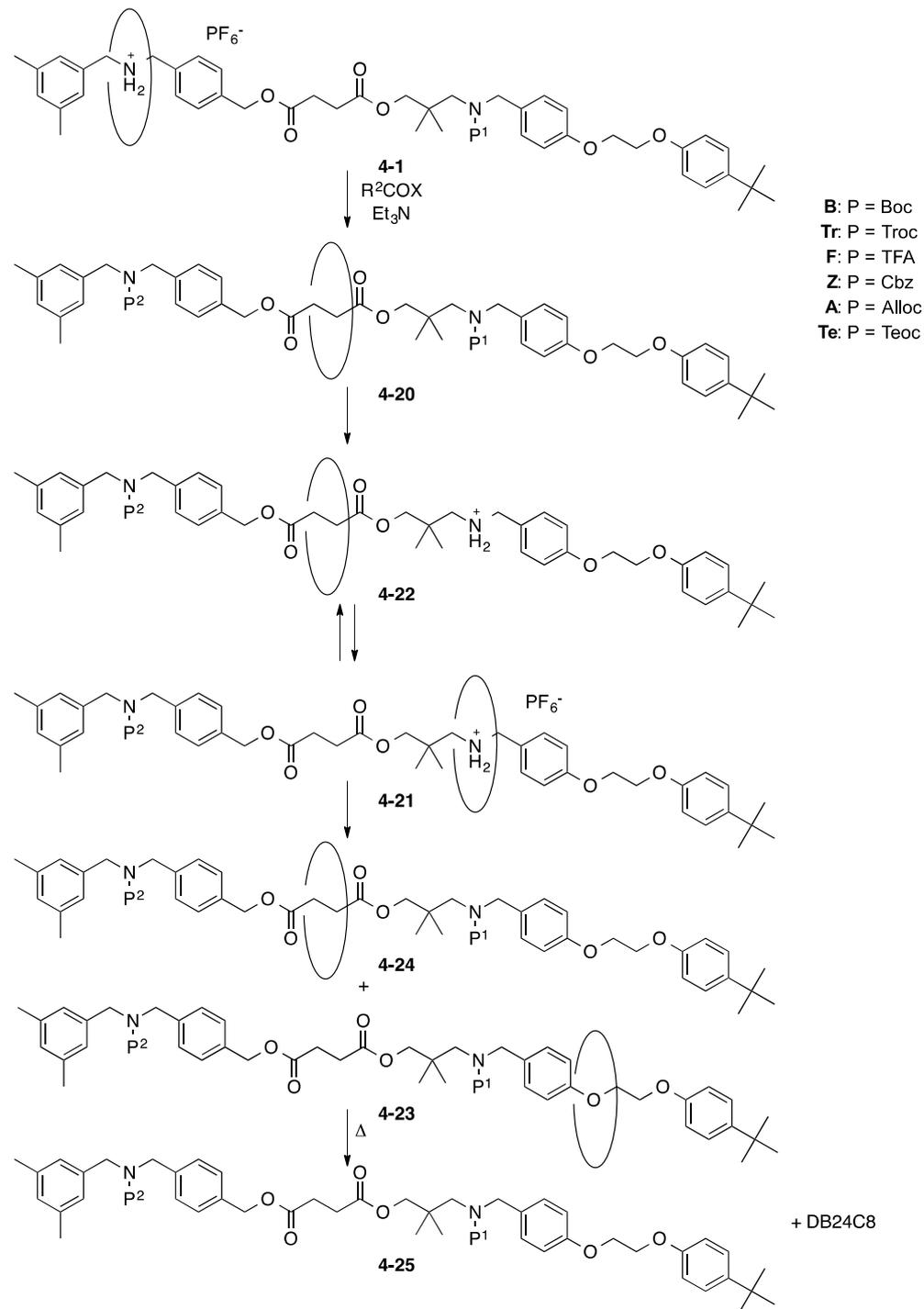
Scheme 4-8



第三節 脱アシル化-アシル化による区画間の一方向移動

Scheme 4-9に示すように、**4-1**をアシル化し、DB24C8 moverの「右」側への輸送を検討した<sup>2), 3)</sup>。アシル化剤としては後のP<sup>1</sup>の脱保護のため、P<sup>1</sup>と異なる保護基を用いる必要がある。結果をTable 4-1に示す。

Scheme 4-9



**Table 4-1.** Acylation of **4-1**.

entry	time	P <sup>1</sup>	RCOX (equiv)	base (equiv)	DMAP (equiv)	efficiency of acylation <sup>a</sup> (%)
1	16 day	Troc	TeocOSu (10)	Et <sub>3</sub> N (30)	1	76
2	25 h <sup>b</sup>	Troc	TeocOSu (25)	Et <sub>3</sub> N (30)	5	90 <sup>c</sup>
3	18 h	Troc	CbzCl (50)	Et <sub>3</sub> N (50)	1	47
4	60 min	Troc	CbzCl (50)	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (50)	1	86
5	60 min	Troc	CbzCl (50)	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (50) DBU (1)	0	90
6	60 min	Troc	Boc <sub>2</sub> O (50)	Et <sub>3</sub> N (50)	1	>99
7	60 min	Alloc	TFAA (50)	Et <sub>3</sub> N (100)	1	>99
8	60 min	Troc	TFAA (10)	Et <sub>3</sub> N (100)	1	99
9	60 min	Boc	TFAA (50)	Et <sub>3</sub> N (100)	1	99 <sup>d</sup>
10	20 min	Cbz	TrocCl (50)	Et <sub>3</sub> N (50)	1	>99
11	60 min	Alloc	TrocCl (50)	Et <sub>3</sub> N (50)	1	98
12	60 min	Alloc	BzCl (50)	Et <sub>3</sub> N (50)	1	98

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H-NMR spectra <sup>b</sup>Reaction was carried out at 60°C. <sup>c</sup>isolated yield. <sup>d</sup>Deprotection of 25% of Boc group was concurrently occurred.

**4-20**の収率は<sup>1</sup>H-NMR スペクトルから求めた。TeocOSuでアシル化したところ、アシル化が遅く、時間がかかった (entries 1 and 2)。CbzClでアシル化したところ、アシル化時間を長くしても、アシル化効率は47%であった (entry 3)。反応混合物中にベンジルクロリドが生成していることから、系中でCbzClが分解することにより見かけの上でのアシル化速度が低下しているものと考えられる。そこで、塩基として求核性の低い*i*Pr<sub>2</sub>NEtを用いたところ、CbzClの分解が抑えられ、アシル化効率が86%にまで向上した (entry 4)。さらに、DBUを1当量と*i*Pr<sub>2</sub>NEtを50当量用いてアシル化したところ、アシル化効率が90%にまで向上した (entry 5)。Boc<sub>2</sub>O, TrocCl, TFAA, BzClをアシル化剤とした時は定量的にアシル化された (entries 6~12)。**4-1B**をTFAAでアシル化すると輪の「右」側への輸送は定量的に進行したが、副生するTFAのため、Boc基の25%は脱保護されており、さらに「右」側のアンモニウム塩上にまで輪が輸送された**4-22F**が混入していた (entry 9)。

次に、得られた**4-20**のP<sup>1</sup>の脱保護を検討した。Table 4-2にその結果を示す。

**Table 4-2.** Deprotection of **4-20**.

entry	P <sup>2</sup>	P <sup>1</sup>	condition	efficiency of deprotection	yield of <b>4-21</b> (%) <sup>e</sup>
1	Troc	Cbz	H <sub>2</sub> (0.1 MPa), Pd-C (10 mol%), 14 h, MeOH	0 <sup>d</sup>	trace
2	Troc	Cbz	H <sub>2</sub> (1.0 MPa), PdCl <sub>2</sub> , (40 mol%), 1 M HCl, 2 h, MeOH	N. D. <sup>a</sup>	~30
3	Boc	Troc	Zn-Cu (excess), 2 h, AcOH	99 <sup>b</sup>	~60 <sup>e</sup>
4	TFA	Troc	Zn-Cu (excess), 11 h, AcOH	99 <sup>c</sup>	85

<sup>a</sup>Not determined. <sup>c</sup>Determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum. <sup>d</sup>isolated yield. <sup>e</sup>Deprotection of Boc group was concurrently occurred.

まず、**4-20ZTr**を標準的なCbz基の脱保護条件で脱保護を行ったところ、Cbzは反応せず**4-20ZTr**を回収した (entry 1)。そこで、より厳しい脱保護条件として、触媒に塩化パラジウムを用い、塩酸を加え10気圧で水素を添加したところ<sup>5)</sup>、脱保護は進行したがtrackのベンジル位の分解が見られた。正確な脱保護率を求めることはできなかったが、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから**4-21**の収率は30%ほどと見積もった (entry 2)。次に**4-20TrB**のTroc基の脱保護を検討した。酢酸中でZn-Cu coupleを用い2時間処理したところ、脱Troc化は定量的に進行した。しかし、酢酸を溶媒としたためBoc基の脱保護も併発していた。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルでは**4-21**の収率は60%ほどと見積もられた。そこで、**4-20TrF**のTroc基の脱保護を検討した。**4-20TrF**を酢酸中でZn-Cu coupleを用い11時間処理したところ、脱Troc化は定量的に進行した。酢酸塩として得られたアンモニウム塩のアニオンをPF<sub>6</sub>に変換したところ、DB24C8 moverがイソプロピリデン基を乗り越えて「右」のアンモニウム塩上に移動した**4-21F**と、イソプロピリデン基の「左」側にとどまっている**4-22F**の混合物が得られた (entry 4)。この混合物をクロロホルムで還流すると**4-21F** : **4-22F** = 85 : 15の混合物となり、常温で長時間置くと**4-21F** : **4-22F** = 90 : 10の混合物に変化した。また、単離した**4-21F**は室温でしばらく放置すると**4-21F** : **4-22F** = 90 : 10の混合物となった。以上のことから**4-21F**と**4-22F**の間で平衡が成立しているものと考えられる。

次に、**4-21F**と**4-22F**の混合物を高速Troc化してイソプロピリデン基の立体障害を利用した能動輸送を行った<sup>2)</sup>。その結果、DB24C8 moverがTroc基の「右」に能動輸送された**4-23F**とイソプロピリデン基の「左」側に残ったままの**4-24F**の混合物が得られた。結果をTable 4-3に示す。

**Table 4-3.** Active transport of **4-21F**<sup>a</sup>

entry	solvent	yield of rotaxane (%)	position of DB24C8 mover <sup>b</sup>		efficiency of active transport
			<i>right</i> ( <b>4-23F</b> )	<i>left</i> ( <b>4-24F</b> )	
1	CD <sub>3</sub> CN	42	90	10	100
2	CDCl <sub>3</sub>	78	85	15	96

<sup>a</sup>Reactions were carried out using 50 equiv of TrocCl, 50 equiv of Et<sub>3</sub>N, and 1 equiv of DMAP at 0 °C for 60 min. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum.

**4-21F** : **4-22F** = 90 : 10の混合物を用いてCD<sub>3</sub>CN中で反応を行ったところ、DB24C8 moverがTroc基の「右」に能動輸送された**4-23F**とイソプロピリデン基の「左」側に残ったままの**4-24F**が90 : 10の混合物として収率42%で得られた。能動輸送は**4-21F**からおこるので能動輸送効率は100%である。次に**4-21F** : **4-22F** = 89 : 11の混合物を用いてCDCl<sub>3</sub>中で反応を行ったところ、収率は88%と大きく向上したが、**4-23F**と**4-24F**は85 : 15の比で得られ、能動輸送効率は96%とわずかに低下した。

次に得られた**4-23F**のDB24C8 moverに末端の*tert*-ブチル基を乗り越えさせ、**4-25**へとDB24C8 moverを輸送させることを検討した<sup>6)</sup>。**4-23F**と**4-24F**の混合物をCDCl<sub>3</sub>中

45 °Cで加熱したところ、**4-25F**の生成が非常に遅く、20日たっても**4-23F**は残っており、しかも、加熱中にTroc基に由来する<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのピークに分裂が観測され、おそらくtrackの分解によって**4-25F**以外の生成物が生成してしまったものと考えられる。そこで**4-23F**と**4-24F**との混合物をDMSO-*d*<sub>6</sub>中で60 °Cに加熱したところ、副生成物を生じることなくDB24C8 moverのデスクリップが起こり、28日間反応させたところ、収率94%で**4-25F**が得られた。

