

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05081

研究課題名（和文）水中で機能する新奇なルテニウム錯体の合成と触媒反応への応用

研究課題名（英文）Synthesis of Novel Ruthenium Complexes Working in Water and Their Application in Catalytic Reactions

研究代表者

大江 洋平（OE, Yohei）

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：20512734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000 円

研究成果の概要（和文）：界面活性剤は、水中でミセルなどの自己集合体を形成することで、多くの応用が期待されており、有機合成やドラッグデリバリーシステム（DDS）などの生体工学分野においても重要な役割を果たしている。特に、金属を親水部に持つ金属界面活性剤は、その特異な物理化学的性質から触媒としての機能を含む多様な用途が期待されている。本研究では、新しいタイプのルテニウム界面活性剤の合成を検討し、これまで報告例のない芳香環配位子を有するルテニウム界面活性剤を合成することができた。それらは一部、pHの変化に応じてミセルの形成と崩壊をスイッチ出来たり、また、水中での有機合成反応の触媒としても利用可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

錯体の魅力は、配位子を容易に変えることができ、それによって錯体の物性や反応性を大きく変えることができることである。金属界面活性剤は、その錯体の魅力を界面活性剤という水中で機能できる物質に搭載した面白さがあるが、ルテニウム界面活性剤に関してはピピリジル系の配位子をもつ錯体のみに限定されてきた。本研究では、これまで触媒として広く活用されてきた芳香環配位子をもつルテニウム錯体の金属界面活性剤としての利用が可能であることを示した。これらの合成は比較的容易であるため、今後、この錯体を利用した水中での分子変換反応や生命科学領域への展開が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Surfactants are expected to have numerous applications by forming self-assemblies such as micelles in water. They play important roles in fields such as organic synthesis and drug delivery systems (DDS) in bioengineering. In particular, metal surfactants with hydrophilic metal centers are anticipated to have diverse applications due to their unique physicochemical properties, including catalytic functions. In this study, we explored the synthesis of a new type of ruthenium surfactant. As a result, we successfully synthesized novel metal surfactants with hydrophilic ruthenium complexes bearing aromatic ring as a ligand. Some of these compounds were able to switch the formation and collapse of micelles in response to pH changes. Additionally, they could be used as catalysts in organic synthesis reactions in water.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ルテニウム 界面活性剤 触媒 有機合成

## 1. 研究開始当初の背景

両親媒性分子は、親水性の極性部位と親油性の疎水部をあわせもつ分子である。これらの化合物の極性部位に触媒機能を組み込むと、水中での触媒的分子変換が可能になるなど、グリーンケミストリーの観点からも注目される。極性部位に金属錯体をもつものを金属錯体界面活性剤 (以降 MSF と省略) とよび、さまざまな金属種において研究されている。一方、ルテニウムは炭素環 ( $\eta^6$ -arene (Ar),  $\eta^5$ -cyclopentadienyl (Cp) など)、窒素およびリン配位子などと多様な錯体を形成し、遷移金属錯体触媒や色素増感型電池材料、さらに近年では RAPTA のような錯体医薬など幅広い利用方法が報告されている。しかしながら、ルテニウム錯体を極性部位とする MSF としての利用は非常に限定されており、そのほとんどがビピリジン誘導体を配位子にもつ錯体である (*Colloid Surf. B. Biointerface*, **2015**, 135, 817)。このような報告されているビピリジン錯体は安定だが、触媒としての応用性には乏しい。ルテニウム MSF の例外的な報告例として、炭素環配位子をもつものを、Kalsin らが報告している。彼らは、比較的汎用性の高い (*p*-cymene)Ru 錯体を極性部位とし、長鎖アルキル鎖をもつ TsDPEN 型配位子を疎水部とする MSF を用いるケトン類の水素移動型還元反応を報告しているが (*Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 4458)、この分子設計では、疎水部となる長鎖アルキル基は TsDPEN 型配位子に備わっているため、明らかに当該の反応のみを狙ったデザインであり、汎用性や拡張性には乏しく、実際に続報も報告されていない。このように、ルテニウム MSF の触媒への応用に関する研究は、その有用性が期待される一方、当該研究開始当初は十分な検討が行われていなかった。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では上述のルテニウム MSF 研究の閉そく感を打開すべく、汎用性の高いルテニウム MSF の開発を大眼目とした。具体的には、種々の反応の触媒活性種かつ水中でミセルを記形成することができるポテンシャルをもった前駆体を合成し、そこにさまざまな配位子を作用させることでピアノ椅子型のルテニウム MSF に誘導し、それらを用いた水中での触媒的分子変換へと展開することを目的とした。

