

キャビタン드가駆動する選択的な金属触媒反応

岩澤 哲郎*

Cavitand-driven Metal-catalyst Systems for Selective Transformation

Tetsuo Iwasawa*

A preparative synthesis of new supramolecular phosphorus ligands that are based on a resorcin [4]arene and flanked by two quinoxaline walls was described, including a description of complexation with Au metals that reside in the space. We explored a catalytic proclivity of the Au complexes, and found that they efficiently catalyze selective transformations that were previously unthinkable and not possible heretofore in bulk solution. In addition, we sought reasonable mechanism of the effect through a comparison with the corresponding model molecules that weakened and/or lacked the cavity compartments: comparative experiments revealed that the models exhibited much lower reactivities and selectivities. Consequently, the two quinoxaline-moieties proved to be quintessential for the catalysis and the selective production of molecules. Clearly, our progress reported herein will constitute an illustration of high potential of cavitand-driven metal catalysts because of the pivotal evidence showing the catalytic utility of quinoxaline-spanned resorcin[4]arene which is a monumental platform in supramolecular chemistry. These results serve as intellectual basis for future catalytic cavitand chemistry.

Key words: catalytic cavitands, introvertedly functionalized cavitands, introverted phosphorus ligands, quinoxaline-spanned resorcin[4]arene, cavitand-recessed type metal catalysts, bi-functional cavitand

はじめに

1982年, D. J. Cramらは「キャビタン」 という化合物について次のように説明した¹⁾。

“We propose the class name *cavitand* for synthetic organic compounds that contain *enforced cavities* large enough to accommodate simple molecules or ions.”

それ以来キャビタンに関する研究が超分子化学の切り口から継続的に行われ, その結果, キャビタンは主に5つの母骨格構造に分類されるようになった。すなわち, cyclodextrins, cyclotrimeratrylenes, cucurbiturils, calixarenes, resorcinareneの5つである²⁾。合成化学者はこれら母骨格の化学修飾をとおして分子多様性を確保し, 超分子相互作用を礎としたホストゲスト化学を追究してきた³⁾。今日もなお, 様々な化学分野において, キャビタンの可能性を探る研究が行われている⁴⁾。

その分野の1つに均一系金属触媒がある。キャビタン

の分子触媒としての可能性を追究し, 力量ある有機合成の達成につなげたいという狙いをもつ^{5,6)}。このことは, キャビタンが酵素の特徴2点を彷彿とさせることに由来する。1つは分子空隙に反応中心をもたせることが可能な点, もう1つは空隙の密閉性が低いため基質や生成物が入りやすい点である⁷⁾。前者の特徴はキャビタンの空隙に触媒中心を導入できれば表現でき, 後者の特徴はキャビタンが元来半開き状であるので形にしやすい。したがって, これら2点を合成的に形象化できれば, 酵素がもつ長所を多少なりとも取り入れた人工触媒の創出が期待できる⁸⁾。天然の分子触媒である酵素は, 例えば金属酵素であるニトロゲナーゼに見られるように, 我々の想像をはるかに超えて精緻で美しく機能的である⁹⁾。

しかし, キャビタンの空隙に金属や有機基などの触媒中心を配置することは難しい¹⁰⁾。官能基や配位性原子団を導入する際, 空孔に対して外向きまたは内向きに結合した分子の異性体混合物が生じやすいからである¹¹⁾。また, キャビタンは一般に有機溶媒に対する溶解度が低く, 精製操作等が簡便でないことが多い。そのため, 系統的な分子多様性を確保することも, 空隙そのものの効果を明快に評価することも容易ではない。このような

* 龍谷大学理工学部物質化学科(520-2194 大津市瀬田大江町横谷1-5)

* Department of Materials Chemistry, Faculty of Science & Technology, Ryukoku University(1-5 Seta, Otsu 520-2194, Japan)

観点から、キャピタンド駆動型金属触媒の基礎化学を知り、その価値を拡張するには次の2点が鍵と考えた¹²⁾。

- ①柔軟性のある合成法を許容するキャピタンドプラットフォームを使うこと
- ②キャピタンドの性能を評価および発揮できるシンプルで適切な触媒反応系を見出すこと

これに対し我々は、図1に示す足場分子の空隙に触媒中心を配置しようと考えた。この2つの化合物はレゾルシン[4]アレンを底部にもち、キノキサリンを壁部に3つまたは2つもつものである¹³⁾。側鎖に炭素数11の直鎖アルキル基を4つもつので有機溶媒に溶けやすく、10 g以上のスケールで簡単に調製できる。我々はこの二種の足場分子をヘキサメチルホスファントリアミン[P[N(CH₃)₂]₃]と反応させると、1および2が単一異性体として得られることを見出した(スキーム1)。また、1と2はそれぞれ一塩化金と反応して定量的に金錯体1·AuClと2·2AuClを与え、X線結晶構造解析の結果から空隙に対して1分子の塩化メチレンを包接しつつ金原子を内に向けることが明らかとなった(図2, 3)¹⁴⁾。

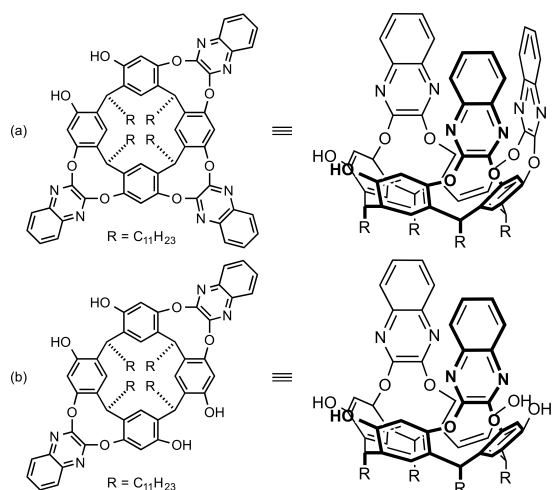
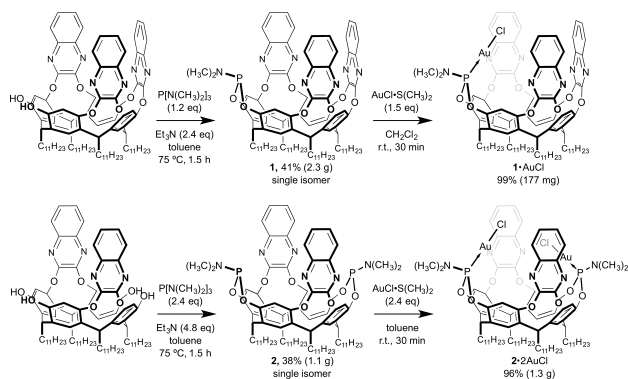


Fig. 1 (a) Triquinoxaline-spanned resorcin[4]arene; (b) diquinoxaline-spanned resorcin[4]arene.