DB24C8 moverの輸送過程での<sup>1</sup>H-NMRスペクトルの脂肪族領域の変化をFigure 4-2に示す。

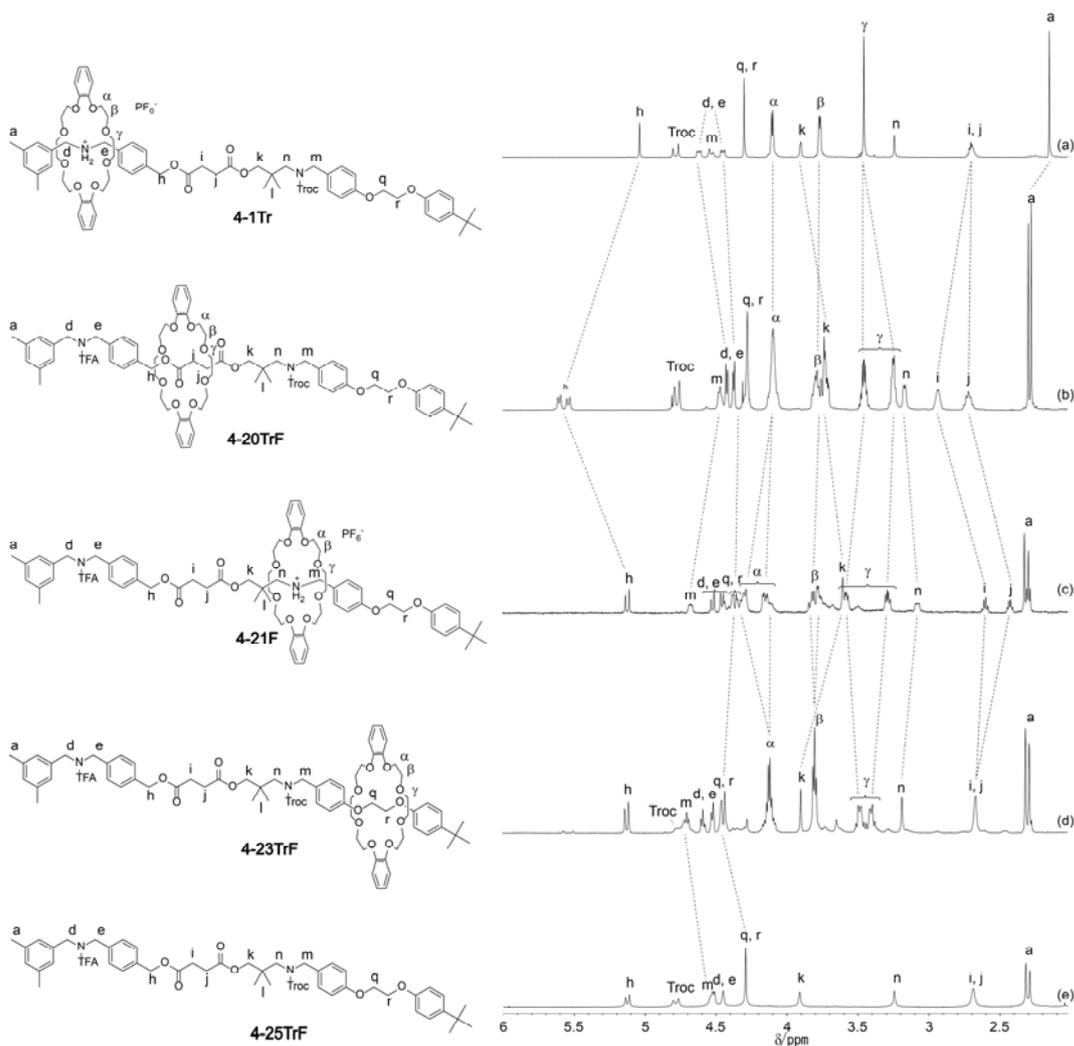


Figure 4-2. Change in <sup>1</sup>H-NMR spectra (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) during the uni-directional transport of the DB24C8 mover: (a) **4-1Tr**, (b) **4-20-TrF**, (c) **4-21-F**, (d) **4-23-TrF**, and (e) **4-25TrF**.

特徴的な形状を持つ**4-1Tr**のd, eのプロトンは、**4-20TrF**では消失した。DB24C8の酸素による磁気異方性の効果のため、hのプロトンが大きく、iのプロトンが少し、低磁場側にシフトしているが、jのプロトンには低磁場シフトはほとんど見られない。一方、DB24C8 moverのベンゼン環の遮蔽効果により、kのプロトンが若干高磁場へシフ

トしている。これらのことから、DB24C8 moverはベンジルエステル近傍に位置しているものと考えられる。アミド近傍のプロトンはアミドが*s-cis*と*s-trans*のコンホメーションを持つため複雑に分裂している。またDB24C8の面の両側の環境の違いにより $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ のピークが2種に分裂している。

**4-21F**では n, mのプロトンが特徴的な形状で現れ、脱Troc化で生成したアンモニウム塩上にDB24C8 moverが存在することがわかる。このため、DB24C8の酸素による磁気異方性の効果が失われ、hのプロトンは大きく高磁場側にシフトし、**4-1Tr**の化学シフトの値に戻っている

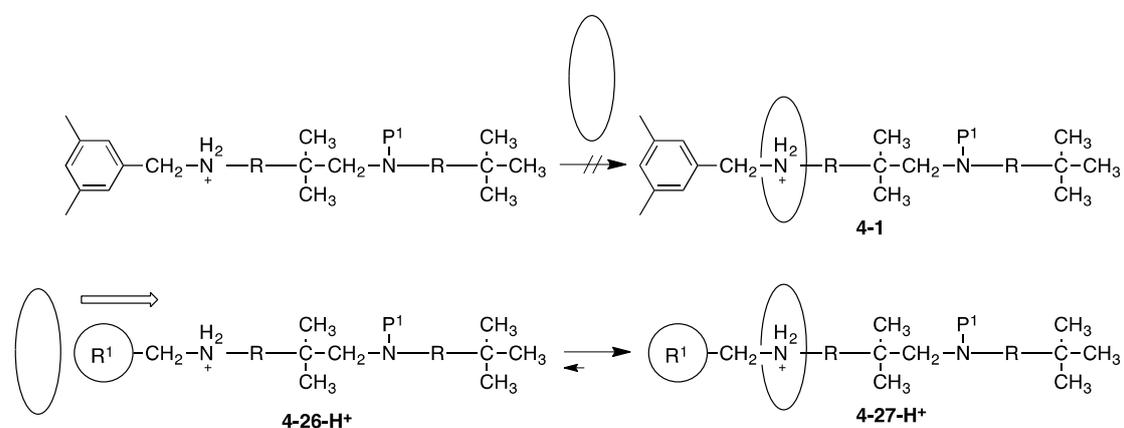
**4-23F**ではDB24C8の酸素による磁気異方性の効果のためq, rのプロトンが低磁場側にシフトしている。また、DB24C8のベンゼン環による遮蔽効果が失われたためk, i, jのプロトンに見られていた高磁場シフトが消失した。これらのことから、DB24C8 moverはフェニルエーテル近傍に位置しているものと考えられる。

## 第四章 多段一方向移動系への展開

### 第四節 多段一方向移動系への展開

前節ではイソプロピリデン基でアンモニウム塩の区画を区切ることによって平準で周期的なポテンシャル面上での一方向移動が可能であることを示した。しかし、Scheme 4-10に示すように**4-1**の「左」側の末端置換基は嵩高い3,5-ジメチルフェニル基なので、DB24C8 moverは「左」から入ってくることはできない。そのため、末端封鎖法であらかじめDB24C8 moverをセットした**4-1**から始める必要があった。しかし、「左」側の末端置換基 $R^1$ がシクロヘキシル基よりも小さければ、**4-26-H<sup>+</sup>**のようなアンモニウム塩に対して、 $R^1$ を乗り越えるようにしてDB24C8 moverをセットすることができる<sup>7)</sup>。また、 $R^1$ がシクロペンチル基よりも大きければ $R^1$ との立体障害を利用してDB24C8 moverと「右」側に能動輸送できる。

Scheme 4-10

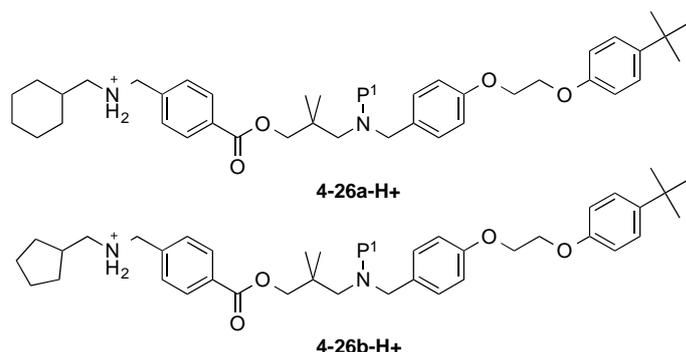


そこで、次節から $R^1$ としてシクロペンチル基及びシクロヘキシル基を持つ**4-26-H<sup>+</sup>**を用いて、スリッピングによる輪のセットと能動輸送を利用したDB24C8 moverの一方向移動について検討した。

第五節 4-26-H<sup>+</sup>の合成

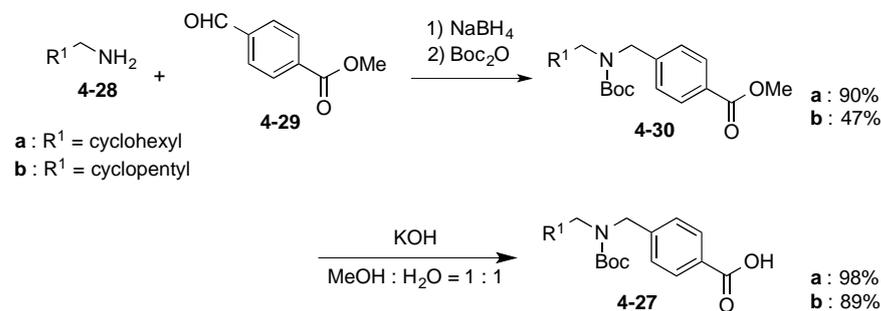
DB24C8 moverを「左」側からセットできる一方向移動分子モーターのtrackとして、R<sup>1</sup>をシクロヘキシル基とした**4-26a-H<sup>+</sup>**とシクロペンチル基とした**4-26b-H<sup>+</sup>**を分子設計した。**4-26a-H<sup>+</sup>**と**4-26b-H<sup>+</sup>**はイソプロピリデン基とtert-ブチル基を持つ「右」側のアルコールとシクロヘキシル基またはシクロペンチル基を持つ「左」側のカルボン酸を縮合した後、「左」側のアンモニウム塩の保護基を選択的に脱保護することによって合成できる。

Chart 4-1



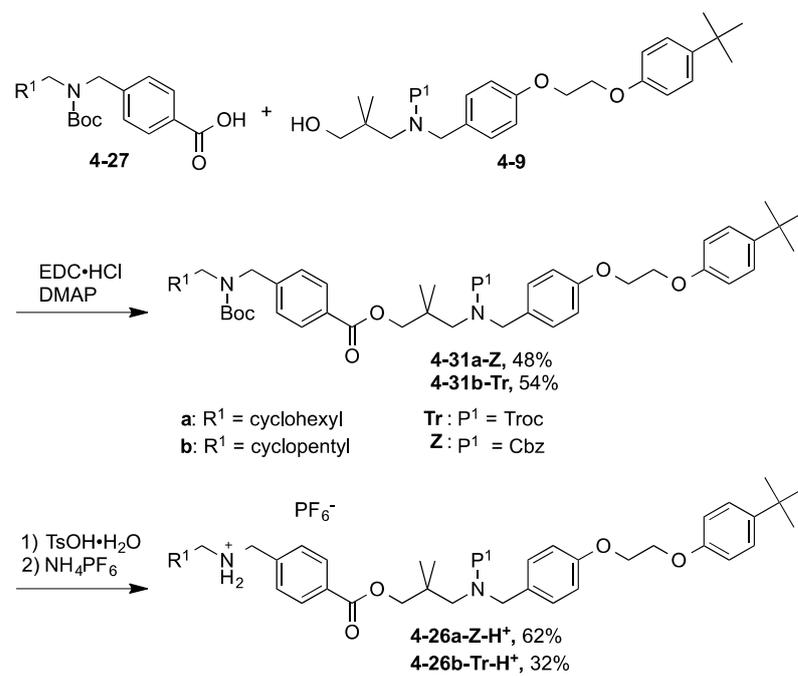
「右」側のアルコールには、既に合成した**4-9**を用いることにした。そこで、Scheme 4-11に示すように、「左」側のカルボン酸**4-27**を合成した。シクロヘキシル基を持つ**4-28a**とシクロペンチル基を持つ**4-28b**で**4-29**をイミノ化し、水素化ホウ素化ナトリウムで還元した後、アミノ基をBoc化することでエステル**4-30a**と**4-30b**をそれぞれ収率90%と44%で得た。**4-30**のエステル基をそれぞれ加水分解し、カルボン酸**4-27a**と**4-27b**をそれぞれ収率98%と89%で得た。

Scheme 4-11



次に、Scheme 4-12に示すように、**4-27a**及び**4-27b**を**4-9-Z**及び**4-9-Tr**とそれぞれEDC縮合し、**4-31a-Z**と**4-31b-Tr**を得た。それぞれBoc基を脱保護し、対アニオンをPF<sub>6</sub><sup>-</sup>に交換し、アンモニウム塩**4-26a-Z-H<sup>+</sup>**と**4-26b-Tr-H<sup>+</sup>**へと導いた。