## 3. 研究の方法

上記の汎用性の高いルテニウム MSF 調製を行うにあたり、錯体が種々の錯体合成の原料や触媒の前駆体として広く用いられている  $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$  や  $[(\eta^5\text{-cyclopentadienyl})\text{RuCl}_2]_2$  に着目した。すなわち、これらの芳香族部位にあらかじめ長鎖アルキル側鎖を導入しておくことで水中でのミセル形成にひつような疎水部を持たせておく。これにより「汎用性」と「拡張性」に富んだ検討が可能になる。この戦略が実現すれば、これまで「単発的」な報告例しかなく、閉塞感が否めなかったルテニウム MSF の研究に対し、系統的な新しいルテニウム MSF の研究を強力に推進することができると考えた。この戦略を実現すべく、本研究では、次に示す四つのテーマを軸に検討を行った。

テーマ 1  $[(\text{Ar}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1})\text{RuCl}_2]_2$  および  $[(\text{Cp}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1})\text{RuCl}_2]_2$  錯体の合成

テーマ 2 テーマ 1 で得た前駆体と汎用配位子との錯体形成によるピアノイス型錯体の合成

テーマ 3 ピانوイス型錯体の水中挙動の検討

テーマ 4 水中で機能するピアノイス型錯体を用いる水中有機分子変換の検討

## 4. 研究成果

### (1) テーマ 1

$[(\text{Ar}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1})\text{RuCl}_2]_2$  の合成は、次のような合成経路で行った。初めに、1-bromoundecane と triphenylphosphine (PPh<sub>3</sub>) を反応させて undecyltriphenylphosphonium bromide を得た。次に、得られてホスホニウム塩と各種アルデヒド (*p*-tolualdehyde, 3,5-dimethylbenzaldehyde, 2,3,4,5,6-pentamethylbenzaldehyde) との *n*-BuLi を用いた Wittig 反応を行い、対応するアルケンを得た。続いて、Pd 触媒による水素添加反応により、得られたアルケンに対応するドデシル置換ベンゼンに変換した。これらのドデシル置換ベンゼン類は、An らにより報告されているアンモニオフリーの Birch 還元により、対応する 1,4-シクロヘキサジエン誘導体へと容易に変換可能であった。得られたシクロヘキサジエン類と RuCl<sub>3</sub>  $n$ H<sub>2</sub>O を EtOH 中、加熱還流下で反応させることで、目的とする 3 種類の  $[(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  (Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) を収率 65%, 54%, 25% で合成することができた。残念なことに、 $[(2,3,4,5,6\text{-Me}_5\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  錯体については、上記の方法で合成することができなかったため、2,3,4,5,6-pentamethyldodecylbenzene と  $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$  との高温 (185 °C bath temp) での配位子交換反応を検討した。その結果、目的とする  $[(2,3,4,5,6\text{-Me}_5\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  錯体が 46% の収率で得られた。一方で、 $[(\eta^5\text{-cyclopentadienyl})\text{RuCl}_2]_2$  は有意な結果が得られず、本研究の軸を  $[(\text{Ar}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1})\text{RuCl}_2]_2$  を用いた検討に置くことにした。