Scheme 1 Preparative syntheses of introverted phosphoramidite 1 and 2, and subsequent complexations with AuCl·S(CH₃)₂.

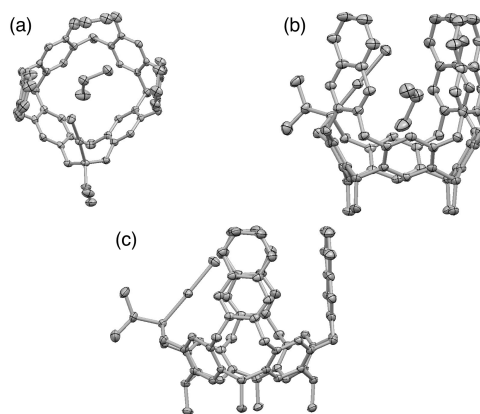


Fig. 2 ORTEP drawing of 1·AuCl with thermal ellipsoids at the 50% probability level; (a) top view; (b) side view; (c) side view of 1·AuCl where interior CH₂Cl₂ is deleted for ease of viewing. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

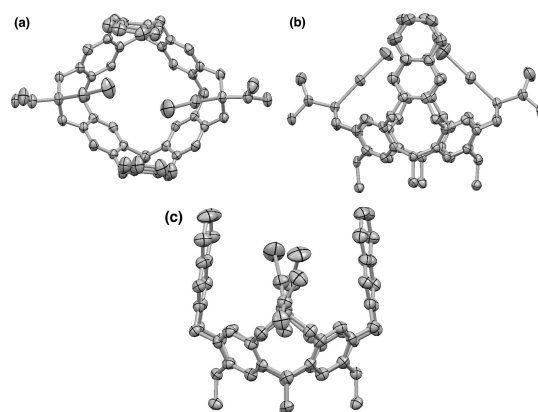


Fig. 3 ORTEP drawing of 2·2AuCl with thermal ellipsoids at the 50% probability level; (a) top view; (b) side view from a quinoxaline wall; (c) side view from a phosphoramidite moiety. The interior CH₂Cl₂ is deleted for ease of viewing, and hydrogen atoms are omitted for clarity.

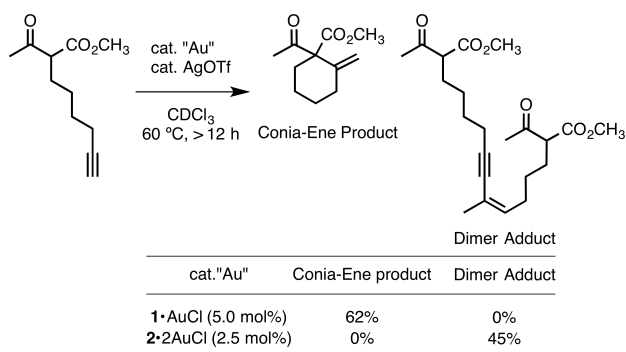
このように、1と2が単一異性体として簡単に調製でき、なおかつ構造も決定できたことから、上述の2点①と②にアプローチできると期待した。以下では、我々の最近の成果に焦点を絞って概説する。

1. 分子空隙の増大に伴って発現する触媒作用

1·AuClはConia-Ene反応において想定どおり環化体を与えたが、2·2AuClは想定外の二量化体を与えた(スキーム2)。我々はこの二量化反応を題材として、2·2AuClの分子触媒としての特徴を追究した。

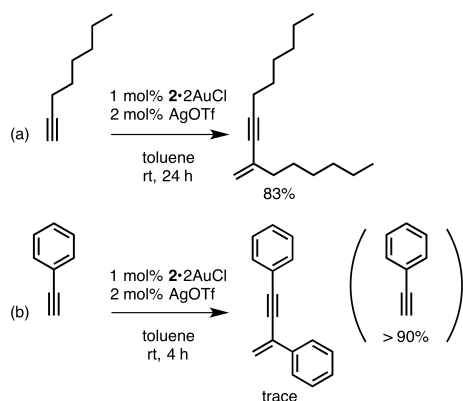
1.1 二核金触媒が示す末端アルキンの選択的交差二量化¹⁴⁾

脂肪族および芳香族末端アルキン(1-オクテン、エチニルベンゼン)を用いて、2·2AuClがどのくらいの効率でこれらを二量化するかについて調べた(スキーム3)。



Scheme 2 Difference in catalysis between 1·AuCl and 2·AuCl.

1-オクテンは83%収率で共役エニン体を与えたが、エチニルベンゼンはほとんど二量化せずに原料が90%以上も残る結果となった。エチニルベンゼンは、種々反応条件を変更してもほとんど反応しない結果に終わった。ところが、驚いたことに、エチニルベンゼンと1-オクテンとを混ぜたところ、交差二量化した生成物3が主に得られた。副生成物は1-オクテンの二量化体4のみであった。この交差二量化反応の触媒条件を種々検討した結果を表1に示す。反応溶媒について4種類試したところ、トルエンが3の収率と生成物比3/4の両方において好成績を与えた(entries 1-4)。銀触媒についてAgOTfやAgBF₄およびAgNTf₂が高い収率を与えたが、生成物比3/4はAgOTfが最もよかった(entries 1, 5-8)。最終的に1-オクテンの当量と溶媒の量を調整して、4の収率を70%まで上げることができた(entry 10, 生成物比3/4は4.1/1)。興味深いのは、対称構造をもつ2·2AuClが非対称な分子認識を行う点である。溶媒や対アニオンにその反応性が左右されるのは、おそらく2の動的挙動、すなわちキノキサリン壁が空隙に対して外側に倒れて風状になったkite型と鉛直方向に立って花瓶状になったvase型との平衡が関与していると思われる。



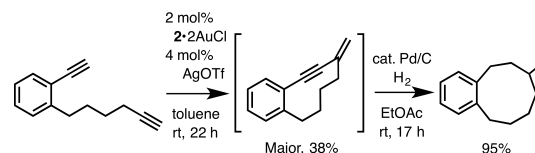
Scheme 3 Reactivities of (a) 1-octyne and (b) ethynylbenzene on the dimerization.