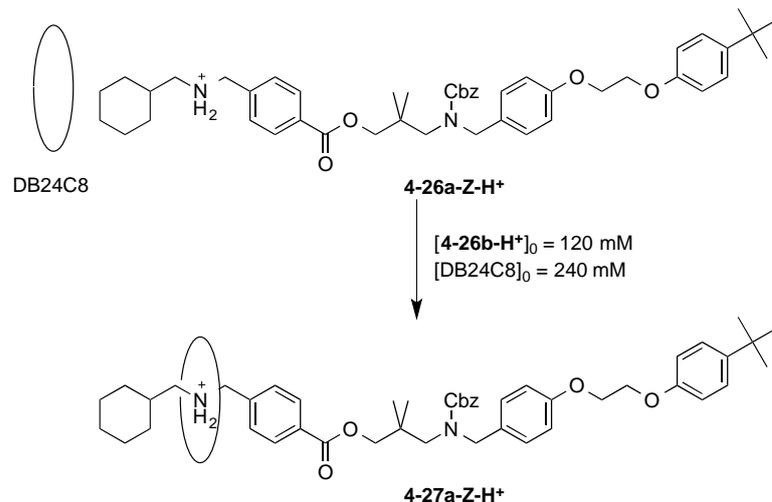
Scheme 4-12



第六節 シクロヘキシル基のスリッピングから始まる一方向移動系

スリッピングは速度論的には高温で進みやすいが、ロタキサン化の平衡は低温でロタキサン側に偏る。また、平衡をロタキサン側に偏らせるためには低極性溶媒中高濃度で反応を行うことも重要である。そこで、Scheme 4-13に示すように、DB24C8と**4-26a-Z-H<sup>+</sup>**を重クロロホルム中、40 °Cで静置し、スリッピング挙動を<sup>1</sup>H-NMRスペクトルで観測した。

Scheme 4-13



DB24C8を2当量用いたところ、スリッピングは非常にゆっくりと進行し、80日間経過したところでアンモニウム塩の95%がDB24C8と錯形成した (Figure 4-3)。

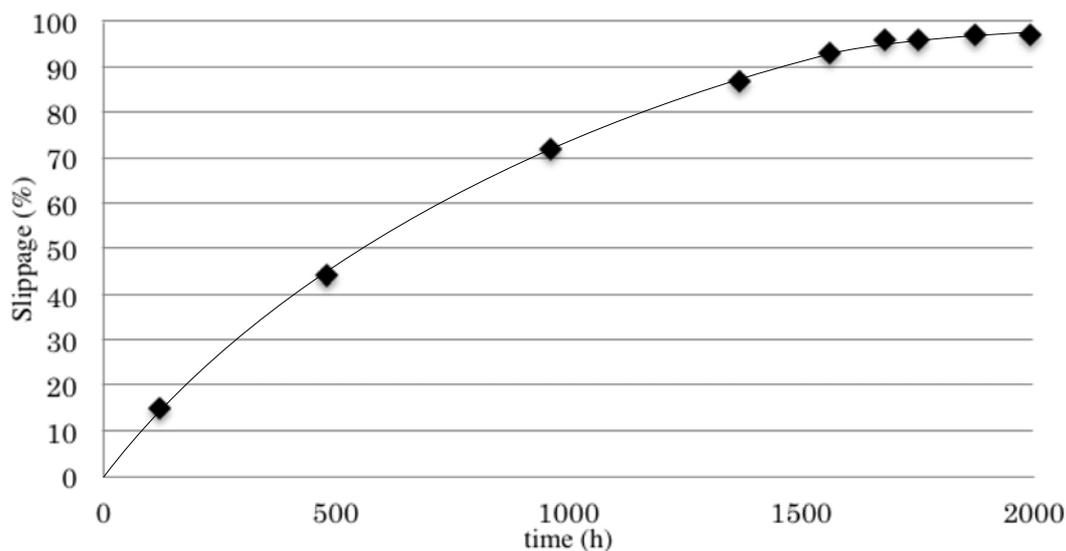
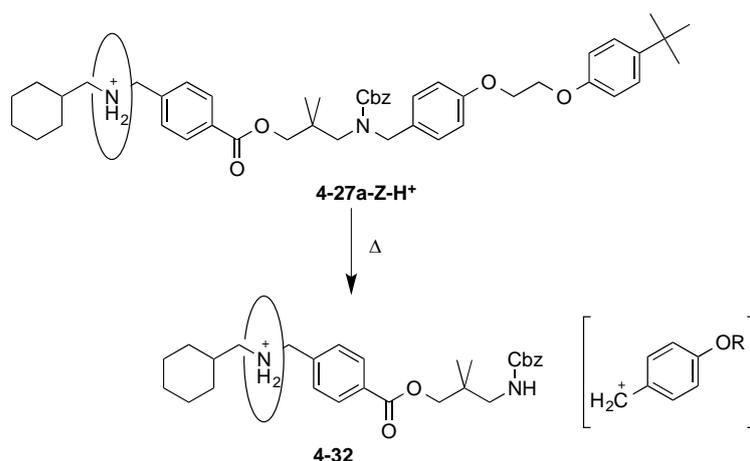


Figure 4-3. The progress of slippage using 2 equiv of DB24C8 in CDCl<sub>3</sub> at 40 °C. [**4-26a-Z-H<sup>+</sup>**]<sub>0</sub> = 120 mM [DB24C8]<sub>0</sub> = 240 mM

Scheme 4-14



そこで反応混合物を分取GPCで精製したところ、**4-27a-Z-H<sup>+</sup>** は6%しか得られず、**4-32**が収率6%で得られた。**4-32**は、Scheme 4-14に示すように、**4-27a-Z-H<sup>+</sup>**の熱分解により、p-位の酸素で安定化されたベンジルカチオンが生成することで生成したものと考えられる。熱分解を抑えることは難しいが、DB24C8の量を増やすことでスリッピングを速くすることはできる。そこで、DB24C8を8当量用い、スリッピングが平衡に達するまでの時間を短縮することで**4-27a-Z-H<sup>+</sup>**の収率の向上を図った(Figure 4-4)。

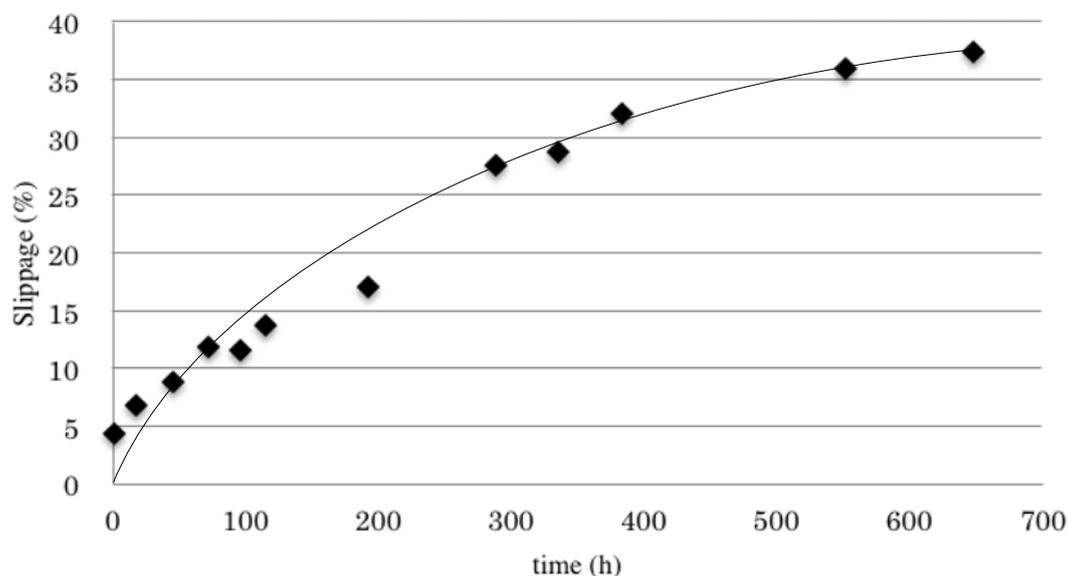


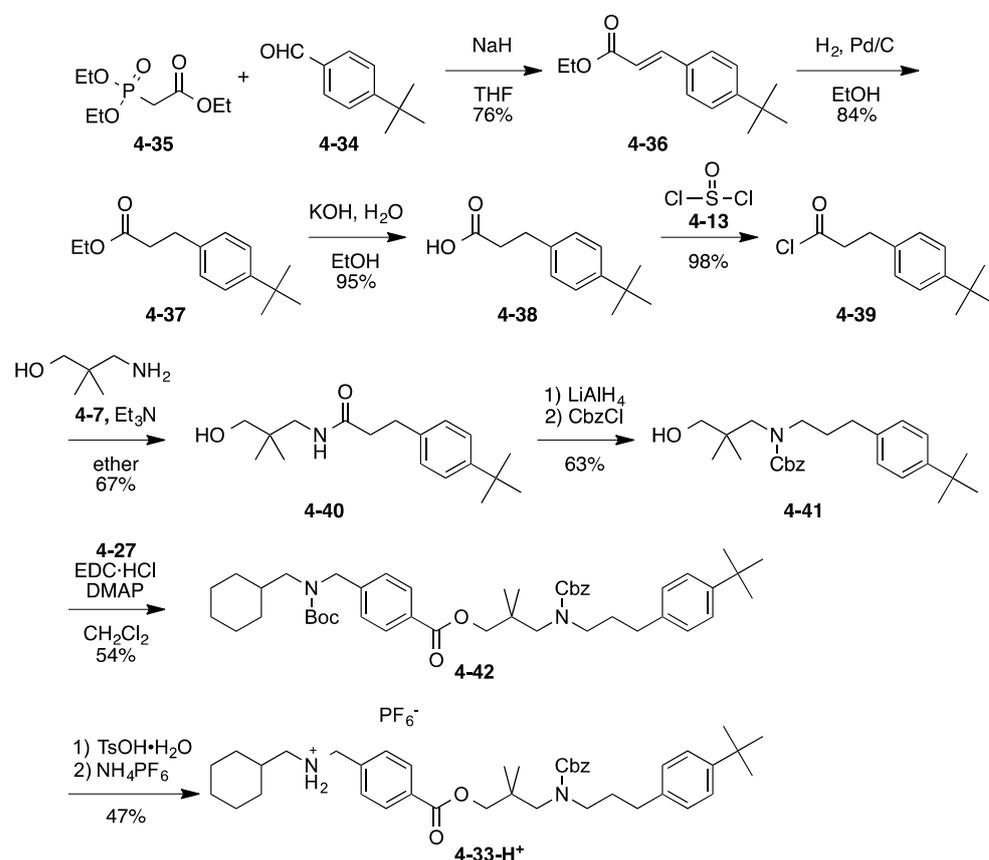
Figure 4-4. The progress of slippage using 8 equiv of DB24C8 in  $\text{CDCl}_3$  at  $40\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\text{4-27a-Z-H}^+]_0 = 60\text{ mM}$ ,  $[\text{DB24C8}]_0 = 490\text{ mM}$

DB24C8を8当量用いることでスリッピングの初期速度は向上したが、500時間を経過したところでアンモニウム塩の錯形成率が頭打ちになっている。これは、過剰量のDB24C8によって系の極性が上がり、平衡が原系に偏ったからであると考えられる。

DB24C8を8当量用いても効率よく**4-27a-Z-H<sup>+</sup>**が得られないことから、平衡を**4-27a-Z-H<sup>+</sup>**に偏らせるためにはDB24C8は2当量だけ用い、長時間の加熱でも分解しないアンモニウム塩を用いる必要がある。そこで、*p*-アルコキシベンジル部位を持たず、代わりにメチレン鎖を持つ**4-33-H<sup>+</sup>**を用いてスリッピングを検討することにした。

**4-33-H<sup>+</sup>**はScheme 4-15に示すように合成した。アルデヒド**4-34**を**4-35**とのHorner-Wadsworth-Emmons反応で炭素数を伸長して**4-36**とした。水素添加した後、得られた**4-37**のエステルを加水分解しカルボン酸**4-38**を得た後、塩化チオニルで酸クロリド**4-39**とした。**4-39**を**4-7**でアミノリシスして**4-40**を得た。**4-40**のアミドをLiAlH<sub>4</sub>でアミンへ還元したのち、Cbz基で保護することで**4-41**を得た。これをカルボン酸**4-27**とEDC縮合し、**4-42**を得た。**4-42**はBoc基を脱保護し、対アニオンがPF<sub>6</sub><sup>-</sup>のアンモニウム塩**4-33-H<sup>+</sup>**へと導いた。

Scheme 4-15



Scheme 4-16に示すように、DB24C8と**4-51-H<sup>+</sup>**の混合物を重クロロホルム中、40℃で静置してスリッピング挙動を<sup>1</sup>H-NMRスペクトルで観測した (Figure 4-5)。100日を経過したところで、平衡に達し、アンモニウム塩の錯形成率は73%であった。