## (2) テーマ 2

上述のテーマ 1 で得た錯体が種々の配位子と反応し、対応するピアノ椅子型錯体が合成できることを見出した。すなわち、1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane (PTA) と合成した  $[(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) を  $\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  混合溶媒中、室温で 1.5 時間反応させた。その結果、目的のピアノ椅子型錯体  $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{PTA})$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) が、収率 99%, 79% で得られた。この錯体は抗ガン活性が期待されている RAPTA の類縁体となる。またホスフィン配位子との錯体形成に関しては、 $[(\text{PhC}_{12}\text{H}_{23})\text{RuCl}_2]_2$  と  $\text{PPh}_3$  を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中、室温で二時間反応させることにより、 $(\text{PhC}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$  錯体が収率 58% で得られた。さらに、ホスファイト配位子も利用可能であり、 $[(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) を triphenylphosphite と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中、室温で 1.5 時間反応させると対応する錯体  $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{P}(\text{OPh})_3)$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) が収率 85%, 81% で得られた。ジアミン系の配位子を用いるとカチオン性錯体を得られた。すなわち、 $\text{MeOH}$  中、 $[(\text{Ph}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  と diethylamine を 3 時間室温で反応させた。その後、アルゴン雰囲気下で濾過し、 $\text{NH}_4\text{PF}_6$  を加え、0 °で一晩反応させたところ、収率 91% で錯体  $[(\text{Ph}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2)]\text{PF}_6$  を得た。不斉配位子の導入も可能であり、2-propanol 中、 $[(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2]_2$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,3,4,5,6\text{-Me}_5\text{C}_6$ ) と (*R,R*)-Ts-DPEN を  $\text{Et}_3\text{N}$  存在下、1.5 時間加熱還流下にて反応させた。その結果、対応する Ts-DPEN 錯体  $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{Ts-DPEN})$  を収率 75 ~ 91% で得た。以上のように、テーマ 1 で合成したダイマー型錯体は、期待通りに多様な配位子と反応し、容易にさまざまな触媒活性等が期待できるピアノ椅子型錯体へと導くことが可能であった。

## (3) テーマ 3

得られたピアノ椅子型錯体のうち、 $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{PTA})$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) について、水中での挙動を調べた。 $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{PTA})$  錯体と  $\text{AgOTf}$  を、アセトニトリル中、室温で 3 時間反応させた。その結果、カチオン性錯体である  $[(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{Ru}(\text{PTA})(\text{MeCN})](\text{OTf})_2$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) が、収率 90%, 99% で得られた。これらの錯体を脱気した蒸留水に溶解し、緑色レーザー光を当てるとチンダル現象が確認されたことから、水中でミセルを形成していることが示唆された。また、表面張力測定により、臨界ミセル濃度 (CMC) を測定したところ、0.91 mM, 1.17 mM であることがわかった。このように、テーマ 2 で得たピアノ椅子型錯体の中にはミセルを形成するものも存在することを確認した。

## (4) テーマ 4

### アリルアルコールのケトンへの異性化反応の検討

はじめに、水中でのアリルアルコールのケトンへの異性化反応について検討した。すなわち、1-octen-3-ol を 1 mol% の触媒 (合成したピアノ椅子型錯体) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下、水中、75 °で反応させた。その結果、 $(\text{Ph}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{PTA})$  錯体を触媒として用いると、対応する 3-octanone が収率 92% で得られた。同等の触媒活性がホスファイト錯体にも確認され、 $(\text{Ph}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{P}(\text{OPh})_3)$  を用いると 94% の収率で対応するケトンが得られた。興味深いことに、本反応は、長鎖アルキル基をもたない類似の錯体  $(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2(\text{P}(\text{OPh})_3)$  ではほとんど反応が進まず、収率は 31% にとどまった。さらに、 $(\text{Ph}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{P}(\text{OPh})_3)$  を用いた場合でも、溶媒を toluene または水-toluene 混合溶媒にすると収率は大幅に低下し、それぞれ 12% または 10% となった。これらの結果より、本反応において、水中において、長鎖アルキル基をもつ触媒と基質が会合体を形成し、反応の加速に寄与していることが示唆される。