Table 1 2·2AuCl-catalyzed cross-dimerization between 1-octyne and ethynylbenzene.

Entry ^a	Solvent	Ag source	%Yield of 3 ^b	Ratio of 3/4 ^c
1	toluene	AgOTf	47	5.4/1
2	CH ₂ Cl ₂	AgOTf	36	3.6/1
3	mesitylene	AgOTf	32	4.3/1
4	THF	AgOTf	0	-
5	toluene	AgBF ₄	49	3.3/1
6	toluene	AgSbF ₆	17	3.6/1
7	toluene	AgNO ₃	0	-
8 ^d	toluene	AgNTf ₂	51	3.1/1
9 ^d	toluene	AgOTf	62	3.4/1
10 ^{d,e}	toluene	AgOTf	70	4.1/1

^a Conditions: ethynylbenzene (1 mmol, 102 mg), 1-octyne (1.2 mmol, 132 mg), 2·2AuCl (0.01 mmol, 19.7 mg), Ag source (0.02 mmol), solvent (1 mL). ^b Isolated yields. ^c Molar ratios determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude products. ^d 1.5 mmol of 1-octyne. ^e 5 mL of toluene as a solvent.

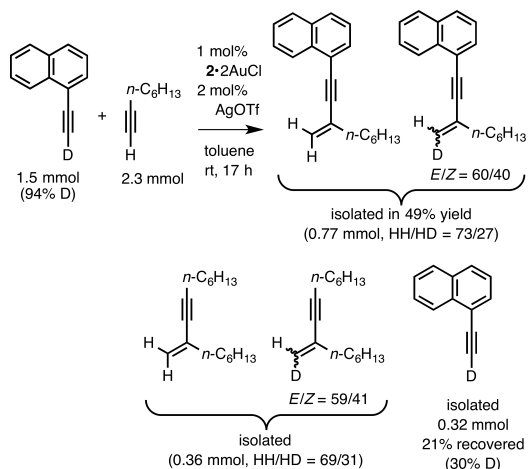
以上に示した分子間の二量化反応は、原料の一部に内部アルキンを用いると、全く進行しなかった。一方、分子内反応には適用できる(スキーム4)。芳香族および脂肪族アルキンを併せ持つ基質に2 mol%の2·2AuClを作用させたところ、想定する共役体を主生成物として確認した。この化合物を速やかに還元反応に供したところ、9員環体が得られた。本触媒の空隙は、歪んだ環構造を許容できることを示している。



Scheme 4 Intramolecular cyclization of a diyne.

反応機構に関する考察を深めるために、末端アルキンの水素原子を重水素に置き換えた基質を用いて交差二量化反応を実施したところ、生成物はひどい混合物となった(スキーム5)。目的物である交差二量化体は49%収率で得られたが、そのうち軽水素化体と重水素化体のモル比は73:27であった。原料基質であるナフチルアルキンは21%回収され、そのうち重水素化されているものはわずか30%であった。また、重水素原子に関する全体の収支が合わない結果に終わり、およそ70%の重水素が未回収であった。おそらく、1-オクテンの末端水素が重水素化された化合物が、除媒の際に揮発したものと考えられる。これら結果から、2·2AuCl由来の活性な金錯体が原料アルキンの水素原子や重水素原子を引き抜いては付け替えるという平衡に入り、その過程で生じ

るエチルナフタレンと重水素化された1-オクテン等が二量化し、複雑な混合物を与えたと考えられる。



Scheme 5 Cross-dimerization utilizing 1-(D-ethynyl)-naphthalene.

こうした結果をもとにして考えられる大まかな触媒サイクルを図4に示す。第一に2·2AuClがAgOTfと反応して二核金カチオン種に変化し、そのLewis酸としての働きによって2分子のアルキンが2つの金カチオンに配位する。おそらくこの配位の際に分子認識が起こり、2分子の1-オクテンが配位するよりもエチルベンゼンと1-オクテンそれぞれが配位する組み合わせが優先して起こると思われる。次に、TfO⁻の働きによって脱プロトン化が起こり、金アセチリドが生じる。このステップは、スキーム5の重水素化実験の結果から、可逆的であると推測される。最終的に、金アセチリドと配位アルキンとが反応して新しい炭素-炭素結合を形成し、共役エニン体の生成と二核金カチオン種の再生が起こる。

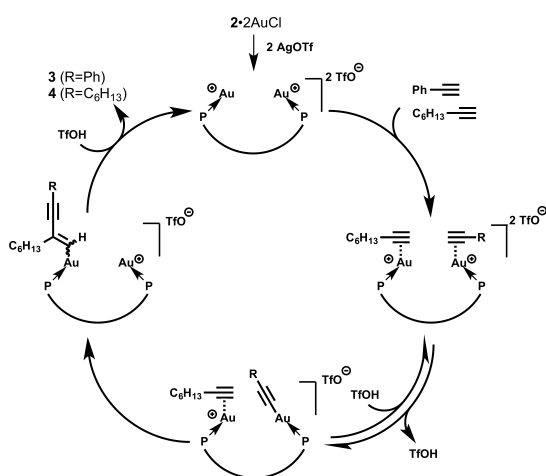


Fig. 4 Plausible catalytic cycle for the 2·2AuCl-promoted dimerization reaction.

1.2 分子空隙を減じたモデル化合物との性能比較¹⁵⁾

続いて我々は、2·2AuClが示す触媒作用について、

対照実験をとおして理解を深める研究を進めた。表1のentry 10にある条件のもと、エチルベンゼンと1-オクテンとの交差二量化を1·AuClや市販のAuCl·PPh₃やAuCl·S(CH₃)₂を用いて行ったが反応は何も起こらず、交差二量化体は全く生成しなかった。また、金錯体を加えずに銀錯体だけを用いても、反応は何も起きなかった。このことから2·2AuClの二核構造が交差二量化のためには必須であると推測される。

続いて、壁部の構造と触媒活性の相関を調べるため、2·2AuClのキノキサリン壁をピラジン壁に変えた錯体とメチレン架橋に変えた錯体を作る実験に移った。しかし、うまく合成することができなかったため、リン原子上の置換基をN(CH₃)₂からOCH₃に変更した錯体5·2AuCl, 6·2AuCl, 7·2AuClの調製に着手した(図5)。それらの合成実験の結果をスキーム6に示す。