Scheme 4-16

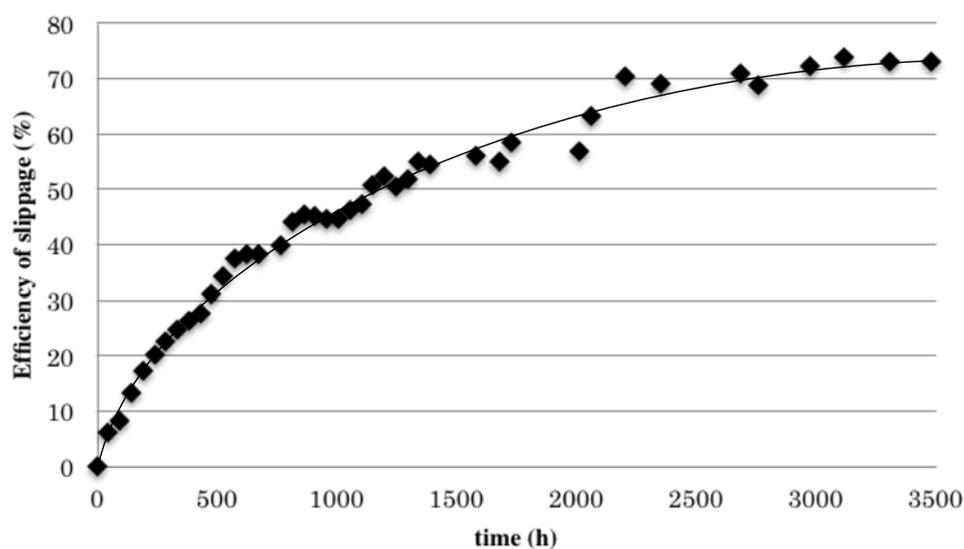
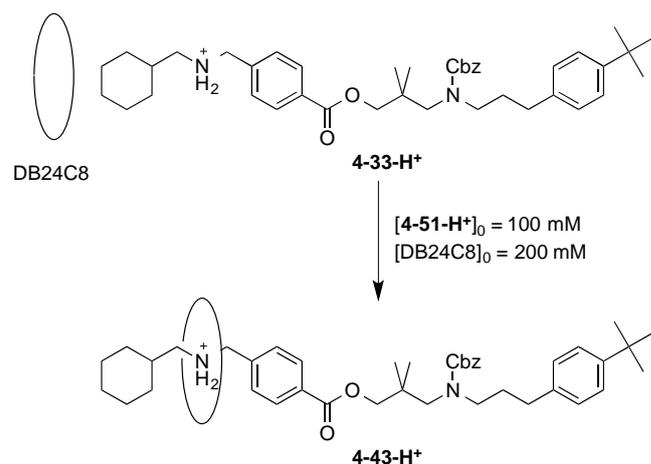


Figure 4-5. The progress of slippage using 2 equiv of DB24C8 in CDCl<sub>3</sub> at 40 °C. [4-33-H<sup>+</sup>]<sub>0</sub> = 100 mM, [DB24C8]<sub>0</sub> = 200 mM

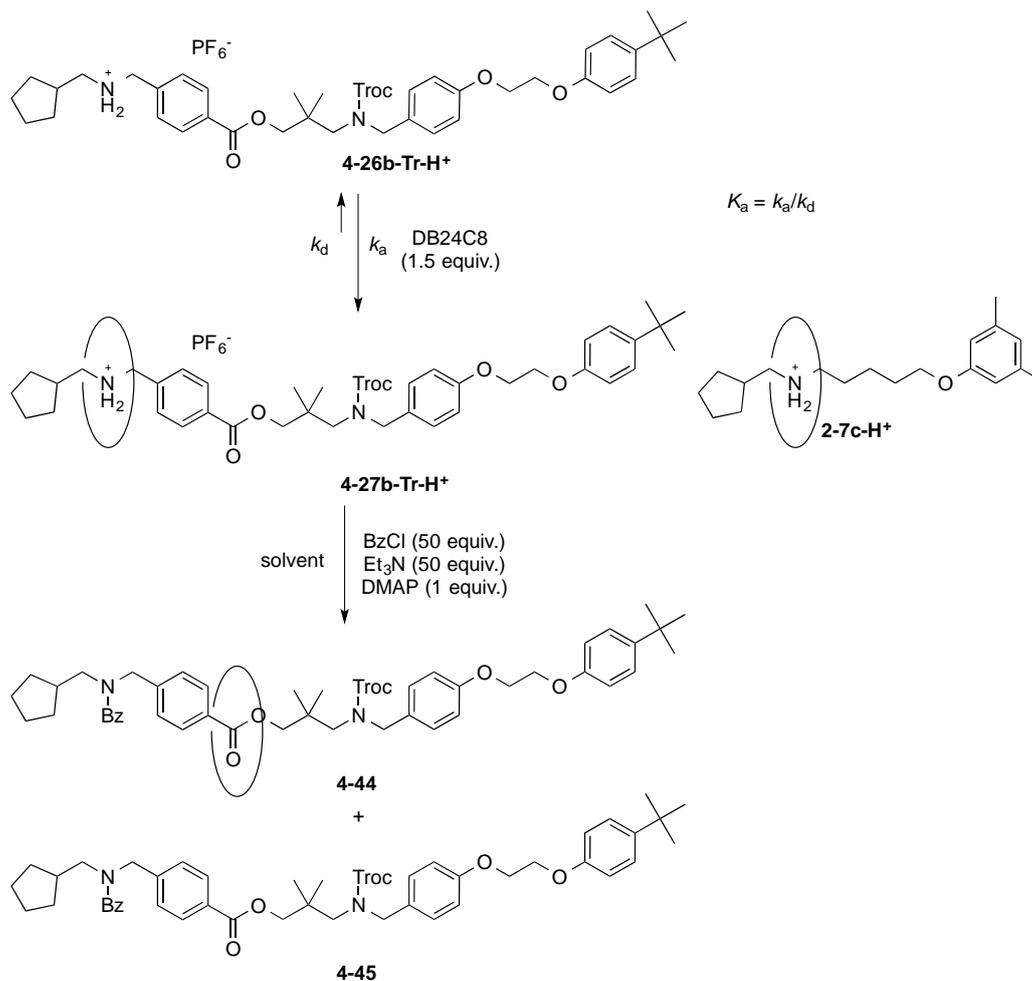
反応混合物を分取GPCで精製したところ、収率32%で4-43-H<sup>+</sup>を得た。熱分解を抑えることでロタキサンの収率が向上したものの、NMR収率と単離収率が一致しなかった。4-43-H<sup>+</sup>以外の生成物が得られなかったことから、どのような反応であるかは不明であるが4-33-H<sup>+</sup>あるいは4-43-H<sup>+</sup>の分解が起きているものと考えられる。

以上のように、DB24C8 moverがシクロヘキシル基を乗り越えて4-43-H<sup>+</sup>を生成する反応では、効率よく行うための最適な条件を探す必要がある。しかし、シクロヘキシル基を乗り越えるスリッピングには多大な時間がかかるため、反応条件を検討することは現実的に困難である。

## 第七節 シクロペンチル基のスリッピングから始まる一方向移動系

末端置換基としてシクロペンチル基を持つ**4-26b-Tr-H<sup>+</sup>**で一方向移動を検討した。Scheme 4-17に示すように、**4-26b-Tr-H<sup>+</sup>**をDB24C8と錯形成させ**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**とした後、高速にアシル化してDB24C8 moverの能動輸送を検討した。まず、**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**の錯形成定数 $K_a$ と錯形成速度定数 $k_a$ および錯解離速度定数 $k_d$ を求めた。その結果を第二章で求めた**2-7c-H<sup>+</sup>**の $K_a$ ,  $k_a$ ,  $k_d$ とともにTable 4-4に示す。

Scheme 4-17



**Table 4-4.** Association constants  $K_a$  and rate constants of association ( $k_a$ ) and dissociation ( $k_d$ ) of **4-27b-Tr-H<sup>+</sup>** and **2-7c-H<sup>+</sup>**<sup>a</sup>.

rotaxanene	$k_a$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$k_d$ ( $s^{-1}$ )	$K_a$ ( $M^{-1}$ )
<b>2-7c-H<sup>+</sup></b>	$5.0 \times 10^{-2}$	$1.2 \times 10^{-4}$	420
<b>4-27b-Tr-H<sup>+</sup></b>	$2.4 \times 10^{-2}$	$4.9 \times 10^{-5}$	480

<sup>a</sup> At 23 °C and  $[ammonium\ salt]_0 = [DB24C8]_0 = 0.01\ M$  in  $CD_3CN/CDCl_3$  (1:3, v/v).

第二章で述べてきたように、高速アシル化による能動輸送を達成するためにはロタ

キサン状態から錯解離速度定数 $k_d$ が十分小さく、末端置換基を乗り越えにくいことが望ましいと考えられる。**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**の $k_d$ は**2-7c-H<sup>+</sup>**の $k_d$ の2.5分の1である。**2-7c-H<sup>+</sup>**は高効率で能動輸送したことから、**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**はより効率的に能動輸送するものと期待した。CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> (1:3, v/v)の溶液中で**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**の生成が平衡に達するまで3日かかったので、錯形成時間を十分長くして高速アシル化を行った。結果をTable 4-5に示す。

**Table 4-5.** Rapid acylation of **4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**<sup>a</sup>.

entry	solvent	stirring time before acylation	BzCl (equiv)	DB24C8 (equiv)	yield of <b>4-44b-Tr-Bz</b> (%)
1	CHCl <sub>3</sub>	Till the system became homogeneous	50	1.5	~2
2	CHCl <sub>3</sub>	3 h	50	1.5	~1
3	toluene	3 days	50	1.5	~1
4	CHCl <sub>3</sub>	5 h	200	1.5	5
5	CHCl <sub>3</sub>	3 h <sup>b</sup>	200	3.0	~2

<sup>a</sup> A mixture of DB24C8 and **4-26b-Tr-H<sup>+</sup>** was stirred at room temperature before the addition of BzCl, 1 equiv of DMAP, and 50 equiv of Et<sub>3</sub>N at 0 °C. The reaction was carried out for 60 min. <sup>b</sup> Stirred at 60 °C for 30 min of the 3 h.

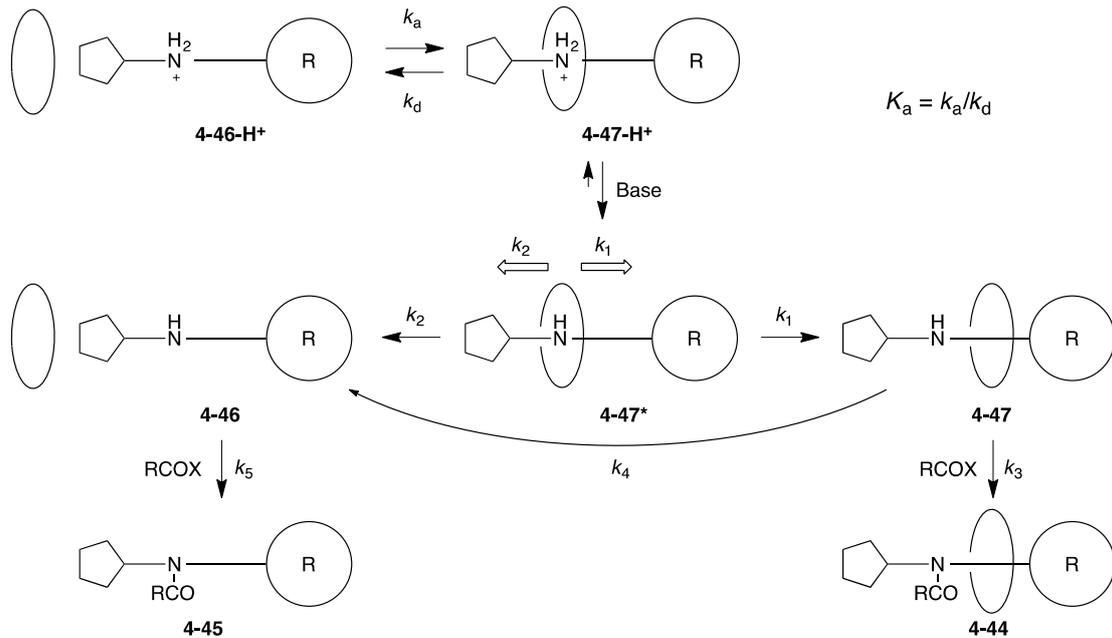
得られた反応混合物は分取HPLCで精製した。まず、クロロホルム中で系が均一になり**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**が十分生成したと考えられる状態になってからBzClを加えたがロタキサン**4-44**は僅かしか得られず、**4-45**が得られた (entry 1)。そこで、系が均一になってからも攪拌を続け、3時間錯形成させてからアシル化したが、やはり**4-44**はほとんど得られなかった (entry 2)。錯形成効率を上げるために低極性溶媒であるトルエンを用い、3日間錯形成させてからアシル化したが、変化はなかった (entry 3)。これらの条件は、二章で効率の良い能動輸送が可能となる条件として見出した条件である。

ロタキサンの収率は、擬ロタキサンの生成効率にアシル化での能動輸送効率をかけたものである。**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**は十分に生成していることから、**4-26b-Tr-H<sup>+</sup>**を用いた時にごく僅かしかロタキサンが得られなかったことは、アシル化の速度が十分でなく、能動輸送が低いものと考えられる。そこで、BzClを200当量用いたところ、ロタキサン**4-44**の収率は5%に向上した (entry 4)。そこで、さらにDB24C8を3当量用い、擬ロタキサンの生成効率の向上も試みた。しかし、ロタキサン**4-44**の収率はかえって低下した。これはDB24C8を過剰に用いると擬ロタキサン**4-27**の生成効率が低下するためと考えられる。これらの結果から、**4-26b-H<sup>+</sup>**を用いた時に能動輸送が効率よく進まないのは、アシル化速度が十分ではないことが最も重要な要因であることが考えられ、さらにアシル化速度を上げれば、ロタキサン**4-44**の収率も向上すると考えられる。