### 不斉水素移動型還元反応の検討

キラルな野依-碇屋型錯体  $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{Ts-DPEN})$  ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,3,4,5,6\text{-Me}_5\text{C}_6$ ) を触媒とした用いた不斉水素移動型還元反応について検討した。具体的には、0.5 mol% の触媒存在下、水中、45 °で、ギ酸ナトリウムを水素源とした acetophenone の還元を検討した。その結果、上述の合成した錯体の中では  $\text{Ar} = 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$  の錯体の触媒活性がもっとも高く、反応開始後 1 時間には収率 85%、エナンチオマー過剰率 97% ee で 1-phenylethanol が得られた。3 時間にはエナンチオマー過剰率を損なうことなく収率は 95% に達した。有機溶媒中での水素移動型還元反応で広く用いられている長鎖アルキル基をもたない  $(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2(\text{Ts-DPEN})$  錯体では、反応開始後、1 時間後で 65% 収率-94% ee、3 時間後で 85% 収率-94% ee にとどまり、ここでも長鎖アルキル基の有効性が確認された。 $(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2(\text{Ts-DPEN})$  錯体を用いる系では界面活性剤の SDS を添加すると反応効率の改善が見られたが、 $(3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{Ts-DPEN})$  錯体ではそのような効果は見られなかった。この結果は、本研究で合成した錯体  $(\text{Ar}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})\text{RuCl}_2(\text{Ts-DPEN})$  には、元来、水中での基質凝集効果が備わっている可能性を示唆しており、上記の検討結果ともよく一致する。

### C-H 結合活性化反応

いくつかの配向基をもつ基質を用いた反応を検討したが、残念ながら、本研究で得られた錯体の有用性を得るには至らなかった。

以上、本研究で設定した 4 つの研究を通し、当初の目的通り、汎用性の高いルテニウム MSF 合成の手法を確立し、それを触媒とする水中での効率的な有機変換反応の例を示すことができた。これらの成果の公表に向け、現在投稿準備を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Yushi, Wakabayashi Misato, Sadakane Koichiro, Ohta Tetsuo, Oe Yohei	4. 巻 51
2. 論文標題 Synthesis of Cationic Sandwich-type Ruthenium Complexes with 6-Arene Ligands Bearing Long Alkyl Chains and Their Behavior in Water	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 936 ~ 939
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.220247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 若林美賢・中村祐士・太田哲男・大江洋平
2. 発表標題 長鎖アルキル鎖を有するピアノ椅子型ルテニウム錯体の合成と水中での挙動
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Misato wakabayashi, Yushi Nakamura, Tetsuo Ohta, Yohei Oe
2. 発表標題 Synthesis of ruthenium complexes having 6-arene ligand with a long, alkyl chain and their behavior in water
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 若林美賢・中村祐士・太田哲男・大江洋平
2. 発表標題 長鎖アルキル鎖を有するピアノ椅子型ルテニウム錯体の合成と水中での挙動
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片岡 豪、原 謙太郎、中村 祐土、太田 哲男、大江 洋平
2. 発表標題 長鎖アルキル基が置換したCp系配位子をもつ新奇ルテニウム錯体の合成と利用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若林 美賢、中村 祐土、太田 哲男、大江 洋平
2. 発表標題 長鎖アルキル基を備えた 6-arene配位子を有する新奇ルテニウム錯体の合成と水中での触媒反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生体情報研究室ホームページ <a href="http://blinfo-doshisha-chem.jp/wp/">http://blinfo-doshisha-chem.jp/wp/</a>
------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------