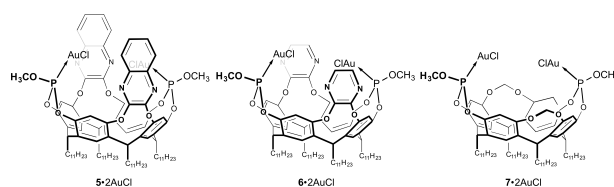
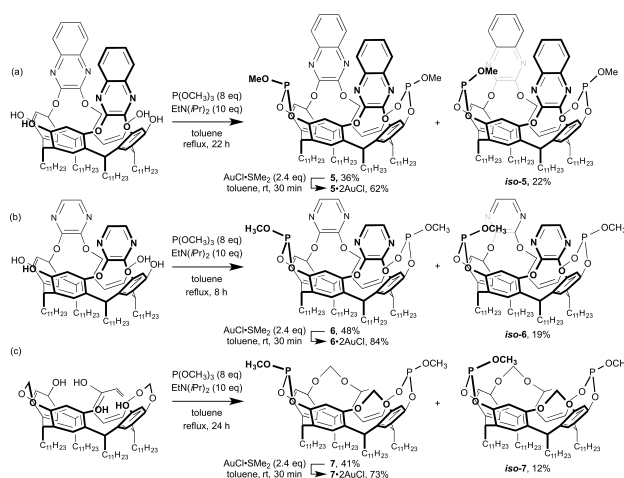


Fig. 5 Introverted bis-Au phosphite 5·2AuCl and corresponding models 6·2AuCl and 7·2AuCl.

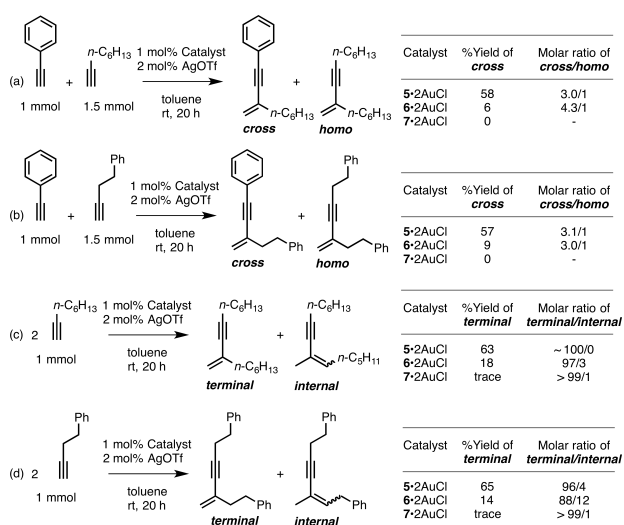


Scheme 6 Synthesis of (a) quinoxaline-walled 5·2AuCl, and corresponding models (b) 6·2AuCl and (c) 7·2AuCl.

各ビスホスファイトは、対応するテトラオール型のキャビタンド骨格に垂リン酸トリメチルを加えて合成した。いずれにおいても2つのOCH₃基が両方も外側を向いた化合物(5-7)と、片方が外側に向きもう片方が内側に向いた化合物(iso-5-7)が生じた。5-7はいずれも一塩化金と首尾よく反応し、望みの二核金錯体(5·2AuCl, 6·2AuCl, 7·2AuCl)を与えた。

これら3つの金属錯体の触媒能を先の二量化反応において比較した。その結果をスキーム7にまとめ、(a)と

(b)では交差二量化, (c)と(d)では同種二量化の成績を記した。(a)と(b)における交差体(*cross*)の単離収率は, キノキサリン型 5 の場合に 58% 程度であるのに対し, ピラジン型 6 の場合はわずか 6–9% 程度にとどまり, メチレン架橋型 7 の場合は 0% に終わった。*cross* 体と *homo* 体の生成比率に大きな違いは見られなかった。(c)と(d)における *homo* 体の収率は, 5·2AuCl の場合に 63% 程度であるのに対し, 6·2AuCl の場合は 14–18% 程度にとどまり, 7·2AuCl の場合は痕跡程度に終わった。生成物の比率に特段の違いは認められなかった。以上の結果から, キノキサリン壁の存在が触媒活性の発現に決定的な役割を果たしていることがわかる。



Scheme 7 Cross-dimerization in the presence of catalysts 5·2AuCl, 6·2AuCl, and 7·2AuCl.

この触媒活性の違いを空隙の広がり観点から理解するために, スキーム 6 で合成した 6 つのキャビタンド (5, *iso*-5, 6, *iso*-6, 7, *iso*-7) の ¹H NMR スペクトルを比較した。注目したのはリン原子上のメトキシ基 POCH₃ のプロトンが現れる領域である (図 6)。(b) *iso*-5, (d) *iso*-6, (f) *iso*-7 のスペクトルにおいて, 内に向いた POCH₃ の化学シフト値 (●) は外に向いた POCH₃ の化学シフト値 (▼) よりも高磁場側に位置している。その差 Δδ はキノキサリン壁をもつ *iso*-5 が最も大きい値 0.88 を示し, 次にピラジン壁をもつ *iso*-6 が 0.68 を示し, 壁のない *iso*-7 は最も小さい値 0.36 となった。この数値変化は, 内に向いた POCH₃ の受ける芳香族 π 電子雲の異方性効果が *iso*-5 → *iso*-6 → *iso*-7 の順に低減していることを意味しており, キノキサリン→ピラジン→メチレン架橋の順に π 空間の広がり縮小していることと符合する。この相関を 5·2AuCl → 6·2AuCl → 7·2AuCl の順に二量化反応が鈍った点から捉えると, 本反応はキノキサリン壁のベンゼン環部が挟み込む位置で起こること

が示唆される。つまり, 5 の芳香族 π 軌道の広がり新結合形成に伴う移動電子のたどる経路に重なり, 化学反応の遷移過程全般を安定化していると解釈できる^{16–18}。これに対し, 6 や 7 の作る空隙はバルク空間にさらされてしまい, 反応遷移過程を安定化する要素がないために低い収率に終わったと推測される。一方, 5–7 において高い選択性が現れたのは, 遷移状態の立体配座を限定するに足るコンパクトで狭い空隙性をいずれももち合わせていたからであると考えられる^{19–21}。