一方、Scheme 4-18に示すように、錯解離速度定数 $k_d$ は、アンモニウム塩**4-47-H<sup>+</sup>**の状態での輪の抜ける速度なので、アンモニウム塩**4-47-H<sup>+</sup>**を中和した後に生じる**4-47\***から輪がシクロペンチル基を乗り越えていく速度定数 $k_2$ と直接は関係しない。

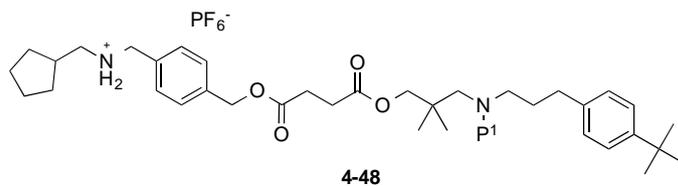
Table 4-5の結果は、**4-47**から輪が抜ける反応の速度定数 $k_4$ とアシル化の速度定数 $k_3$ の比 $k_3/k_4$ が小さいことを示している。第二章の結果から、アシル化速度定数 $k_3$ は十分大きいと考えられるので、 $k_3/k_4$ の比の低下は、**4-47**での $k_4$ は**2-2c**での $k_4$ よりもかなり大きいことを示している。すなわち、アンモニウム塩の「右」側の構造の違いが $k_4$ に大きく影響し、により、DB24C8が抜けやすくなっていることを示している。

Scheme 4-18



なぜ**4-27b-Tr\***で $k_1/k_2$ または $k_3/k_4$ が低下したのかは明らかではないが、(1) **4-27b-Tr**の分子全体の大きさ (2) アンモニウム塩の「右」側のベンゾイル基 (3) 「右」側のアンモニウム塩を保護しているTroc基 (4) 「右」端にあるエチレングリコール鎖、などが影響したことが考えられる。本章第三節の結果を踏まえれば、**4-48**のようなアンモニウム塩を用いればシクロペンチル基を末端官能基とする多段輸送が可能になると期待できる (Chart 4-2)。

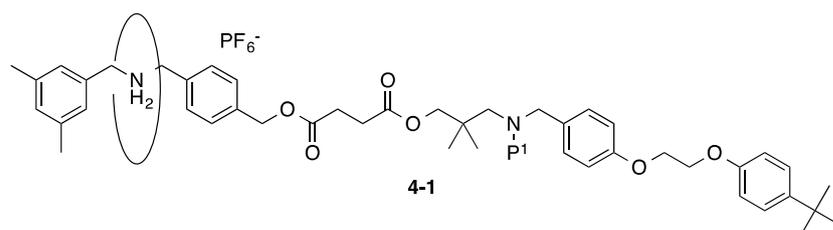
Chart 4-2



第八節 結論

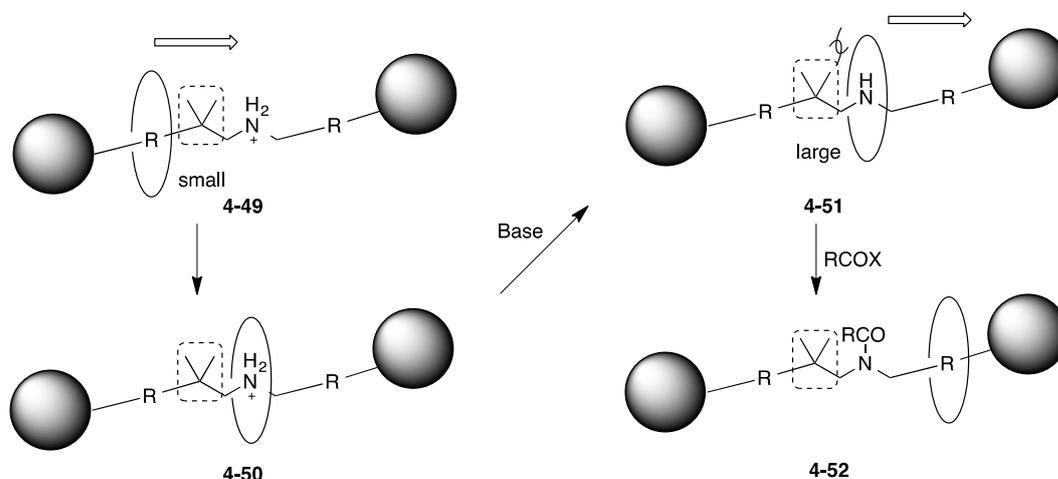
本章では、平準な周期的ポテンシャルから2区画を取り出した**4-1**を様々なアシル化剤でアシル化-脱アシル化し、保護基の選択的な導入と脱保護で、DB24C8 moverの輸送を検討した。さらに適切な条件を探求することで、様々な保護基の組み合わせで定量的なDB24C8 moverの輸送が行えるものと期待している。また、**4-1**がtrack上にベンジルエステル構造を持たなければ、Cbz基を使った組み合わせも可能であると考えられる。

Chart 4-3



**4-20F-H<sup>+</sup>**を脱Troc化-Troc化し、イソプロピリデン基を区画の区切り/立体障害の2役として利用し、効率の良い一方向輸送が可能であることを実証した。この過程において、平準な周期的ポテンシャル上では、区切りとなるイソプロピリデン基が*tert*-ブチル基と同程度の嵩高さであるにもかかわらず、DB24C8 moverが速やかにイソプロピリデン基を乗り越えていることが明らかになった。一方、**4-21F**の高速Troc化による能動輸送においては、イソプロピリデン基がDB24C8 moverに対して強く立体障害として働き、定量的な能動輸送を実現した。この結果から、イソプロピリデン基はtrackとmoverの間に特に相互作用が働いていない時には「小さく」、速度論的な能動輸送過程では「大きく」振舞う置換基であることが明らかとなった (Scheme 4-19)。

Scheme 4-19



**4-1**は長距離輸送システムとして設計された**B**の最初の2区画を取り出してきたも

のであるので、平準で周期的ポテンシャルを持つ**B**の上で高速アシル化を繰り返すことによりクラウンエーテルmoverを原理的に一方向に輸送できることが確かめられた。

シクロヘキシル基とシクロペンチル基を末端に持つアンモニウム塩をそれぞれ合成し、DB24C8 moverのスリッピングによる導入と多段一方向移動系を検討した。シクロヘキシル基を越えるスリッピングは非常に遅く、平衡に達するまで100日以上かかり、その間にtrackの分解が起こることから、非常に低効率であった。一方、シクロペンチル基を末端置換基とする**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**を高速アシル化して能動輸送を検討したが、能動輸送は起こらなかった。**4-27b-Tr-H<sup>+</sup>**は $k_d$ が十分小さいことから原理的には能動輸送が可能であると期待される。

本章で述べた結果は、平準な周期的ポテンシャル面上でのアシル化による一方向移動の初めての例である。生体の分子モーターはATPによるリン酸化で駆動されているが、この輸送系においてリン酸化とアシル化は等価な反応である。本研究の成果は生体分子モーターの作動機構に示唆を与えるものである。

### 第九節 実験項

#### Rotaxane **4-1Tr**: Typical method

A suspension of **4-19** (604.6 mg, 1.45 mmol) and dibenzo-24-crown-8 (688.7 mg, 1.54 mmol) in chloroform (1.0 ml) was stirred until the system become homogeneous. After a solution of **4-11Tr** (948.1 mg, 1.51 mmol) in chloroform (2.0 ml) was added, tributylphosphine (0.325 ml, 1.53 mmol) and dicyclohexylcarbodiimide (774.2 mg, 3.75 mmol) was added under argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 3 days. methanol (1.5 ml, 37.0 mmol) and acetic acid (1.5 ml, 26.2 mmol) were added. After stirring for 11 h, brine was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (5.0 ml x 5). The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid (2.6795 g). A part (2.6142 g) of the crude product was purified by preparative GPC to give a white solid (337.3 mg, 0.226 mmol, 16%). The crude product was dissolved in chloroform, and the solution was poured into diethyl ether. The precipitate (252.0 mg, 0.169 mmol, 12%) was chromatographed with silicagel (eluent: dichloromethane/ethyl acetate, 9:1, v/v) to give **4-1Tr** (246.0 mg, 0.165 mmol, 11%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (br, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.77 (m, 15H), 5.03 (s, 2H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.14-4.09 (m, 8H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 8H), 3.46 (s, 8H), 3.24 (s, 2H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.02-0.95 (m, 6H) ppm; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>72</sub>H<sub>94</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>: 1347.5669 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 1347.5637 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

#### Aldehyde **4-4**

To a solution of **4-2** (4.1580 g, 34.0 mmol) and **4-3** (20 ml, 23.2 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added potassium carbonate (6.4502 g, 46.7 mmol). After refluxing for 22 h, potassium carbonate (2.8545 g, 20.7 mmol) was further added to the reaction mixture, and was refluxed for additional 5.5 h. After removal of the solvent, the reaction mixture was dissolved in diethyl ether, washed with hydrochloric acid (1 mol/l, 100 ml) and brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (6.8429 g), which was chromatographed using silica gel (eluent: dichloromethane) to give **4-4** (4.4683 g, 19.5 mmol, 57%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.90 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.0, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm.

**Aldehyde 4-6**

To a solution of **4-4** (4.4683 g, 19.5 mmol) and **4-5** (3.4984 g, 23.3 mmol) in tetrahydrofuran (15 ml) was added potassium carbonate (6.4502 g, 49.7 mmol), and the mixture was refluxed for 42 h. After removal of the solvent, the reaction mixture was dissolved in ethyl acetate, washed with hydrochloric acid (1 mol/l, 100 ml) dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (8.8046 g). The crude aldehyde was recrystallized from ethyl acetate-hexane to obtain **4-6** (3.5015 g, 11.7 mmol, 60%) as a colorless crystal.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.41-4.34 (m, 4H), 1.30 (s, 9H) ppm.

**Alcohol 4-9: Typical method**

To a solution of **4-6** (1.3291 g, 4.46 mmol) in methanol (10 ml) was added **4-7** (588.0 mg, 5.70 mmol). After stirring for 2.5 h, sodium tetrahydridoborate (730.8 mg, 19.3 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for 30 min. After removal of the solvent, the reaction mixture was dissolved in diethyl ether, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain a white solid. The white solid was dissolved in tetrahydrofuran (5.0 ml), 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl chloride (1.1024 g, 5.20 mmol) and triethylamine (1.0 ml, 7.2 mmol) were added at 0 °C. After stirring for 30 min, brine was added, and the mixture was extracted with diethyl ether (10 ml x 5). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (2.3491 g), which was chromatographed using silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate, 4:1, v/v) to give **4-9Tr** (1.3590 g, 2.42 mmol, 54%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 0.94 (s, 6H) ppm.

**Alcohol 4-9A: Typical procedure**

To a solution of **4-8** (1.4438 g, 5.22 mmol) in dichloromethane (3.0 ml) was added trimethylsilyl chloride (0.70 ml, 5.5 mmol) under argon atmosphere. After stirring for 10.5 h, allyloxycarbonyl chloride (0.550 ml, 5.20 mmol) and triethylamine (1.5 ml, 10.8 mmol) were added at -40 °C. After stirring for 1.5 h, hydrochloric acid (1 mol/l, 20 ml) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (10 ml x 3). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (8.8345 g). The crude amide was dissolved in tetrahydrofuran (2.5 ml), and tetrabutylammonium fluoride

trihydrate (1.1019 g, 3.49 mmol) was added. After stirring for 1.5 h, the mixture was diluted with diethyl ether (50 ml), washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (1.5772 g), which was chromatographed using silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate, 4:1, v/v) to give **4-9A** (1.2557 g, 2.67 mmol, 68%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (d, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.92 (m, 4H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.28-5.17 (m, 2H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 0.91 (s, 6H) ppm.

#### **Acid 4-11Tr**: Typical method

To a solution of **11** (1.3529 g, 5.82 mmol) in dichloromethane (4 ml) was added succinic anhydride (973.5 mg, 9.73 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (296.4 mg, 2.43 mmol), and the mixture was stirred for 1 h in argon atmosphere. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with hydrochloric acid (3 mol/l, 2 ml x 2), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give colorless oil (1.5388 g), which was chromatographed using silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate, 2:1, v/v) to give **4-11Tr** (1.1811 g, 1.77 mmol, 74%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.95-6.83 (m, 4H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.00 (s, 6H) ppm.