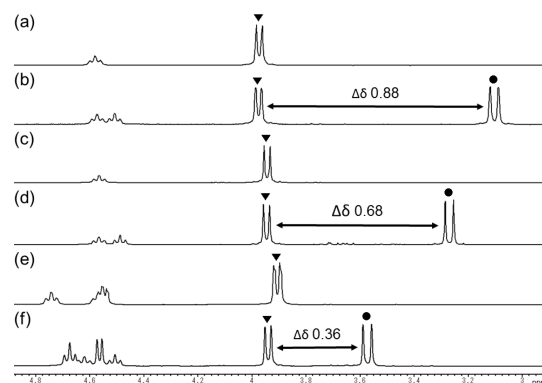
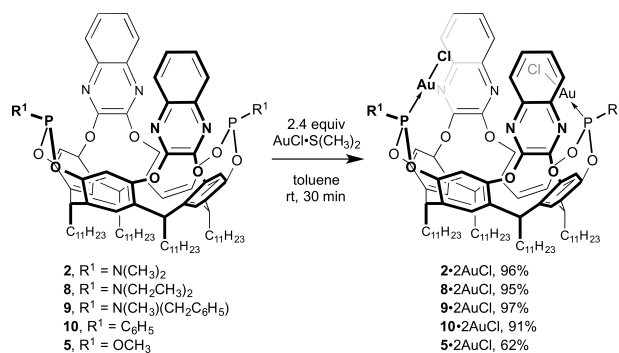


Fig. 6 Portions of the ¹H NMR spectra of (a) 5, (b) *iso*-5, (c) 6, (d) *iso*-6, (e) 7, (f) *iso*-7 (400 MHz, CDCl₃). The peaks labelled with circle and triangle correspond to inward- and outward-oriented POCH₃ groups, respectively.

1.3 リン原子上の置換基効果²²⁾

続いてリン原子上の置換基を N(CH₂CH₃)₂ 基や N(CH₃)(CH₂Ph) 基, Ph 基に変えたキャビタンドを新たに作り, 交差二量化におけるこれら置換基の影響を調べた。新たに調製した二核金錯体は, 8·2AuCl, 9·2AuCl, 10·2AuCl の 3 つである (スキーム 8)。

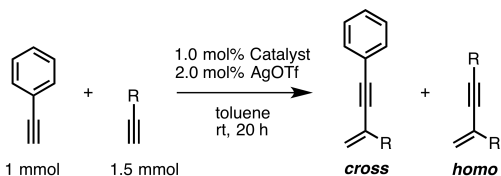


Scheme 8 Complexation of AuCl·S(CH₃)₂ with phosphorus cavitands 2, 5, 8–10.

これら 5 種類 (2, 5, 8–10) の触媒能を比較し, その結果を表 2 にまとめた。2, 8, 9 の比較で立体的な影響を調べ (entries 1–3, 6–8), 2, 5, 10 の比較で電子的な影響を調べた (entries 1, 4, 5, 6, 9, 10)。その結果, 収率に大きな変化は認められなかったが, 生成物の比率につい

て、9は2と8に比べて悪い結果となった(entries 1-3, 6-8)。

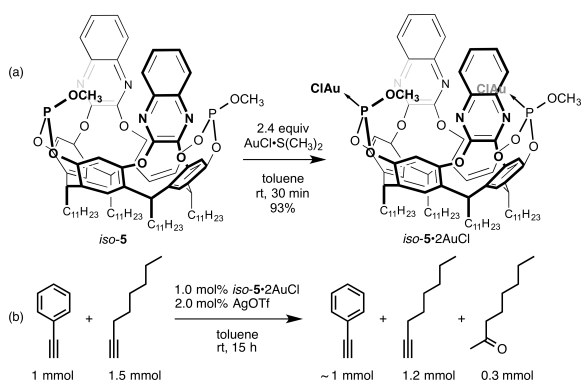
Table 2 Evaluation of catalytic performance of 2, 5, 8-10 on the cross-dimerization.



entry	R	Catalyst	Isolated %Yield of <i>cross</i>	Ratio of <i>cross</i> / <i>homo</i> ^a
1	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	2·2AuCl	70	4.1/1
2		8·2AuCl	73	4.3/1
3		9·2AuCl	56	3.0/1
4		10·2AuCl	53	3.7/1
5		5·2AuCl	58	3.0/1
6	CH ₂ CH ₂ Ph	2·2AuCl	53	2.9/1
7		8·2AuCl	64	2.2/1
8		9·2AuCl	53	1.5/1
9		10·2AuCl	57	3.0/1
10		5·2AuCl	57	3.1/1

^a Molar ratios determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude products.

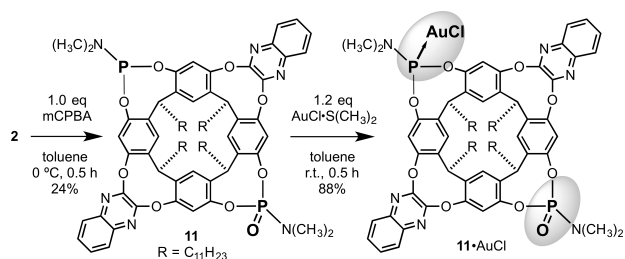
リン原子上の置換基の「向き」の影響について、5·2AuClと*iso*-5·2AuClの成績を比較して調べた(スキーム9)。*iso*-5·2AuClは*iso*-5から93%収率で調製することができ、これを用いて交差二量化反応を行ったところ、原料アルキンがほとんどすべて残り、1-オクタンの水和体である2-オクタノンが少量生成しただけに終わった。二量化体の生成は全く認められなかった。触媒活性の発現には二核金中心が空隙の内に向くことが必須で、有効な反応場は空隙内部に所在している。



Scheme 9 (a) Complexation between *iso*-5 and AuCl·S(CH₃)₂; (b) evaluation of *iso*-5·2AuCl on the dimerization.

2. Au⁺とO=Pが内向した空隙が示す選択的反応性

ビスホスフィン2の2つあるリン原子のうち片側を酸化してオキシドO=Pとし、複官能基化による新たな付加価値の創出を目指した(スキーム10)²³。mCPBAを用いて11を24%収率で調製し、これに一塩化金を作用させて11·AuClを得た。



Scheme 10 Synthesis of 11·AuCl derived from cavitaand 11 prepared by mCPBA oxidation.

2.1 非対称内部アルキンの位置選択的な水和反応

11·AuClに銀試薬を作用させて11·Au⁺を発生させれば、次に示す3点の狙いにそって選択的に非対称内部アルキンの水和反応が進行すると考えた(図7)。

- ①Au⁺が炭素-炭素三重結合に配位
- ②アルキン側鎖のどちらかが選択的に被包接
- ③O=Pが水と水素結合

この3点に加え、空隙内のπ軌道が遷移過程を安定化して反応を促進すると目論んだ。

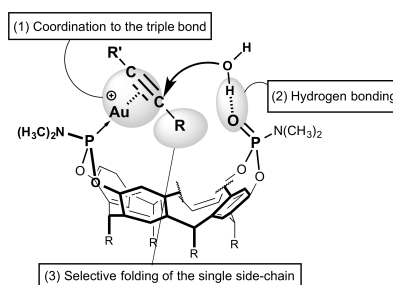
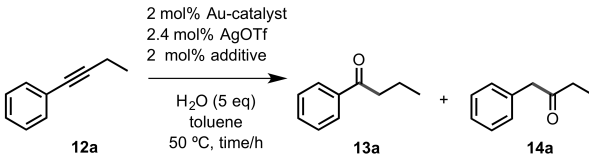


Fig. 7 11·Au⁺ was designed with three features in mind; (1) coordination to the triple bond; (2) hydrogen bonding; (3) selective folding of the single side-chains.

第一に、フェニルエチルアルキン12aを用いて11·AuClの性能を他の金錯体と比較した(表3)。11·AuClは反応を1時間以内に完結させ、ケトン14aを13aよりも圧倒的に多く与えた(entry 1)。これに対し、O=Pを欠き密閉性の増した1·AuClを用いると反応はほとんど進行しなかった(entries 2, 3)。また、本反応に対する活性の高さで知られる(IPr)AuClは、本条件下、反応開始4時間後においても原料を残し、生成物の比も11·AuClのそれよりひどく低下した(entries 4, 5)²⁴。市販の金錯体は触媒活性を示さなかった(entries 6-9)。

次に、側鎖を順に長くした場合の影響を調べるため、アルキン6種12a-fに対する11·AuClと(IPr)AuClの反応性を比較した(表4)。11·AuClはメチル側鎖体とエチル側鎖体を選択的に水和したが、プロピル基・ブチル基と長くなるにつれて触媒活性を落とし(entries 2-5)、ヘプチル側鎖体に対しては全く触媒能を示さなかった(entry 6)。これに対し(IPr)AuClは、いずれの基質も多少水和を触媒する程度に終わった(entries 8-12)。

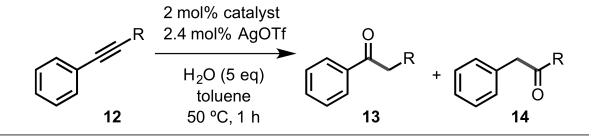
Table 3 Evaluation of reactivity of 11·AuCl in selective hydration of 1-phenyl-1-butyne **12a** as compared to several Au catalysts.^a



entry	Au cat.	additive	time/h	%Yield ^b		
				12a ^c	13a	14a
1	11·AuCl	-	1	0	<2	98
2	1·AuCl	-	1	82	3	1
3	1·AuCl	O=PPh ₃	1	78	3	1
4	(IPr)AuCl	-	4	9	18	56
5	(IPr)AuCl	O=PPh ₃	4	7	16	68
6	AuCl·PPh ₃	-	4	78	1	1
7	AuCl·PPh ₃	O=PPh ₃	4	94	<1	<1
8	AuCl·S(CH ₃) ₂	-	4	72	0	0
9	AuCl·S(CH ₃) ₂	O=PPh ₃	4	92	0	0

^a Conditions: **12a** (0.07 mL, 0.5 mmol), H₂O (0.05 mL, 2.5 mmol), 11·AuCl (18 mg, 0.01 mmol), additive (0.01 mmol), toluene (1 mL). ^b Determined by ¹H NMR analyses on the basis of samples that were purified by short-plugged silica-gel column chromatography (eluent: toluene only). ^c Unreacted **12a**.

Table 4 Influence of aliphatic substituents joined to 1-phenyl-1-ethynyl moiety on Au-catalyzed selective hydration.^a



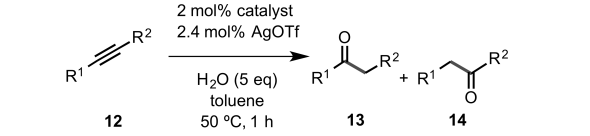
entry	cat.	R	alkyne	%Yield ^b		
				12 ^c	13	14
1		H	12b	100	0	0
2		CH ₃	12c	0	2	98
3	11·AuCl	C ₂ H ₅	12a	0	2	98
4		<i>n</i> -C ₃ H ₇	12d	51	16	33
5		<i>n</i> -C ₄ H ₉	12e	87	10	3
6		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	12f	100	0	0
7		H	12b	100	0	0
8	(IPr)AuCl	CH ₃	12c	98	2	2
9	and	C ₂ H ₅	12a	70	4	17
10	O=PPh ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	12d	88	5	7
11		<i>n</i> -C ₄ H ₉	12e	61	11	28
12		<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	12f	94	3	3

^a Conditions: **12** (0.5 mmol), H₂O (0.05 mL, 2.5 mmol), catalyst (0.01 mmol), toluene (1 mL). ^b Determined by ¹H NMR analyses on the basis of samples that were purified by short-plugged silica-gel column chromatography (eluent: toluene only). ^c Unreacted **12**.