#### 3,5-ジメチルベンゾイルクロリド **4-14**

300 ml ナスフラスコで 3,5-ジメチル安息香酸 **4-13**(20.4659 g, 13.63 mmol)に塩化チオニル (80 ml, 1.13 mol) を加え 42 時間還流した。過剰の塩化チオニルを留去し、トルエンを加えて痕跡量の塩化チオニルを留去し、反応混合物を減圧蒸留により精製することで、**4-14** (18.0179 g, 10.69 mmol, 78%)を無色オイルとして得た。

b.p.85-86 °C (120 Pa).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 2.40 (s, 6H) ppm. IR (KBr) 1754 cm<sup>-1</sup>

#### 3,5-ジメチルベンズアミド **4-15**

300 ml 三角フラスコで 28 % アンモニア水(9 ml, 130 mmol)を水 100 ml で薄め、ここに **4-18** (4.3855 g, 26.0 mmol)の塩化メチレン(20 mL)溶液を激しく攪拌しながらゆっくりと加え、さらに 22 時間攪拌した。不溶部をクロロホルムに溶解し、有機層を分離後、水と飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に

留去することで **4-15** (3.3357 g, 22.4 mmol, 86 %)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.07 (br, 2H), 2.35 (s, 6H) ppm.

#### 5-ジメチルベンジルアミン **4-16**

100 ml ナスフラスコで窒素雰囲気化、水素化リチウムアルミニウム(2.0901 g, 55.08 mmol)を tetrahydrofuran(20 ml)で懸濁し、これに **4-15** (1.9267 g, 12.91 mmol)の tetrahydrofuran(30 mL)溶液を  $0^\circ\text{C}$  で滴下し、2時間還流した。 $0^\circ\text{C}$  まで冷やし飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくりと水素が発生しなくなるまで加え、そのまま 30分攪拌後、反応混合物をジエチルエーテルで洗った。有機層を分離後、水と飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去することで **4-16** (1.3762 g, 10.18 mmol, 79 %)を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.94 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.32 (s, 6H) ppm.

#### イミン **4-18**

100 ml ナスフラスコで **4-16** (1.3762 mg, 10.18 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に、テレフタルアルデヒド酸メチル **4-17**(1.6729 g, 10.19 mmol)を加え 17時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、混合物をエタノールから再結晶を行うことで、**4-18** (2.6794 g, 9.523 mmol, 94 %)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.42 (s, 1H) 8.08 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H) 7.85 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 6H) ppm.

#### アンモニウム塩 **4-19**

100 ml ナスフラスコで窒素雰囲気化、水素化リチウムアルミニウム(497.5 g, 13.11 mmol)を tetrahydrofuran(10 ml)で懸濁し、これに **4-18** (1.2848 g, 4.567 mmol)の tetrahydrofuran(10 mL)溶液を  $0^\circ\text{C}$  で滴下し、3時間還流した。 $0^\circ\text{C}$  まで冷やし飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくりと水素が発生しなくなるまで加え、そのまま 1時間攪拌後、反応混合物をジエチルエーテルで洗った。有機層を分離後、水と飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去することで淡黄色オイル(1.0669 g, 4.178 mmol, 91 %)を得た。このうち (883.2 mg, 3.45 mmol)を攪拌しながら 1 M HCl 5 mlを加えた。生じた沈殿がすべて溶けるまで methanol を少しずつ加え、飽和ヘキサフルオロリン酸アンモニウム水溶液を沈殿が出なくなるまで加えた。沈殿をろ取り、真空乾燥し、粗 **4-19** の白色固体(1.5944 g, 3.83 mmol)を得た。これを ethanol と水の混合溶媒から再結晶し、**4-19** (735.7 mg, 1.77 mmol, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (s, 4H), 6.94 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.80 (s,

2H), 3.71 (s, 2H), 2.33 (s, 6H) ppm.

**4-20-Bz** (first *rightward* movement of DB24C8 mover): Typical method

To a solution of **4-1** (116.5 mg, 0.0780 mmol) and triphenylmethane (20.680 mg, 0.0864 mmol) in chloroform-*d* were sequentially added 4-dimethylamino pyridine (9.495 mg, 0.0777 mmol), benzoyl chloride (0.46 ml, 3.96 mmol), and triethylamine (0.55 ml, 3.96 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 60 min. Hydrochloric acid (1 mol/l) was added, and the mixture was extracted with chloroform (5.0 ml x 5). The organ layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (532.0 mg). A part (473.5 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **4-20-Bz** as a colorless oil (64.7 mg, 0.0456 mmol, 65%).

<sup>1</sup>H-NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65-7.50 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.20-7.02 (m, 3H), 6.95-6.74 (m, 17H), 6.62-5.45 (m, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.63-4.40 (m, 4H), 4.35-4.21 (m, 6H), 4.17- 4.04 (m, 8H), 3.84-3.64 (m, 10H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.34-3.10 (m, 6H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 6H), 1.31 (s, 9H), 0.94-0.87 (m, 6H) ppm.

**4-20-Boc**

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.97-6.65 (m, 15H), 6.59-5.42 (m, 2H), 4.82-4.72 (m, 2H), 4.53-4.16 (m, 10H), 4.15- 4.02 (m, 8H), 3.87-3.64 (m, 10H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.36-3.22 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.84-2.62 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.55-1.44 (m, 9H), 1.30 (s, 9H), 0.94-0.84 (m, 6H) ppm; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>77</sub>H<sub>99</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>18</sub>: 1467.5856 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 1467.5902 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-20-TFA**

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67-7.53 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 2H), 7.01-6.65 (m, 17H), 5.65-5.48 (m, 2H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.52-4.38 (m, 6H), 4.35- 4.24 (m, 4H), 4.14-4.05 (m, 8H), 3.85-3.65 (m, 10H), 3.51-3.37 (m, 4H), 3.31-3.12 (m, 6H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 6H), 1.30 (s, 9H), 0.94-0.85 (m, 6H) ppm; ESI-MS *m/z* Calcd for C<sub>74</sub>H<sub>90</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>17</sub>: 1463.5155 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 1463.5160 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-21** (second *rightward* movement of DB24C8 mover): Typical method

To a solution of **4-20** in acetic acid (1.5 ml) was added Zn-Cu couple (338.4 mg, 98%, 5.04 mmol). After stirring for 11 h, precipitate was filtered off and washed with methanol. The filtrate was added with ammonium hexafluorophosphate (3.9150 g, 24.0 mmol). After

stirring for 11h, mixture was poured in ethanol<sub>2</sub>O (100 ml). The precipitation was filtered as a white solid ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml). Precipitate was collected by filtration, and dried in vacuo to obtain a white solid (186.3 mg). A part (97.4 mg) of the crude product was purified by preparative GPC to give **4-21** (70.9 mg, 0.0502 mmol, 99%) as a white solid.

ESI-MS  $m/z$  Calcd for C<sub>71</sub>H<sub>90</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>: 1267.6293 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, Found: 1267.6336 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

**4-23** (third *rightward* movement of DB24C8 mover): Typical method

To a solution of **4-21** (15.4 mg, 0.0109 mmol) in chloroform-*d* were sequentially added trichloro chloride (120.4 mg, 0.568 mmol), 4-dimethylamino pyridine (1.367 mg, 0.0112 mmol), and triethylamine (43.8 ml, 0.433 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 60 min. The mixture was diluted with chloroform, and purified by preparative GPC to give **4-23** (12.2 mg, 0.0846 mmol, 78%).

ESI-MS  $m/z$  Calcd for C<sub>74</sub>H<sub>90</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>17</sub>: 1463.5155 [M+Na]<sup>+</sup>, Found: 1463.5172 [M+Na]<sup>+</sup>.

Deslippage of **4-23**

A solution of **4-23** (6.4 mg, 0.00687 mmol) in DMSO-*d*<sub>6</sub> in a sealed NMR sample tube was heated at 60 °C. The progress of deslippage was monitored by <sup>1</sup>H-NMR spectra.

**4-26a-Z-H<sup>+</sup>**

To a solution of **4-31a-Z** (243.0 mg, 0.286 mmol) in dichloromethane (1.0 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (111.6 mg, 0.587 mmol), and the reaction mixture was stirred for 24 h. The evaporation of solvent in vacuo gave a colorless oil. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed three times with a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain white solid. The crude product was recrystallized from chloroform-hexane to obtain **4-26-Z-H<sup>+</sup>** (156.0 mg, 0.177 mmol, 62%) as a white crystal.

**4-26b-Tr-H<sup>+</sup>**

To a solution of **4-31b** (1.2859 g, 1.47 mmol) in chloroform (3.0 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (537.7 mg, 2.82 mmol), and the reaction mixture was stirred for 10 h. The evaporation of solvent in vacuo gave a colorless oil. After the addition of methanol (1.0 ml), the resulting solution was slowly poured into a saturated aqueous ammonium hexafluorophosphate solution (150 ml). The white precipitate was collected by filtration, dissolved in dichloromethane (3.0 ml), dried over magnesium

sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid (1.2088 g). A part (1.0863 g) of the crude product was purified by preparative GPC to give **4-26b-H<sup>+</sup>** (388.4 mg, 0.423 mmol, 32%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.69 (br, 2H), 7.59 (d, 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 4H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 6H), 4.13 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.20-1.09 (m, 8H).

#### Active Transport on **4-26b-H<sup>+</sup>**: Typical method

A suspension of **4-26b-H<sup>+</sup>** (54.0 mg, 0.0695 mmol) and dibenzo-24-crown-8 (36.7 mg, 0.0818 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (0.6 ml) was stirred for 3 h to obtain clear solution. Benzoyl chloride (410 μl, 3.53 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (8.503 mg, 0.0408 mmol), and triethylamine (490 μl, 3.53 mmol) were sequentially added at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 40 min. The reaction mixture was diluted with chloroform, washed with hydrochloric acid (1 mol/l), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a white solid (524.7 mg). The residue was purified by preparative GPC to give **4-33b-Tr-Bz** (1.0 mg, 7.53 x 10<sup>-4</sup> mmol, 1%).

#### **4-27a**

100 mlナスフラスコで**4-30a** (1.8408 g, 5.09 mmol)のmethanol (40 ml)とH<sub>2</sub>O (20 ml)の混合溶液に水酸化カリウム (4.0259 g, 75.0 mmol)を加え、3時間還流した。diethyletherを加え、3 M HClで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、**4-27a**の白色固体(1.7258 g, 4.97 mmol, 98%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.53-4.47 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 1.70-0.92 (m, 20H) ppm.

#### Acid **4-27b**

To a solution of **4-30b** (2.0206 g, 5.82 mmol) in methanol/H<sub>2</sub>O (1:1, v/v, 20 ml) was added potassium hydroxide (2.1089 g, 37.6 mmol), and the mixture was refluxed for 30 min. After removal of the solvent, the reaction mixture was dissolved in diethyl ether, washed with hydrochloric acid (1 mol/l, 100 ml), dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give **4-27b** (1.7317 g, 5.19 mmol, 89%) as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 4.55, 4.49 (two, br, 2H), 3.23, 3.10 (two, br, 2H), 2.25-2.06 (m, 1H), 1.73-1.33 (m, 15H), 1.29-1.13 (m, 2H).

**4-30a**

100 mlナスフラスコで**4-28a** (2.3 ml, 17.68 mmol)のmethanol (10 ml)溶液に**4-29** (2.9079 g, 17.71 mmol)を加え、室温で一週間攪拌した。sodium tetrahydridoborate (943.7 mg, 24.95 mmol)を少しずつ加え、一週間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、ethyl acetateを加え、水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた無色オイルのdichloromethane (10 ml)溶液にdi-*t*-butyl dicarbonate (5 ml, 4.75 g, 21.76 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane : ethyl acetate = 30 : 1)で精製し、**4-30a**の白色固体(5.7371 g, 15.87 mmol, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.10-3.98 (m, 2H), 1.72-0.87 (m, 20H) ppm.

**4-30b**

To a solution of **4-28b** (954.7 g, 9.63 mmol) in methanol (10 ml) was added **4-29** (2.4418 g, 14.9 mmol). After stirring for 1 h, sodium tetrahydridoborate (1.1625 g, 30.5 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for 3 h. After removal of the solvent, the reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to obtain a colorless oil. Di-*tert*-butyl dicarbonate (3.5 ml, 16.2 mmol) was added to the crude amine. After stirring for 3 h, ammonia solution (25 %, w/w) was added, and the reaction mixture was extract with dichloromethane (30 ml). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a colorless oil (2.4814g). The crude product was chromatographed with silicagel (eluent: hexane/ethyl acetate, 9:1, v/v) to give **4-30b** (1.7499 g, 5.04 mmol, 47%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.53, 4.47 (two, br, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22, 3.10 (two, br, 2H), 2.16 (br, 1H), 1.70-1.24 (m, 15H), 1.30-1.23 (m, 2H).

**4-31a-Z**

100 mlナスフラスコで**4-27a** (1.2542 g, 3.61 mmol)と**4-9Z** (1.2530 g, 2.41 mmol)のdichloromethane (6 ml)溶液に1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.3895 g, 7.29 mmol)と4-dimethylaminopyridine (318.5 mg, 2.61 mmol)を加え室温で29時間攪拌した。塩化メチレンを加え、塩酸で洗浄し、水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、無色オイル(2.3306 g, 2.74 mmol, 114%)を得た。このうち1.7458 gを分取HPLCで精製し、**4-31a-Z** (736.8 mg, 0.868 mmol, 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (m, 2H), 7.33-6.83 (m, 15H), 5.13 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.31-3.00 (m, 4H), 1.68-0.88 (m, 35H) ppm.

ESI-MS  $m/z$  749.45  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 4-31b-Tr

To a solution of **4-27b** (902.5 mg, 2.71 mmol) and **4-9Tr** (999.6 mg, 1.66 mmol) in dichloromethane (3.0 ml) were added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (749.9 mg, 3.91 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (339.4 mg, 2.78 mmol) under argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 26 h. Hydrochloric acid (1 mol/l), was added, and the mixture was extracted with dichloromethane (10 ml x 5). The organic layer was dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a yellow oil (1.6791 g), which was chromatographed with silicagel (eluent: hexane/ethyl acetate, 9:1, v/v) to give **4-31b** (1.2860 g, 1.47 mmol, 54%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00-7.95 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 2H), 4.59-4.47 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.70-1.33 (m, 15H), 1.30 (s, 9H), 1.25-1.09 (m, 8H).

#### 4-33-H<sup>+</sup>

**4-42** (1.1207 g, 1.51 mmol)の塩化メチレン(2 ml)溶液に水(0.1 ml)と*p*-toluenesulfonic acid monohydrate (581.2 mg, 3.06 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水を加え、さらに、methanolを沈殿が溶けるまで加えた。これを飽和ヘキサフルオロリン酸アンモニウム水溶液に注いだ。沈殿を口取し、塩化メチレンに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、TsOH塩を含む白色固体(1.1680 g)を得た。これを塩化メチレンに溶解し、飽和ヘキサフルオロリン酸アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧量去し、白色固体(1.0069 g, 1.28 mmol)を得た。このうちの845.6 mgを分取HPLCで精製し、**4-33-H<sup>+</sup>**を白色固体(466.9 mg, 0.593 mmol, 47%)として得た。

#### 4-36

**4-35** (50 ml, 250 mmol)にNaH 60% in mineral oil (15.2 g, 380 mmol)とtetrahydrofuran (150 ml)を0 °Cで加え30分攪拌してから、**4-34** (35 ml, 33.95 g, 209 mmol)を加えて3時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色オイル(62 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(eluent : hexane : ethyl acetate = 2 : 1)で精製し、**4-36**を淡黄色オイル(41.6908 g, 179 mmol, 76%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.40 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2H), 4.26 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.

#### 4-37

**4-36** (5.6520 g, 24.3 mmol)のethyl acetate (100 mL)溶液に、10%パラジウム-炭素 (2.6314 g, 2.47 mmol-Pd)を加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。不溶部はセライトを用いて濾別し、濾液は溶媒を減圧留去し**4-37**を無色オイル(4.7796 g, 20.4 mmol, 84%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.

#### 4-38

**4-37** (4.7796 g, 20.4 mmol)のEethanol (20 ml)と $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml)の混合溶液に水酸化カリウム (4.5401 g, 80.9 mmol)を加え、2時間還流した。3 M HClを $0^\circ\text{C}$ で加え、生成した沈殿を濾取した。これを酢酸エチルに溶解し、水層を取り除き、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、**4-38**を白色固体(4.0114 g, 19.4 mmol, 95%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm.

#### 4-39

**4-38** (4.0114 g, 19.4 mmol)に塩化チオニル(30 ml, 421 mmol)を加え24時間還流した。過剰の塩化チオニルを留去し、さらにトルエンを加えて痕跡量の塩化チオニルを留去し、**4-39** (19.0 mmol, 98%)とトルエン(12.16 mmol)を含む淡黄色オイル(5.4033 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.20 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm

#### 4-40

**4-7** (1.7787 g, 17.2 mmol)にジエチルエーテル(30 ml)溶液にトリエチルアミン(10 ml, 72.1 mmol)を加え、**38** (3.8154 g, 17.0 mmol) のジエチルエーテル(10 ml)溶液を $0^\circ\text{C}$ で加えて15時間攪拌した。水、1 M HCl、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水

#### 第四章 多段一方向移動系への展開

で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色固体(4.3004 g, 14.8 mmol, 87%)を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、**4-40**を白色結晶(3.3004 g, 11.3 mmol, 67%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.78 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.46 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.68 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H) ppm

#### 4-41

水素化リチウムアルミニウム(1.3747 g, 46.9 mmol)をtetrahydrofuran (20 ml)に懸濁し、これに**4-40** (0.8200 g, 2.81 mmol)のtetrahydrofuran (10 ml)溶液を0 °Cで滴下し、6時間還流した。0 °Cで飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくりと水素が発生しなくなるまで加え、そのまま1時間攪拌後、反応混合物を濾過した。沈殿はジエチルエーテルで洗った。濾液を水と飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し淡黄色固体(0.7485 g, 2.71 mmol, 98 %)を得た。これを塩化メチレン(3 ml)に溶解しCbzCl (0.5 ml, 3.55 mmol)とTriethylamine (278.6 mg, 2.75 mmol)を加え、二日間攪拌した。塩化メチレンを加え、1 M HClで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた淡黄色オイル(976.5 mg, 2.37 mmol, 84%)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(eluent : hexane : ethyl acetate = 9 : 1)で精製し、**4-41**を無色オイル(727.4 g, 1.77 mmol, 63%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.36–7.24 (m, 7H), 7.11–7.03 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.25 (br, 2H), 3.09 – 3.06 (m, 4H), 2.45 (br, 2H), 1.77 (br, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.76 (br, 6H) ppm

#### 4-42

**4-41** (1.6296 g, 3.96 mmol)と**4-27** (1.1943 g, 3.44 mmol)のdichloromethane (3 ml)溶液に1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.0039 g, 5.24 mmol)と4-dimethylaminopyridine (536.6 mg, 4.39 mmol)を加え窒素雰囲気下で2日間攪拌した。酢酸エチルを加え、1 M HClと飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し無色オイル(1.9643 g, 2.65 mmol, 67%)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(eluent : toluene : ethyl acetate = 14 : 1)で精製し、**4-42**の無色オイル(1.5755 g, 2.13 mmol, 54%)を得た。

## 第十節 参考文献

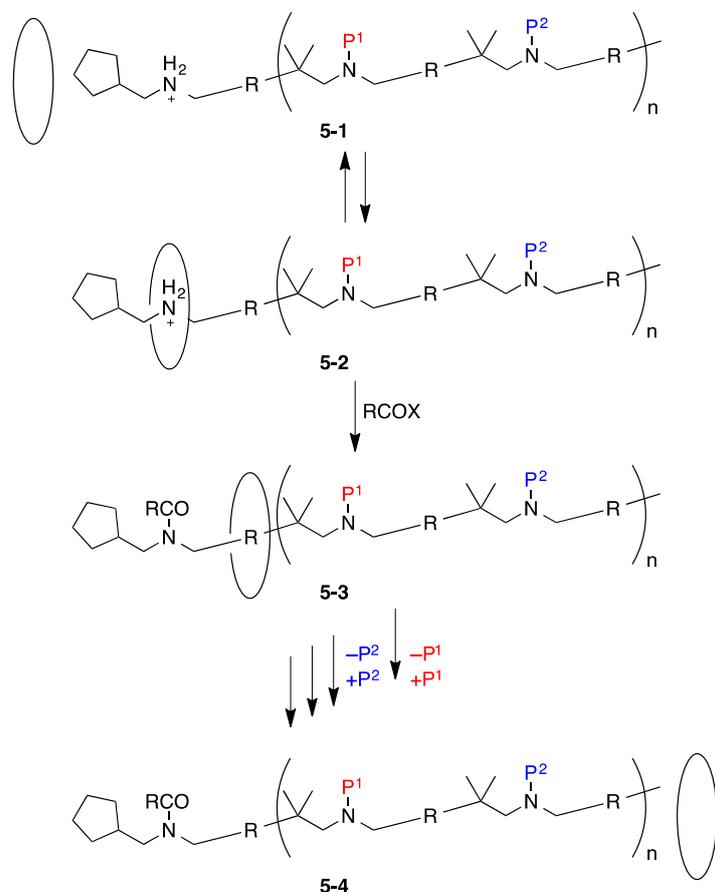
- 1) (a) Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines—A Journey into the Nanoworld*; Wiley- VCH: Weinheim, **2003**. (b) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M.; *Molecular Devices and Machines—Concepts and Perspectives for the Nano World*, Wiley–VCH, Weinheim, **2008**. (c) Browne, W. R.; Feringa, B. L. *Nature Nanotech.* **2006**, *1*, 25–35. (c) Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191.
- 2) Y. Makita, N. Kihara, T. Takata, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9245-9250.
- 3) Tachibana, Y.; Kawasaki, H.; Kihara, N.; Takata, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5093–5104.
- 4) Y. Makita, N. Kihara, T. Takata, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 102-103.
- 5) R. P. Jain, B. K. Albrecht, D. E. DeMong, R. M. Williams, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 4287-4289.
- 6) Y. Tachibana, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4507–4509.
- 7) a) P. R. Ashton, I. Baxter, M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297–2307; b) Y. Sohgawa, H. Fujimori, J. Shoji, Y. Furusho, N. Kihara, T. Takata, *Chem. Lett.* **2001**, 774–775.

## 第五章 総括

天然の分子モーターの駆動エネルギーとしてはATPによるリン酸化が用いられている。本論文は、アシル化反応をATPに代わるエネルギー源として用いた人工分子モーターの開発について述べた。ジベンゾ-24-クラウン-8-エーテル (DB24C8) mover と二級アンモニウム塩trackからなるロタキサン上でアンモニウム塩の高速アシル化による能動輸送を利用した。シクロペンチル基を末端置換基として用いることで能動輸送を高効率化した。さらに、*tert*-ブチル基を末端置換基に用いることでtrackへのmoverの導入を方向づけし、高効率能動輸送と併用することで平準な周期的ポテンシャル上の一方向移動を可能にした。本章では、本論文で得られた結果を総括するとともに、今後の展望について論じ、本論文の締めくくりとする。

第一章では、天然分子モーターにならったアシル化-脱アシル化による能動輸送系を、いかにして人工一方向移動系に展開するかについて論じた。特に、平準で周期的なポテンシャル面上のmoverの一方向輸送を人工的に実現する上で克服すべき点を論じ、本論文の目的を明らかにした。第二章では、ロタキサンtrackの末端置換基にシクロペンチル基を用いることで、シクロペンチル基がスリッピングに対しては小さい置換基として、高速アシル化に対しては嵩高い置換基として振る舞い、高効率の能動輸送が実現できることを明らかにした。第三章では、ロタキサンtrackの末端置換基に*tert*-ブチル基を持たせることで、DB24C8 moverの導入を方向づけし、DB24C8 moverのシクロペンチル基側からのスリッピングで始まり、*tert*-ブチル基側へのデスリッピングで終わる一方向移動系を実現した。DB24C8 moverが一方向に移動していく様子を<sup>1</sup>H-NMRスペクトルで観測した。第四章では、イソプロピリデン基をtrackの区切りとして用いることで、平準で周期的なポテンシャルでのDB24C8 moverの一方向移動を実現した。trackとmoverの相互作用がない状態では、DB24C8 moverはイソプロピリデン基を乗り越えて、アンモニウム塩上に輸送された。また、イソプロピリデン基はアンモニウム塩の高速アシル化条件下では立体障害として働き、定量的な能動輸送を実現した。最後にDB24C8 moverが*tert*-ブチル基を乗り越えていくことで、一方向移動が完結した。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、多段階一方向移動系へ展開することを検討した。しかし、シクロヘキシル基を乗り越えてmoverがtrack上にセットされるのには時間がかかりすぎ、また、用いたtrackではシクロペンチル基を立体障害とする能動輸送の効率が非常に低く、多段一方向移動の実現には至らなかった。しかし、シクロペンチル基を用いた能動輸送とイソプロピリデン基を区切り/立体障害とした一方向移動系は原理的には高効率で駆動することができることから、長距離にわたる平準な周期的ポテンシャル上での効率のよい多段輸送が実現できると考えられる。その概念図をScheme 5-1に示す。DB24C8 moverは高速アシル化による能動輸送の後、 $P^1$ の脱アシル化- $P^1$ の高速アシル化- $P^2$ の脱アシル化- $P^2$ の高速アシル化を繰り返すことにより、平準で周期的なポテンシャル上を輸送されていくと期待できる。