さらに、オクチンの異性体 **12g-j** に対する 11·AuCl と (IPr)AuCl の反応性を比較した(表 5)。11·AuCl は 3-オクチン **12g** と 2-オクチン **12h** の水和反応を選択的に触媒したが、1-オクチン **12i** に対しては活性を示さなかった(entries 1-3)。これに対し (IPr)AuCl は、オクチン側鎖の種類によらず機能しなかった(entries 5-8)。

表 4 と表 5 の結果から、11·AuCl の空隙はメチル側鎖・エチル側鎖と比較的強い相互作用を示すことがうかがえる。分子認識の程度は、*n*-C₄H₉ と C₂H₅ とを見分けるくらいの能力である。このメチル基とエチル基に対する特異性について、2-ペンチン **12k**、4-メチル-2-ペ

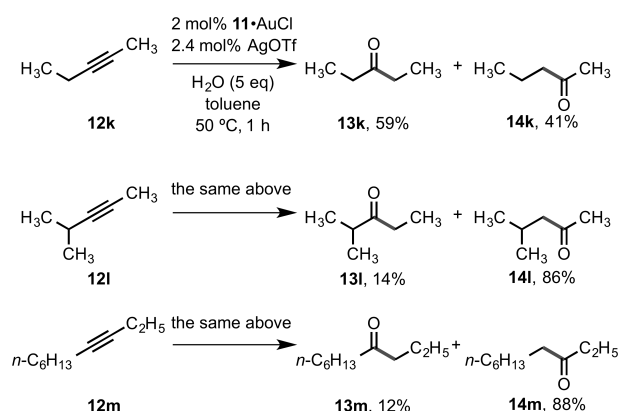
Table 5 Influence of isomeric octynes on catalytic hydrations with 11·AuCl and (IPr)AuCl.^a



entry	cat.	R ¹	R ²	octyne 12	%Yield ^b		
					12 ^c	13	14
1		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	12g	0	9	91
2	11·AuCl	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	12h	0	18	82
3		<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	12i	100	0	0
4		<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	12j	4	96	-
5		<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	12g	64	13	23
6	(IPr)AuCl	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₃	12h	40	21	39
7	and	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	12i	74	26	0
8	O=PPh ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	12j	25	75	-

^a Conditions: **12** (55 mg, 0.5 mmol), H₂O (0.05 mL, 2.5 mmol), catalyst (0.01 mmol), toluene (1 mL). ^b Determined by ¹H NMR analyses on the basis of samples that were purified by short-plugged silica-gel column chromatography (eluent: toluene only). ^c Unreacted **12**.

ンチン **12i**、3-デシン **12m** の水和反応を用いて検証した(スキーム 11)。**12k** の場合、**13k** が優位に生じたことから、メチル基よりもエチル基の方がやや包接されやすい。一方、**12k** を炭素 1 つ分だけ枝分かれに増炭させた **12l** を用いると、**14l** が 86% の収率で生じた。イソプロピル基はメチル基やエチル基に比べると、かなり包接されにくいことがわかる。**12m** の場合には想定どおり、ケトン **14m** が高収率で得られた。



Scheme 11 Catalytic capability of 11·AuCl on selective hydrations of 2-pentyne **12k**, and 4-methyl-2-pentyne **12l**, and 3-decyne **12m**.

2.2 モデル化合物を用いた構造活性相関の検討

11·AuCl の触媒性能に関する作業仮説(図 7)をさらに掘り下げるため、キャビタンド構造と触媒能の間にある相関を調べた²⁵⁾。第一にキノキサリン壁をもつ 15·AuCl [11 の PN(CH₃)₂ を POCH₃ に変更した化合物] を合成し(図 8)、そのモデル化合物として 15 の O=P をメチレン架橋に変更した 16·AuCl、キノキサリンに変更した 17·AuCl を新規に用意した(図 9)。これらキャビタンド触

媒を用いた水和反応をスキーム 12 に示す条件下で実施し、O=P 基の効果 (表 6) を調べた。

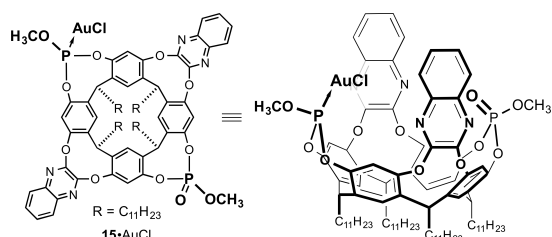


Fig. 8 Mono-Au cavitand 15·AuCl.

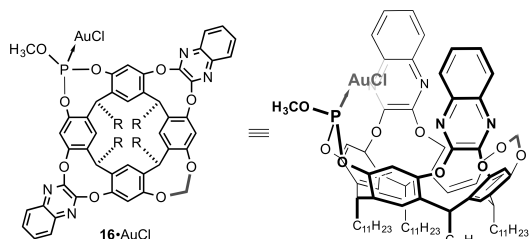
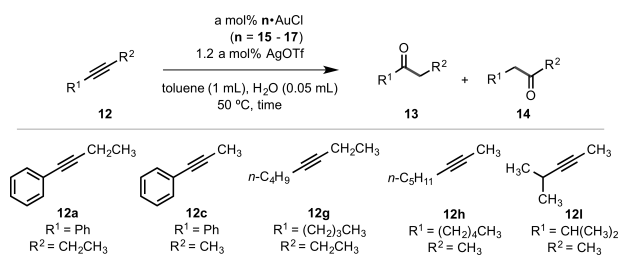


Fig. 9 The model compounds of 16·AuCl and 17·AuCl ($R = C_{11}H_{23}$) for verification of the working hypothesis.



Scheme 12 Comparative experiments between a parent 15 and models 16-17 on hydration reactions.

表 6 において、アルキン基質 12a (entries 1–7) と 12c (entries 8–10) と 12h (entries 14–16) に対しては 15 が 16 と 17 よりも圧倒的な触媒活性を示した。16 と 17 は反応時間を延ばせば反応を進行させることから、15 の P=O 基の効果は反応加速である (entries 5 and 7)。アルキン基質 12g (entries 11–13) と 12i (entries 17–19) に対しては 15 が 16 と 17 よりも圧倒的に高い生成物選択性を示した。15 の P=O 基が水の酸素原子の描く経路を一義に誘導している様子がうかがえる。

Table 6 Evaluation of reactivities 15, 16 and 17 conducted via Scheme 12.^a

entry	alkyne	mol% of n·AuCl	n	mol% of O=PPh ₃	t [h]	%Yield ^b		
						12 ^c	13	14
1	12a	0.5	15	-	1	0	2	88
2			16	-	1	100	0	0
3			16	0.5	1	71	<1	1
4			16	0.5	14	14	12	71
5			17	-	1	89	2	1
6			17	0.5	1	82	2	1
7			17	0.5	14	43	7	38
8	12c	0.5	15	-	1	0	1	99
9			16	0.5	1	>99	<1	0
10			17	0.5	1	99	<1	0
11	12g	2	15	-	1	0	9	91
12			16	0.5	1	36	33	31
13			17	0.5	1	3	47	50
14	12h	0.5	15	-	1	0	12	88
15			16	0.5	1	95	2	3
16			17	0.5	1	95	1	4
17	12i	2	15	-	1	0	17	83
18			16	0.5	1	30	21	49
19			17	0.5	1	10	27	63

^a Conditions: toluene (1 mL), H₂O (0.05 mL, 2.5 mmol), Au catalyst (0.01 mmol), alkyne and O=PPh₃ (appropriate amounts). ^b Determined by ¹H NMR analyses on the basis of samples that were purified by short-plugged silica-gel column chromatography. ^c Unreacted 12.