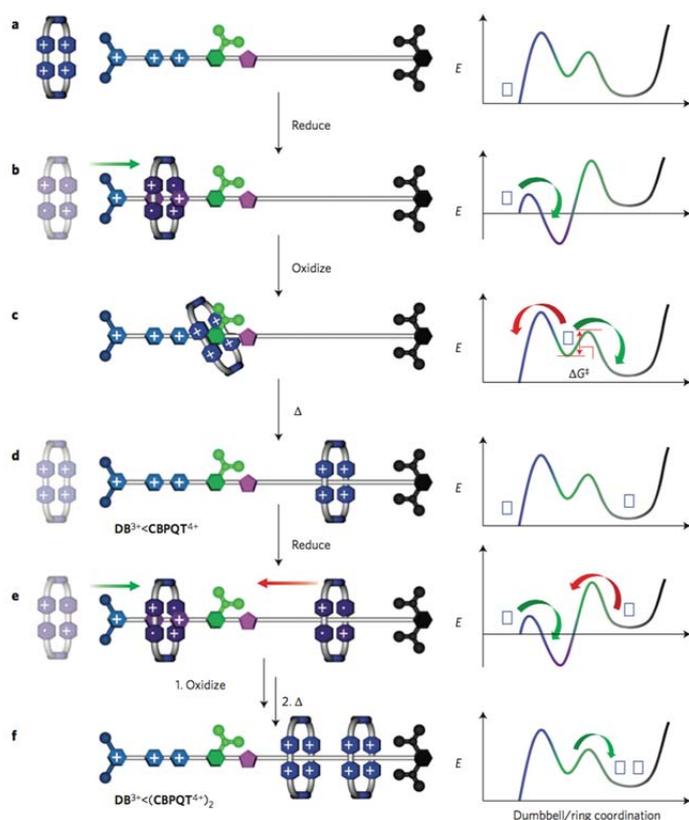
Scheme 5-1



生体分子マシンの存在は古くから知られているが、人工分子マシンの開発の歴史はまだ浅い。新海らが世界初の人工能動輸送系を1979年に報告した後、1999年にKellyらとFeringaらが人工一方向回転系を報告した。さらに、LeighらとStoddartらを筆頭に多くの人工一方向移動系の開発が行われてきた。しかし、人工一方向移動系においては、生体の分子モーターに匹敵する効率で動作する例はこれまでなかった。

極く最近、Stoddartらは分子ポンプ ( $\text{DB}^{3+}$ ) を開発した<sup>1)</sup>。 $\text{DB}^{3+}$ はピリジニウム塩 ( $\text{Py}^+$ ) を末端置換基に持つtrack上で、ビオロゲン ( $\text{V}^{2+}$ ) の還元-酸化反応によりポテンシャルを制御し、 $\text{V}^{2+}$ を持つ環状mover ( $\text{CBPQ}^{4+}$ )をポンピングする分子マシンである (Figure 5-1)。 $\text{CBPQ}^{4+}$ は静電反発によってそのままでは $\text{V}^{2+}$ を持つtrackと相互作用しない (Figure 5-1a) が、亜鉛で $\text{V}^{2+}$ を還元すると、ビオロゲンのラジカルカチオン ( $\text{V}^{\bullet+}$ ) の間に働く電荷移動相互作用によってロタキサン化する (Figure 5-1b)。これを酸化すると、 $\text{V}^{2+}$ 間の静電反発により $\text{CBPQ}^{4+}$ はtrack上の $\text{V}^{2+}$ から離れようとするが、track末端の $\text{Py}^+$ との静電反発により「左」側の活性化エネルギーが高くなり (Figure 5-1c)  $\text{CBPQ}^{4+}$ は「右」側に動く (Figure 5-1d)。 $\text{CBPQ}^{4+}$ 存在下でこれをもう一度還元すると、区切りとなっているイソプロピルフェニル基が立体障害として働き、ロタキサンtrack上にある $\text{CBPQ}^{2+}$ よりも、外側にいる $\text{CBPQ}^{2+}$ の方が速やかにtrack上の $\text{V}^{\bullet+}$ と錯形成し

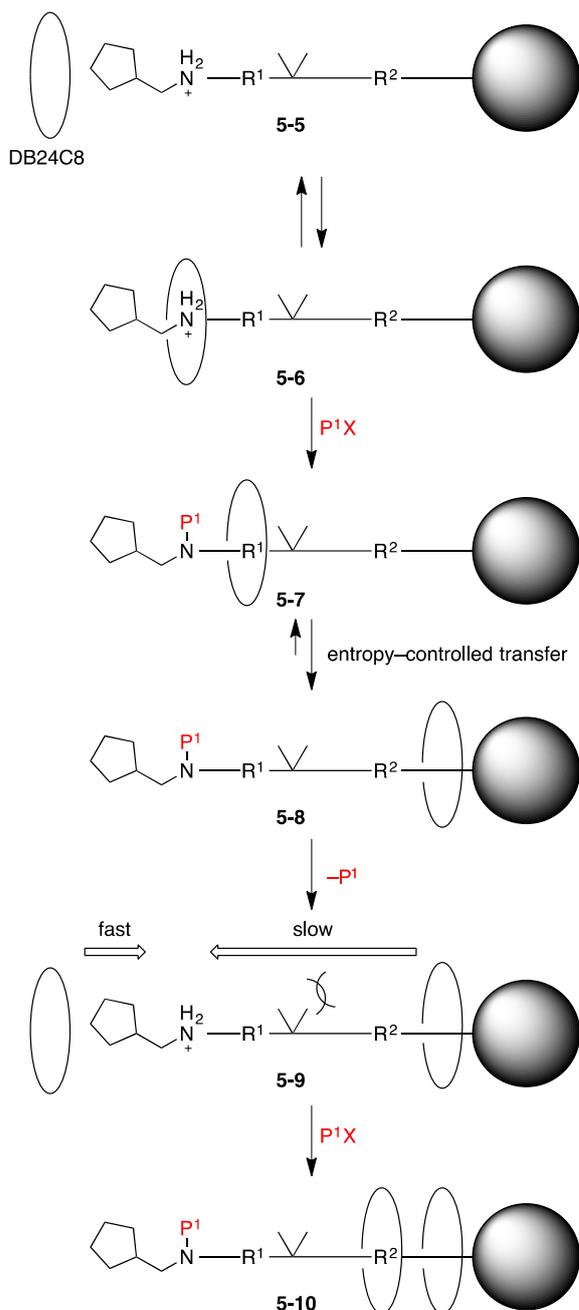
て [3] ロタキサンを形成する (Figure 5-1e)。これ酸化すると、c→dの過程と同様に CBPQ<sup>4+</sup>がtrack上を「右」側に押し込まれる (Figure 5-1f)。



**Figure 5-1.** An artificial molecular pump.

同様の分子ポンプは本論文で述べた能動輸送系を用いても実現できると考えられる。**5-5**は両末端にシクロペンチル基と嵩高い置換基を持ち、中央がイソプロピリデン基で区切られているアンモニウム塩である。これにDB24C8 moverを錯形成させ、高速にアシル化すると、DB24C8 moverが「右」側へ能動輸送した**5-7**が得られる。スペーサーR<sup>1</sup>よりもスペーサーR<sup>2</sup>の方が長ければ、**5-7**を加熱すると、DB24C8 moverはエントロピー駆動によりR<sup>2</sup>上へ輸送され**5-8**となる。**5-8**のP<sup>1</sup>を脱保護し、アンモニウム塩とした**5-9**にDB24C8 moverを作用させると、イソプロピリデン基の嵩高さのため、既にtrack上にあるDB24C8 moverがイソプロピリデン基を乗り越えてアンモニウム塩上に移動するよりも、新しいDB24C8 moverがシクロペンチル基を乗り越えてtrack上にセットされる方が速いと考えられる。したがって、**5-9**をDB24C8 mover存在下、高速にアシル化することで、DB24C8 moverがポンピングされた**5-10**が得られると期待できる。

Scheme 5-2



以上のように、本論文で述べた一方向移動系は、様々なタイプの人工分子モーターを開発するための基盤となりうると考えられる。この時、アンモニウム塩の高速アシル化による能動輸送系の末端置換基としてシクロペンチル基を用いることで、高速かつ高効率に能動輸送できるようになったということは、人工分子モーターを現実的な時間スケールで扱えるようになったことを意味しており、今後の分子マシンの開発に大きく貢献するものと期待される。

有機化学は大きく進歩したがいまだに、生体から学ぶべきことは多い。生体が発現しているからには、それは人工的にも実現可能であると考えられる。したがって、生体系にならうことで、人工輸送系に限らず、様々な分子システムが発展するものと期

待できる。生体内の分子輸送系ではATPによる化学エネルギーの供給だけでなく、廃棄物となるADPをATPに再変換することで連続的に駆動されている。同様な連続的なエネルギーの供給系を人工一方向移動系に組み込むことができれば、さらに効率的で連続運転も可能な一方向移動も可能になると考えられる。また、このような人工分子モーターで分子ギアや分子ベアリングを駆動することができれば、分子機械や分子装置も可能になるであろう。本論文を基盤として生体系に匹敵するシステムが構築されることを期待して今後の展望とする。

- 1) C. Cheng, P. R. McGonigal, S. T. Schneebeli, H. Li, N. A. Vermeulen, C. Ke, J. F. Stoddart, *Nature Nanotech.* **2015**, *10*, 547-553.

## 測定機器および溶媒・試薬

本論文で使用した溶媒・試薬・測定機器を以下に示す。

溶媒

アセトニトリル、DMF、トルエンは水素化カルシウムから蒸留して用いた。THF は水素化アルミニウムリチウムから蒸留して用いた。

試薬

ベンゾイルクロリド、イソ酪酸クロリド、アセチルクロリド、*N*-エチルジイソプロピルアミンは水素化カルシウムから蒸留して用いた。無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物は蒸留して用いた。安息香酸無水物はペンタン-ベンゼンから再結晶して用いた。

その他の溶媒・試薬は市販の一級以上のものをとくに精製せずに用いた

測定機器

NMR spectrometer: JOEL JNM-ECP300, JOEL JNM-ECS400, JEOL JNMECA-400, JOEL JNM-ECP500, and JOEL JNM-ECZ600

IR spectrometer: JASCO FT/IR 4100.

MS spectrometer: JEOL JMS-AX-505H mass spectrometer.

Preparative GPC: JAI LC-908 equipped with two Megapack GEL 201F columns.

## X線結晶構造解析

測定: Rigaku Saturn724 diffractometer with Mo K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )

解析: Canbrige Crystallic Data Centre (CCDC)

Mercury ver. 3.3

直接法: SIR92

SHELXL97

発表論文

発表論文

- 1 Junya. Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: The Cyclopentyl Group, As a Small but Bulky Terminal Group, Allows Rapid and Efficient Active Transport; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 138-141
- 2 Junya. Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: Rapid and Efficient Acylative Active Transport on Rotaxane; *Asian J. Org. Chem.*, in press.
- 3 Junya. Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara, Toshikazu Takata: Acylative Uni-directional Transport on Level Periodic Potential Surface using Rotaxane Platform; *Chem. Lett.*, accepted.
- 4 Junya. Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: Development of Multi Step Molecular Motor Using Rapid and Efficient Active Transport on Rotaxane; *in preparation*.
- 5 ロタキサンを用いた一方向移動分子モーターの開発; 木原伸浩, 西山淳也, 牧田佳真, *Science Journal of Kanagawa University* **2014**, *25*, 63-67.

## 口頭発表

- 1 Junya Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: 小さくても嵩高いシクロペンチル基は高速能動輸送を可能にする; 第 25 回基礎有機化学討論会、仙台、2014.
- 2 Junya Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: アミンとクラウンエーテルからなる擬ロタキサンのアシル化によるロタキサンの合成; 第 94 春季年会、名古屋、2014.
- 3 Junya Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: 輪の一方向移動が可能なロタキサンの合成と性質; 第 93 春季年会、滋賀、2013.
- 4 Junya Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: 輪の一方向移動が可能なロタキサンの合成と性質; 第 92 春季年会、神奈川、2012.
- 5 Junya Nishiyama, Yoshimasa Makita, Nobuhiro Kihara: 輪が一方向に移動するロタキサンの合成と性質; 第 5 回関東支部大会、東京、2011.
- 6 Junya Nishiyama: Preparation of Rotaxane by the Acylation of Transient Pseudorotaxane Consisting of Crown Ether and Amine; 2012 Exchange Symposium on the Kanagawa University – National Taiwan University Exchange Program, Kanagawa, 2012.

## 謝辞

本研究のみならず公私にわたり、終始懇切丁寧な御指導、御鞭撻を賜りました、神奈川大学理学部教授、木原伸浩先生に厚く感謝致します。

本論文の審査をしていただき、有益な御助言、御指導並びに御鞭撻を賜りました、神奈川大学理学部教授、菅原正先生、平田善則先生、堀久男先生に深く感謝致します。

本研究を進めるにあたり、便宜を図っていただくと共に御指導並びに御鞭撻を賜りました、神奈川大学理学部教授、山口和夫先生に深く感謝致します。

本研究を進めるにあたり、御指導並びに御鞭撻を賜りました、神奈川大学理学部名誉教授、松本正勝先生、神奈川大学理学部教授、上村大輔先生、加部義夫先生に深く感謝致します。

本研究を進めるにあたり、便宜を図っていただき、御鞭撻を賜りました神奈川大学工学部教授、高度に秩序化された無機ナノ構造体と精密構造有機高分子との融合による高機能性材料の創製グループプロジェクトリーダー、横澤勉先生に心から深く感謝致します。

本研究を進めるにあたり、機器分析の指導をしていただき、また御指導をいただきました、神奈川大学理学部助教、力石紀子先生、神奈川大学総合理学研究所、伊集院久子女史、横山宙氏深く感謝致します。

本研究を進めるにあたり、便宜を図っていただくと共に、有益な御助言を賜りました、大阪歯科大学化学教室助教、牧田佳真先生に深く感謝致します。

本研究のみならず、公私にわたって温かく数多くの御指導、ご協力を頂いた神奈川大学木原研究室卒業生および在校生の皆様に心から深く感謝致します。

最後に、困難な状況において常に心の支えとなってくれた最愛の友人、高橋洋光氏、並び両親に心より深く感謝致します。