おわりに

今回紹介した触媒の特徴は、空隙の増大に付随する立体障害が目的反応の進行を阻害するのではなく、むしろ促進している、という表現に集約される。またその利点は、内向する 2 つの官能基が協働して選択的な結合形成を促すことである。この価値は、キャピタンドが酵素の特長である「活性化エネルギーの低減」を定性的に形象化していることに所在する。

謝辞 本稿で紹介させていただいた研究成果はすべて龍谷大学の筆者の研究室に所属した大学院生および学部生によって行われたものです。特に、寝食を忘れて取り組んでくれた大橋和弘学士、伊東浩平修士、井手将貴修士、金浦栄央修士、遠藤直輝修士、井上茉美学士ら 6 名諸氏のおかげです。彼らの献身的な努力に、謝意と敬意を表します。また、物性データ取得について御厚誼を賜りました大阪産業技術研究所森ノ宮センターの大野敏信博士、伊藤貴敏博士、岩井利之博士、渡瀬星児博士、森脇和之博士、水野卓巳博士、松元深博士、高尾優子博士に対しまして、ここに御礼申し上げます。本研究について懇篤な御議論と激励を頂戴しましたカリフォルニア州立大学ロングビーチ校 (CSULB) の Michael P. Schramm 教授、およびストラスブール大学の Dominique Matt 教授に拝謝致します。

(2018 年 8 月 1 日受理)

文 献

- 1) J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5826(1982)
- 2) P. D. Frischmann, M. J. MacLachlan, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 871(2013)
- 3) (a) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry: An Introduction*, Wiley, Chichester, UK, 2000; (b) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, Germany, 1995
- 4) P. Ballester, M. Fujita, J. Rebek, Jr., *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 392(2015), and references therein
- 5) R. Breslow, in *Artificial Enzymes*(Ed.: R. Breslow), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, pp 1-35
- 6) (a) R. Breslow, L. E. Overmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1075(1970); (b) S. Mosca, Y. Yu, J. V. Gavette, K.-D. Zhang, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 14582(2015)
- 7) From the viewpoint of supramolecular catalysis through encapsulation effects, the following papers are relevant reviews, see: (a) T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 247(2008); (b) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 3418(2009); (c) M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 114(2011); (d) T. R. Cook, V. Vajpayee, M. H. Lee, P. J. Stang, K. W. Chi, *Acc. Chem. Res.*, **46**, 2464(2013); (e) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1734(2014); (f) S. H. A. M. Leenders, R. Gramage-Doria, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 433(2015); (g) C. J. Brown, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Chem. Rev.*, **115**, 3012(2015)
- 8) O. Reinaud, Y. Le Mest, I. Jabin in *Calixarenes in the Nanoworld* (Eds.: J. Harrowfield, J. Vicens), Springer, Dordrecht, 2006, chap. 13, pp 259-285
- 9) (a) F. A. Tezcan, J. T. Kaiser, D. Mustafi, M. Y. Walton, J. B. Haward, D. C. Rees, *Science*, **309**, 1377(2005); (b) T. Spatzal, M. Aksoyoglu, L. Zhang, S. L. A. Andrade, E. Schleicher, S. Weber, D. C. Rees, O. Einsle, *Science*, **334**, 940(2011); (c) K. M. Lancaster, M. Roemelt, P. Ettenhuber, Y. Hu, M. W. Ribbe, F. Neese, U. Bergmann, S. DeBeer, *Science*, **334**, 974(2011)
- 10) (a) M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Smeril, W. Oberhauser, D. Matt, L. Toupet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 3937(2014); (b) M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jimnez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouris-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Mnand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 7213(2013)
- 11) (a) P. Roncucci, L. Pirondini, G. Paderni, C. Massera, E. Dalcanale, V. A. Azov, F. Diederich, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 4775; (b) C. Gibson, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.*, **4**, 1887(2002)
- 12) Digest review: T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **58**, 4217(2017)
- 13) P. P. Castro, G. Zhao, G. A. Masangkay, C. Hernandez, L. M. Gutierrez-Tunstad, *Org. Lett.*, **6**, 333(2004)
- 14) (a) M. P. Schramm, M. Kanaura, N. Endo, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 813; (b) N. Endo, M. Kanaura, M. P. Schramm, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2514
- 15) M. Kanaura, N. Endo, M. P. Schramm, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 4970
- 16) (a) A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman, New York, 1984, pp 47-97; (b) D. W. Christianson, *Chem. Rev.*, **106**, 3412(2006)
- 17) A. Galan, P. Ballester, *Chem. Soc. Rev.*, **45**, 1720(2016)
- 18) (a) S. Mosca, Y. Yu, J. V. Gavette, K.-D. Zhang, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 14582(2015); (b) D. M. Kaphan, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 9202(2015); (c) T. Iwasawa, R. J. Hooley, J. Rebek, Jr., *Science*, **317**, 493(2007)
- 19) B. Chatelet, V. Dufaud, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.*, **79**, 8684(2014)
- 20) K. Ohashi, K. Ito, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1597
- 21) J. Rebek, Jr., *Hydrogen-Bonded Capsules: Molecular Behavior in Small Spaces*, World Scientific, Singapore, 2016, pp 191-216
- 22) N. Endo, M. Kanaura, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **57**, 4754(2016)
- 23) N. Endo, M. Inoue, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 1136
- 24) N. Marion, R. S. Ramon, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 448(2009)
- 25) M. Inoue, K. Ugawa, T. Maruyama, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 5304

PROFILE



岩澤哲郎 龍谷大学理工学部物質化学科・教授 博士(理学)

〔経歴〕2000年京都大学薬学部卒業, 2002年京都大学大学院薬学研究科修士課程修了, 2005年北海道大学大学院理学研究科博士後期課程修了, 2005-07年米国スクリプス研究所博士研究員, 2007年徳島大学工学部助教, 2009年龍谷大学理工学部准教授, 2017年より現職。〔専門〕有機化学。〔連絡先〕e-mail: iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp