

イリジウム錯体を用いる N-アルキル化触媒系の高性能化

古川 翔一

目次

第1章 序論	1
1.1. 緒言	2
1.2. 有機金属触媒を用いた代表的な C-N 結合形成反応	6
1.3. 水素借用戦略 (BH 戦略) による触媒的 N-アルキル化	8
1.4. 所属研究室の研究	13
1.5. 高分子ゲルの特徴、合成手法、及びゲル触媒	17
1.6. 博士論文の概要	23
1.7. 参考文献	26
第2章 プロトン性溶媒中での NHC 配位子を有するイリジウム錯体を触媒としたアルコールとアミンの低温 N-アルキル化の開発	30
2.1. 序論	31
2.2. 結果と考察	37
2.2.1. 反応条件の最適化 1	37
2.2.2. 適応範囲の探索 1	39
2.2.3. 反応条件の最適化 2	44
2.2.4. 基質適応範囲の探索 2	45
2.3. 反応機構調査	47
2.3.1. プロトン性溶媒による効果の調査	47
2.3.2. 推定反応機構	50
2.4. 結論	51
2.5. 実験項	52
2.5.1. 実験条件	52
2.5.2. 化合物情報	55
2.6. 参考文献	70
第3章 アンモニア検知および触媒的 N-アルキル化のためのイリジウム錯体を導入した架橋ドメインを有する熱応答性高分子ゲルの合成	73
3.1. 序論	74
3.2. 結果と考察	77
3.2.1. イリジウム錯体モノマーの合成	77
3.2.2. RAFT 重合によるイリジウム錯体を導入した高分子ゲルの合成	78
3.2.3. 高分子ゲルの構造解析	81
3.2.4. アンモニア検出挙動の調査	84

3.2.5. 温度応答性分子認知の調査	87
3.2.6. 触媒活性調査	88
3.3. 結論	89
3.4. 実験項	90
3.4.1. 実験条件	90
3.4.2. 化合物情報	93
3.4. 参考文献	103
第4章 イリジウム錯体を含む架橋ドメインを有する高分子ゲルを触媒とする選択的N-アルキル化反応	105
4.1. 序論	106
4.2. 結果と考察	108
4.2.1. イリジウム錯体を導入した高分子ゲルの合成	108
4.2.2. X線小角散乱測定 (SAXS)	110
4.2.3. 錯体モノマーの高分子鎖への導入調査	111
4.2.4. 高分子ゲル触媒を用いた反応調査	113
4.2.5. 推定反応機構	115
4.3. 結論	117
4.4. 実験項	118
4.4.1. 実験条件	118
4.4.2. 化合物情報	121
4.5. 参考文献	126
第5章 結論	127
発表論文リスト	130
謝辞	132

第 1 章

序論

1.1.緒言

現代社会において、化学工業は我々の生活水準の向上に重要な役割を果たしてきた。産業界においては、化学工業が様々な製品や材料の生産において中心的な役割を担っており、現在も尚、さらなる経済成長を促進している。そのような我々の生活を豊かにした日常で目にする製品や材料の開発には、化学における技術の発展が必要不可欠であり、化学の発展に伴って、我々の社会においても発展を遂げてきた。これまでの化学の学術的・技術的な発展は目覚ましいものであり、それは社会の要望に即して、高機能材料や化合物の創成やこれらの効率的で経済的な製法の開発が行われてきた要因によるものが大きいと言えるだろう。

しかしながら、このように大きく発展を遂げてきた化学工業は、近年大きな問題に直面している。それが環境汚染と資源の枯渇という重大な問題である。化学工業における多くのプロセスは、効率性や経済性を重要視してきたため、製品を生産する際に有害な化学物質を使用することや排出物として放出することによって大気や水、土壌の汚染といった環境汚染問題を引き起こしてきた。このような環境汚染は自然界の生態系や我々の健康へ悪影響を及ぼすだけでなく、オゾン層破壊や地球温暖化といった地球規模の問題へと拡大しており、本質的な解決策の立案、実行が必要な状況である。

また、我々の生活で目にする高分子材料、合成繊維、医薬製品などの工業製品の多くは、化石資源由来のモノがほとんどである。更に、我々の社会発展にも大きく貢献した交通手段である飛行機、自動車、電車などの燃料や電気の発電等に使用する燃料などは、化石燃料の石油や天然ガスの使用が大半であり、私たちの生活のエネルギーのほとんどが化石資源に依存してきた。化石資源も有限なエネルギーであることから、今までのような社会活動の継続をするためには、無駄なエネルギーの削減を行いながらも代替資源やエネルギー源の探索が必要不可欠と言える。

このように、化学工業は我々の生活を豊かにする一方で、環境汚染や資源の枯渇という重要な課題を抱えており、これらの問題に正面から立ち向かい、持続可能な社会の実現を目指すことが現代の化学工業、化学分野に求められる命題である。

このような背景のもと、環境問題に関しては、今までに様々な対策が施されてきた。初期の環境問題対策としては、製品の製造に伴う排ガスや廃棄物において製造プロセスの出口で処理することで化学物質の濃度や放出量を基準値以下に低減することが主流であった。しかしながら、この手法では、有害汚染物質は製造の段階で既に発生しているため、根本的な解決策ではなかった。そこで、化学製品の合成法や製造プロセスそのものを再設計するといったものづくりの段階での環境汚染対策を施す考え方が広まった。つまり、化学製品の生産プロセス全体において見直し、すべての環境影響を可能な限りおさえ、汚染そのものの発生を絶つことで、持続可能な社会を目指すといった考え方である。このような考え方は、グリーンケミストリーと呼ばれ、1982年に提言され始動した。^[1]1998年には、米国環境保護局のAnastasらによって目指すべき指標が提示された。具体的には、Figure 1 に示すように 12

か条として提示された。^[1]「害をなさぬことを第一とする」といった精神のもと化学技術の発展へとつなげていくことが化学者に求められた。

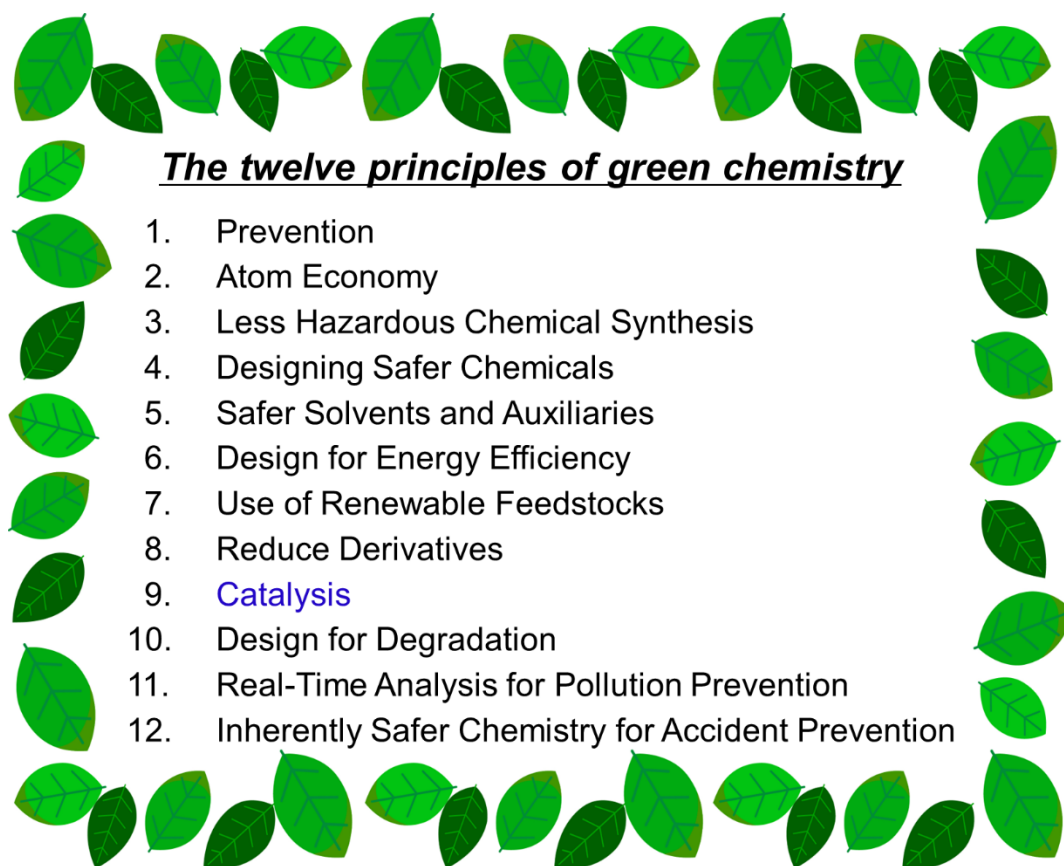


Figure 1. The twelve principles of green chemistry.

特に、上記の 12 か条の「[9]触媒反応を目指す」の項目に関しては、合成化学分野の研究者にとって必須だといえる。触媒は、物質変換反応において活性化エネルギーを低下させる働きを持ち、反応温度を低下させることなどにより化学合成反応において省エネルギー化を可能とする。更に、触媒を工夫することによって、反応進行度（モノ付加、多重付加）、反応部位（窒素原子への付加、炭素原子への付加）、立体化学（R 体、S 体）などの反応選択性を向上させることで、廃棄物を低減できる高原子効率な反応系を可能とする。また、枯渇資源を用いずに再生資源を原料とするクリーンな反応系の開発へも展開可能であり、12 か条の他の項目も同時に達成しうる潜在性を秘めている。

そのため、合成化学分野において様々な機能を有する触媒の開発が盛んに行われてきた。その中でも遷移金属錯体触媒分野においては目覚ましい発展がなされてきた。

また、このグリーンケミストリーに基づいた持続可能な社会の実現に向けて SDGs（Sustainable Development Goals：持続可能な開発目標）が 2015 年に始動した。^[2] この目標は、17 のゴールと 169 のターゲットから構成されており、各国の政府だけでなく、地球規

模で人々が取り組むべき課題として設定された。もちろん我々研究者においても同様であり、SDGs を達成しうるように研究活動を進めていくことが大切であるといえる。以下にSDGsにおける17のゴールを示す (Figure 2)。

特に項目7「エネルギーをみんなに、クリーンに」、9「産業と技術革新の基盤をつくる」、12「つくる責任、つかう責任」において、グリーンケミストリーについても前述した通り、我々化学に携わる者は化学製品の合成法や製造プロセス段階から環境問題や資源枯渇問題に対して課題意識を持ち、日々取り組まなければいけない。

我々研究者は、これからの社会をより豊かにするために、科学技術のイノベーション創出と地球環境へ配慮することの両方に目を向けることが重要になってくるだろう。



Figure 2. The seventeen goals for sustainable development (SDGs)

我々の生活を豊かで快適にした工業製品の多くは基礎化合物を原料として製造されている。そのため、原料としての基礎化合物の合成における基礎的な分子変換反応における技術開発が発展することで、多くの製品へと波及することからも環境問題や資源枯渇問題へも大きな良い影響を与える可能性が期待できる。このことから、持続可能な社会を目指すうえで、重要な基礎化合物を環境へ配慮した合成法の開発は求められてきた。

社会発展を支えてきた基礎化合物の一つとして窒素原子を構造骨格にもつアミン類があげられる。アミン類は、医薬品、農薬、天然化学物質やファインケミカルといった我々の生

活水準を向上させてきた製品に用いられている重要な化合物群である。これらのアミン類の合成は触媒を用いた分子変換反応の開発により発展してきた。特に、アルコールをアルキル源とする水素借用戦略による触媒的アミノ化は、反応としての原子効率が高く且つ副生成物が水のみといった廃棄物が少ない点からもグリーンケミストリーや SDGs に則しており魅力的な反応として注目を集めている。^[3]

また、このような環境負荷の低い触媒系の更なる発展に従事することは、現代社会が抱える環境問題、資源枯渇問題の解決に向けて、技術革新の基盤を構築する観点において必要だといえる。

本論文では、入手が容易かつ毒性の低いアルコールを原料とし、窒素化合物（アミン類及びアンモニア等）との水素借用戦略による N-アルキル化において温和な条件を達成しうる簡便且つ安全である合成手法の開発に取り組んだ。また、それと共に、開発した有機金属錯体の様々な性質（機能）を高分子化学（高分子ゲル）分野へ応用した。すなわち、有機金属錯体における新しい機能をもった高分子ゲルの性質や触媒の合成及び探索や高分子ゲルの特異な構造や性質を活用した新しい反応場設計による反応進行度における選択的な合成法の開発に取り組んだ。以下、本章では研究背景の詳細を説明する。

1.2.節では、有機金属触媒を用いた代表的な C-N 結合形成反応について説明する。

1.3.節では、グリーンケミストリーの観点から近年注目を集めている水素借用戦略（BH 戦略）による触媒的 N-アルキル化について説明する。

1.4.節では、このような背景のもと、所属研究室で行われてきた、水素借用反応に用いる触媒の開発及び反応例について紹介する。

1.5.節では、第 3 章、第 4 章における高分子ゲルの特徴、合成手法、及びゲル触媒について説明する。

そして、1.6.節では、本論文の構成について概要を説明する。

1.2. 有機金属触媒を用いた代表的な C-N 結合形成反応

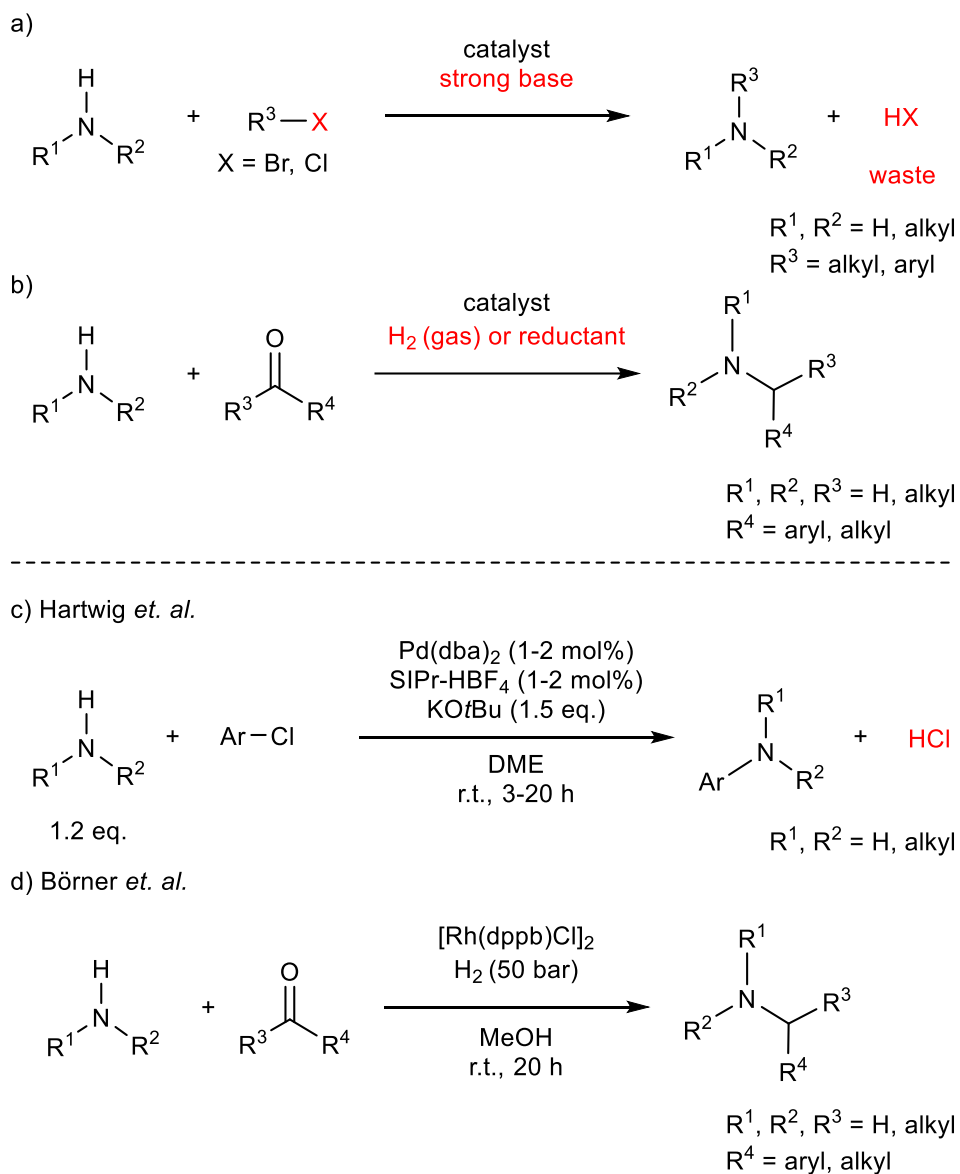
アミン類は医薬、農薬、天然化合物やファインケミカルなど私たちの生活に必要な様々な分野において幅広く利用されている重要な構造骨格の一つである。^[4]そのため、複雑な構造を有するアミンを合成するにあたり、環境へ配慮した効率的な優れた合成法（C-N 結合形成）の開発が望まれている。

古典的なアミン類の合成法にはフタルイミドのアルキル化を利用した Gabriel 合成^[5]、第一級アミドをハロゲンと塩基で処理することでイソシアナートを経由した転位反応により一炭素減炭したの第一級アミンを得る Hofmann 転位^[6]、第二級アミンとアルデヒドとケトンとを酸性条件下で反応させる三成分縮合反応により含窒素化合物を得る Mannich 反応^[7]などがあげられる。これらの反応は、基質の一部の分子構造のみが目的物を生成するために使用され、残りの分子は副生成物となることや、化学量論量以上の危険な試薬を用いること、目的物の選択性を向上させるために原料を過剰に用いることなど、反応の最後に廃棄物が増加するといった問題があった。

また、この他にも従来のアミン合成法としてアルキルハライドをアルキル化試薬として用いる求核置換反応^[8]やカルボニル化合物を用いた還元的アミノ化反応^[9]があげられる (Scheme 1)。

これらの反応は、非常に一般的な手法として用いられてきたが、アルキルハライドをアルキル化試薬として化学量論量用いる求核置換反応においては、目的のアミンと同時にハロゲン塩などの有毒な副生成物が発生してしまい原子効率や環境負荷の観点から好ましくなくない。また、カルボニル化合物をアルキル源として用いた還元的アミノ化反応は、還元剤として危険な試薬を用いることや爆発性のある水素ガスを必要とするため、実験操作や取り扱いにおいて安全性の観点からも大きな課題とされてきた。そのため、アミン類の合成において廃棄物を低減できる原子効率の高い反応や取り扱い易い原料を用いた安全な合成法などのグリーンケミストリーに則したアミン類の合成法が開発が求められてきた。

Scheme 1. Conventional Aminations: Amination of alkyl and aryl halide with amines, and reductive amination of carbonyl compounds with amines.



1.3. 水素借用反応によるアルコールとアミンの触媒的N-アルキル化

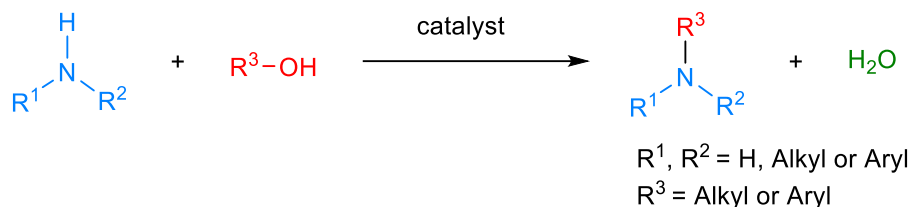
本節では、水素借用戦略による有機金属錯体触媒を用いたアルコールとアミンの触媒的N-アルキル化について紹介する。^[3]この水素借用戦略による触媒的N-アルキル化は、低毒性かつ入手しやすいアルコールをアルキル源に使用できることや危険な還元試薬や水素ガスなどを必要としないことに加えて、反応により副生成する化合物が環境へ無害な水のみである特徴がある (Scheme 2a)。これは、従来のアミン合成法であるアルキルハライドをアルキル化試薬として用いる求核置換反応やカルボニル化合物を用いた還元的アミノ化反応に代わるグリーンケミストリーに則した反応であり、近年多くの研究者によって開発されてきた。

まず、水素借用戦略による触媒的なN-アルキル化について簡単に説明する。水素借用戦略による炭素-窒素結合 (C-N 結合) 形成には3つの反応過程がある (Scheme 2b)。まず、アルコールの脱水素反応により、カルボニル化合物と金属ヒドリド錯体が生成する (Step I)。次に、生成したカルボニル化合物とアミン類の縮合によりイミンが生成する (Step II)。そして最後に、金属ヒドリド錯体からの移動水素化過程を経てイミンを還元して目的のアミンの生成と水が副生成される。そしてそれと共に金属錯体触媒が再生する (Step III)。

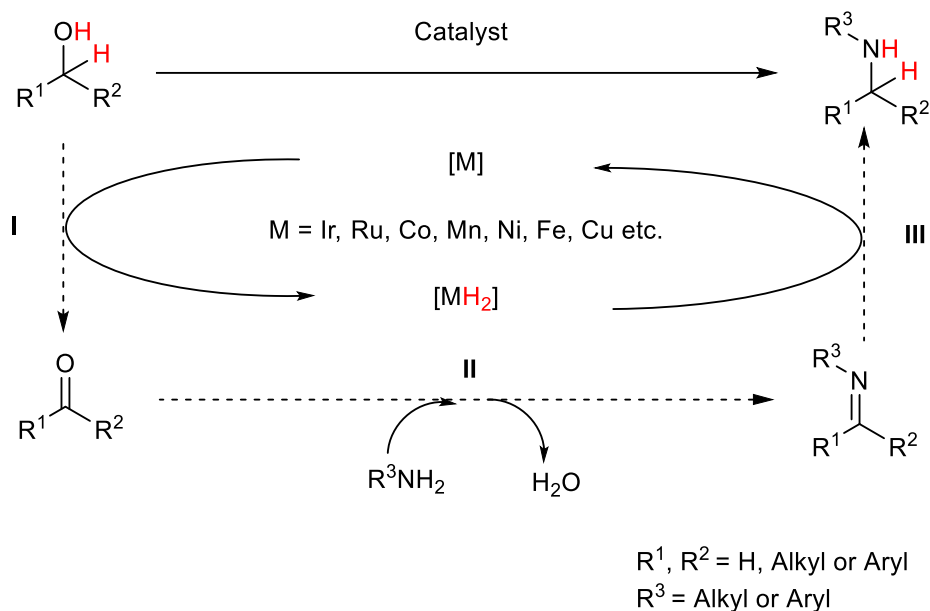
この様に、金属がアルコールから水素を借り、その水素をイミンへ返すような役割を担っており、低毒性かつ入手が容易なアルコールを原料に用いることができる。

Scheme 2. Borrowing hydrogen strategy for C-N bond formation.

a)



b)

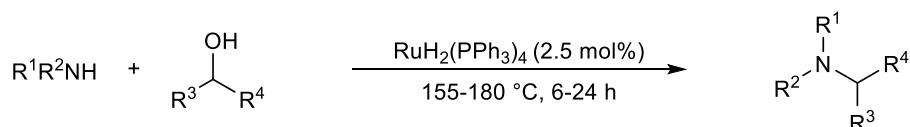


水素借用反応を用いた N-アルキル化の先駆的な例として、1980 年代に渡辺ら^[10]及び村橋ら^[11]によってホスフィン配位子を有するルテニウム触媒を用いたアミンとアルコールの N-アルキル化が開発された (Scheme 3a, 3b)。これらの反応は目的物の選択性の向上のために、180 度の高温条件や過剰のアルコールを必要とすることや適応可能な基質の範囲が限定されていること、生成物の選択性が低いという課題点があった。同時期に、Grigg ら^[12]によっても、ホスフィン配位子を有するロジウム、イリジウムやルテニウムの錯体によるアミンとアルコールの触媒的 N-アルキル化が開発された。この反応は 100 度以下での反応であったが、メタノールによる N-メチル化及びその他のアルコールにおいてはピロリジンのみの反応に限定されており、更なる触媒系の開発が望まれた。その後、様々な研究者が触媒系の改良に取り組み、2006 年には Beller らによって新しいホスフィン配位子を使用したアミンとアルコールによる N-アルキル化が報告^[13]され、反応温度 110 度の効率的な N-アルキル化が達成された (Scheme 2c)。この反応は初期のものに比べて目的物を高収率で選択的に得られる効率的な反応系であったが、過剰量のアルコールやホスフィン配位子を添加剤として必

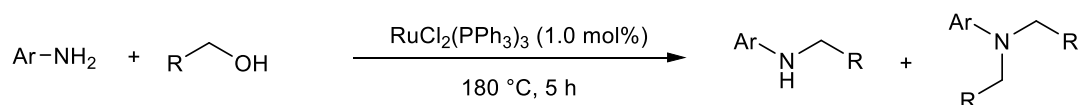
要とすることにより多くの廃棄物が発生してしまう問題点が残された。そのため、より高活性な錯体触媒の開発及び N-アルキル化の触媒系の開発が進められてきた。

Scheme 3. N-Alkylation of alcohols with amine catalyzed by Ru catalyst with phosphine ligand.

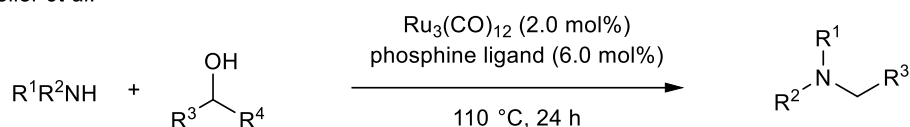
a) Watanabe *et al.*



b) Murahashi *et al.*



c) Beller *et al.*



この水素借用戦略における N-アルキル化の触媒系では、移動水素化過程 (Scheme 2b, Step III) を促進するために、活性種である金属ヒドリド錯体のヒドリド性能を向上させることが重要と考えられており、これまでに様々な錯体触媒が開発されてきた。錯体触媒の安定性を高めることや中心金属が電子豊富な状態となるよう配位子を設計することで、活性種である金属ヒドリド錯体のヒドリド性能を高められるため、キレート型やピンサー型の配位子を用いた反応やホスフィン化合物やシクロペンタジエニル類などの強い電子供与性を示す配位子を有する錯体触媒が報告されてきた。^[14]

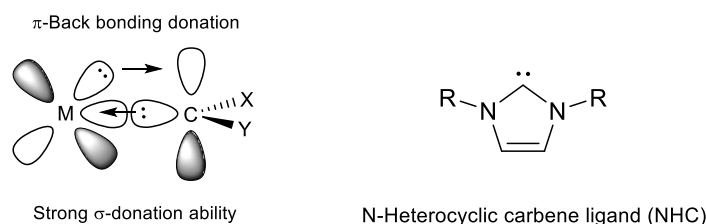
また、強い電子供与性をもつ配位子として、窒素素複素環カルベン (以下 NHC) 配位子がある (Scheme 4a)。NHC 配位子は 2 つの窒素原子上の孤立電子対からの電子供与があるため、ホスフィン類と同等以上の強い電子供与能を有している。それに加えて、カルベンと遷移金属においてカルベンの非共有電子対から金属への強い σ 供与により σ 結合を形成すると同時に、遷移金属からの π 逆供与による結合ももつため、非常に安定な錯体が形成される。更には窒素原子上の置換基を変換することにより嵩高さを調整できるため、それぞれの反応系に応じて設計が可能である。この様に、NHC 配位子は強い電子供与性をもつと同時に遷移金属と強い結合により結合開裂に対して錯体が安定性を示すため、様々な反応に利用される触媒の配位子として注目されてきた (Scheme 4b)。^[15]

2009 年以降、NHC 配位子をもつ金属錯体を触媒とする水素借用戦略に基づく触媒的 N-アルキル化が報告されてはじめて、触媒の高い安定性により安全に取り扱える水溶媒中での N-アルキル化が報告されてきた。^[16] この反応は有機溶媒を使用しないため、廃棄物を

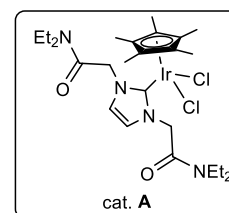
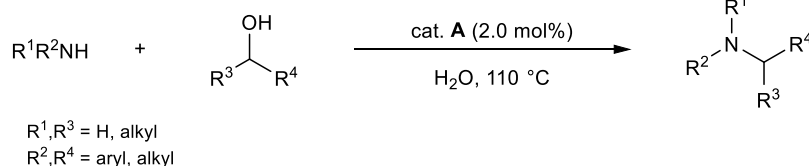
低減できる反応であるが、エネルギー的観点においては 100 度以上の反応温度を必要としており、更なる温和な条件の触媒系の開発が望まれる。また、Marín-Matute らによって 80 度以下の低い反応温度でのアリールアミンとアルコールの N-アルキル化といった高活性な触媒系も報告^[17]されているが、この反応においては共溶媒として有機溶媒の使用や長い反応時間が必要であること、基質範囲が限定されていることなどの問題点があった (Scheme 4c)。

Scheme 4. (a) Properties of N-heterocyclic carbene ligand and N-alkylation of amines with alcohols catalyzed by NHC complex of iridium: (b) In water solvent, and (c) under mild conditions.

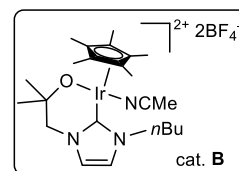
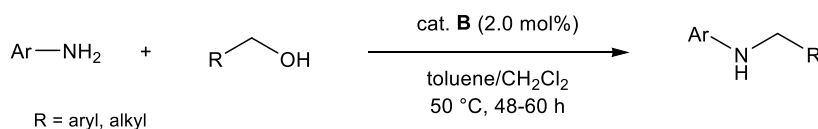
a)



b) B. Royo *et. al.*



c) B. Martín-Matute *et. al.*

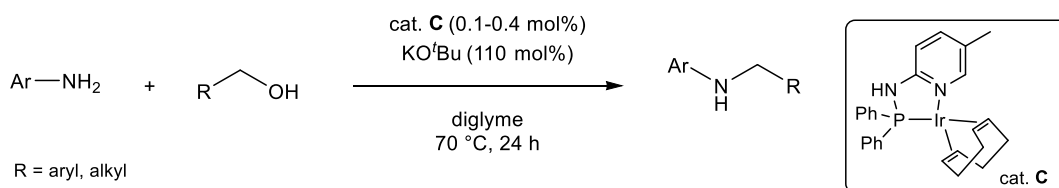


この様に、水素借用戦略に基づく触媒的 N-アルキル化の触媒系の開発は進み、省エネルギーを実現するために触媒活性の向上による穏やかな条件による触媒系や経済性や資源の枯渇に対する対策として持続的に入手がしやすい貴金属以外の遷移金属を用いた反応も開発されてきた。^[18]例えば、2010年に Kempe により温和な温度条件におけるアリールアミンとアルコールの触媒的 N-アルキル化が報告された (Scheme 5a)。^[19]また、Beller らによる PNP ピンサー配位子をもつマンガン触媒を用いた反応が報告された。(Scheme 5b) ^[20]これらの反応は高活性な触媒による反応温度の低下や資源として豊富なマンガンを使用できる点において持続可能資源を用いた有用な反応系といえる。しかし、これらの反応も強塩基を使用していることや、有機溶媒の使用、アリールアミン類のみの限られた基質でしか使用できない等の課題点もあった (Scheme 5)。

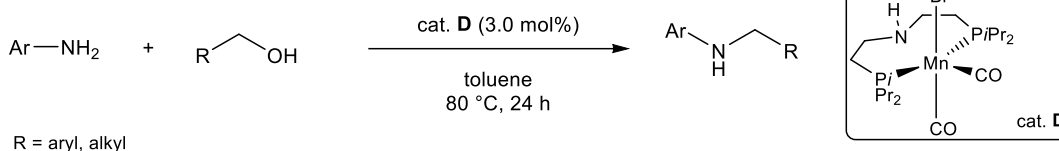
安全で環境に優しい反応である水素借用戦略に基づく N-アルキル化の触媒系において、更なる高効率かつ高選択的な反応系を目指して今もなお研究は盛んに行われている。環境へ配慮した触媒系の開発するためには、様々な課題点を網羅した合成手法としての汎用性や反応進行度、反応部位、立体化学などの選択性の向上を念頭に置き、研究開発を進めることが重要である。

Scheme 5. Development of catalytic N-alkylation systems under mild condition.

a) R. Kenpe *et. al.*



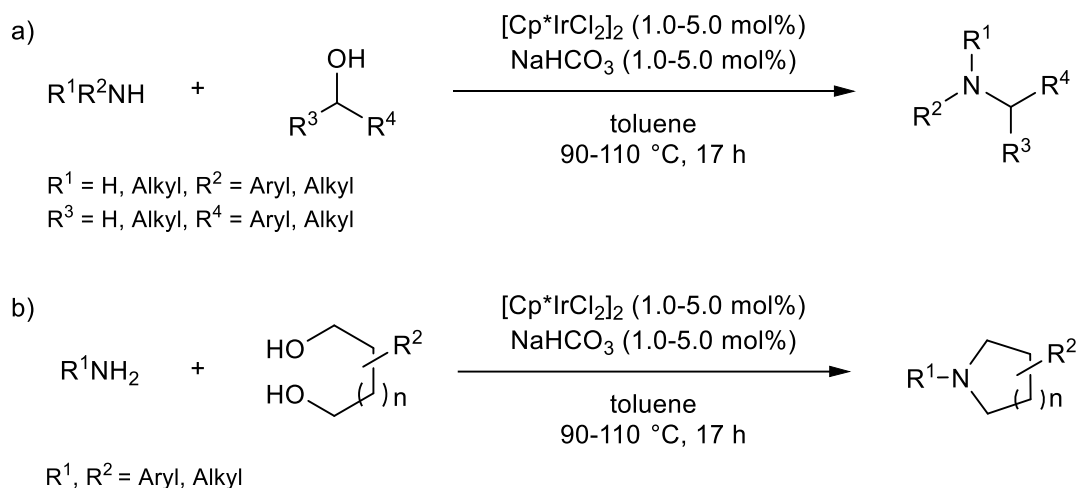
b) M. Beller *et. al.*



1.4. 所属研究室による水素借用戦略による触媒的 N-アルキル化

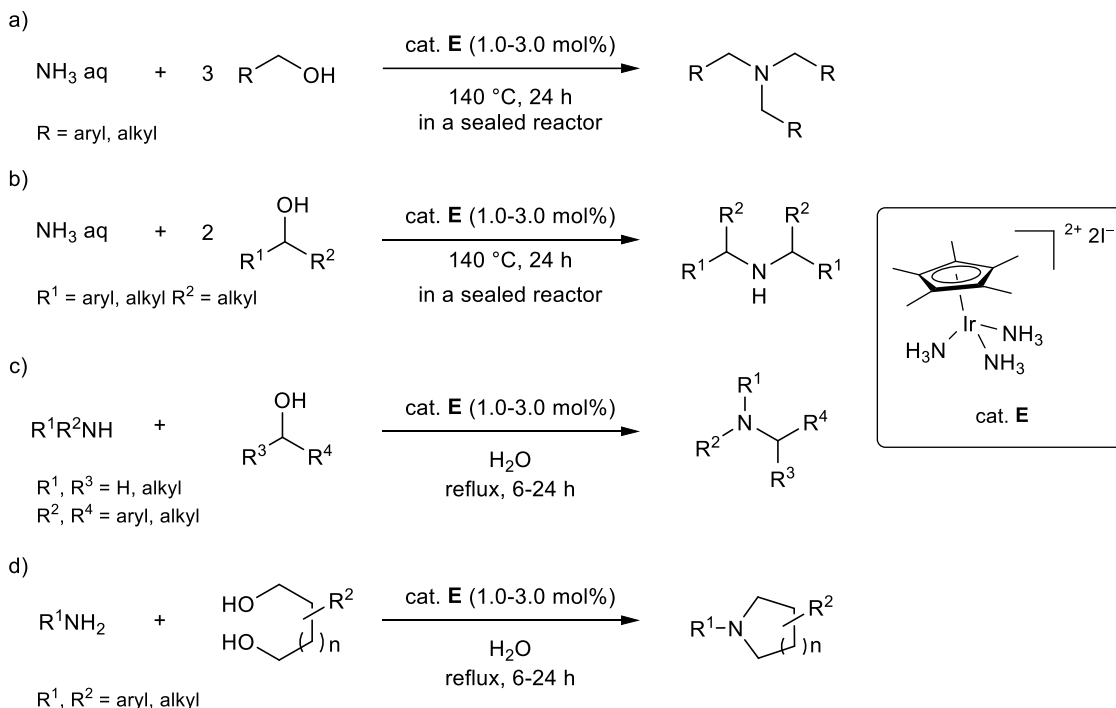
本節では、著者が所属する研究室におけるアルコールと窒素化合物(アミン、アンモニア)との水素借用反応による触媒的 N-アルキル化への取り組みについて説明する。本論文での新規触媒開発や様々な反応開発の背景には、所属研究室の移動水素化反応に関する研究が基となっている。著者の所属研究室では、過去にイリジウム錯体触媒を用いたアルコールの脱水素化反応^[21]や移動水素化反応に取り組んできた。初期の例としては、2002 年以降、Cp* (η^5 -ペンタメチルシクロペンタジエニル) 配位子を有するイリジウム錯体触媒[Cp*IrCl₂]₂を用いた第一級および第二級アミンとアルコール、またはジオールの N-アルキル化反応が報告されている (Scheme 6)。^[22]これにより、有機溶媒中で様々なアルコールとアミンから多様な鎖状および環状の第二級、第三級アミン類の合成が可能となった。

Scheme 6. N-Alkylation of amines with alcohols or diols catalyzed by Cp* iridium complex.



2010 年には、水に易溶かつ水中で安定な新規イリジウム錯体触媒を開発し、この触媒を用いて安価で入手容易なアンモニア水を窒素源に用いたアルコールとの N-アルキル化を報告している。^[23]この触媒系の開発によって、アンモニア水やアミン類のアルコールによる水中における様々な N-アルキル化が進展した (Scheme 7)。この触媒は水に易溶かつ安定であるため、再利用が可能である点や有機溶媒を必要としないことより環境負荷の低い触媒系といえる。しかしながら、この反応においても 100 度以上の反応温度を必要とすることや、基質の水への溶解性が低いものなどもあり、適応できる基質が制限されていた。また、第一級アミンを選択的に合成することはこの触媒系では達成できなかった。

Scheme 7. N-Alkylation of nitrogen compounds with alcohols or diols catalyzed by water-soluble Cp* iridium complex.



更に、所属研究室において著者が修士課程時代に、シンプルな構造の含窒素複素環カルベン (NHC) 配位子をイリジウムに配位させた新しい水溶性 NHC イリジウム錯体触媒が開発された (Scheme 8)。^[24]この触媒においても水中及び空气中で非常に安定であることとアンモニア水とアルコールの選択的な第一級アミンの合成において高活性を示すことが明らかとなった。

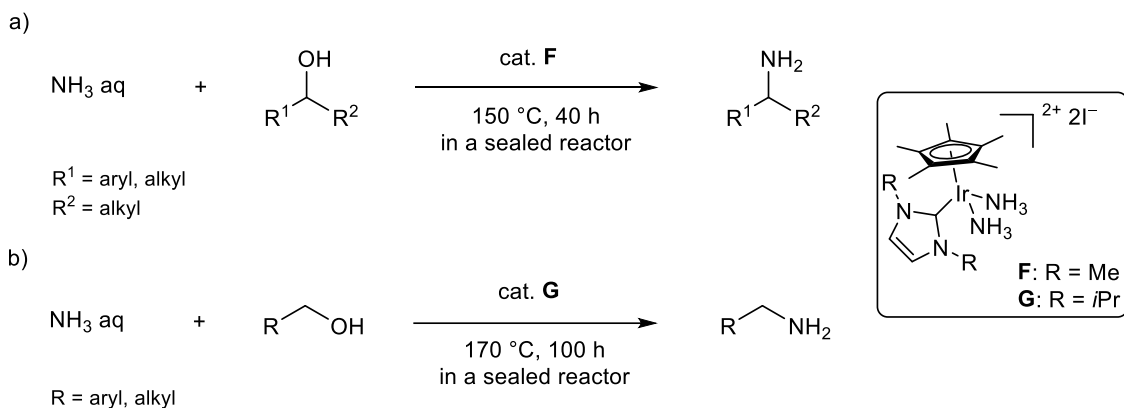
ここで注目すべきことは、選択的に第一級アミンの合成を可能とする触媒系の設計である。アルコールとアンモニアの触媒的 N-アルキル化は、生成物である第一級アミンが、反応系中でアンモニアと競争的な基質となるため、副反応として多重アルキル化体である第二級アミンが生成してしまう。第三級アミンにおいても同様の考え方で副生される。著者らは、第一級アミンを選択的に得るために、過剰量なアンモニア水を使用することや反応活性部位である触媒の金属中心周辺を立体的に高くする且つ強い電子供与能性で触媒活性を向上させる NHC 配位子を有する触媒を開発した。このような反応設計により高選択的第一級アミン合成を達成した。

このような N-アルキル化の連続的な反応における反応進行度を制御する反応系を開発することは、合成価値の高い化合物を選択的に得ることが可能となることや副生成物としての廃棄物を減らすことから更なる反応系の開発は必須といえる。

これらの反応においても、高温の反応温度が必要なことや過剰量のアンモニア水を必要

とすることなどの課題点は残されていた。

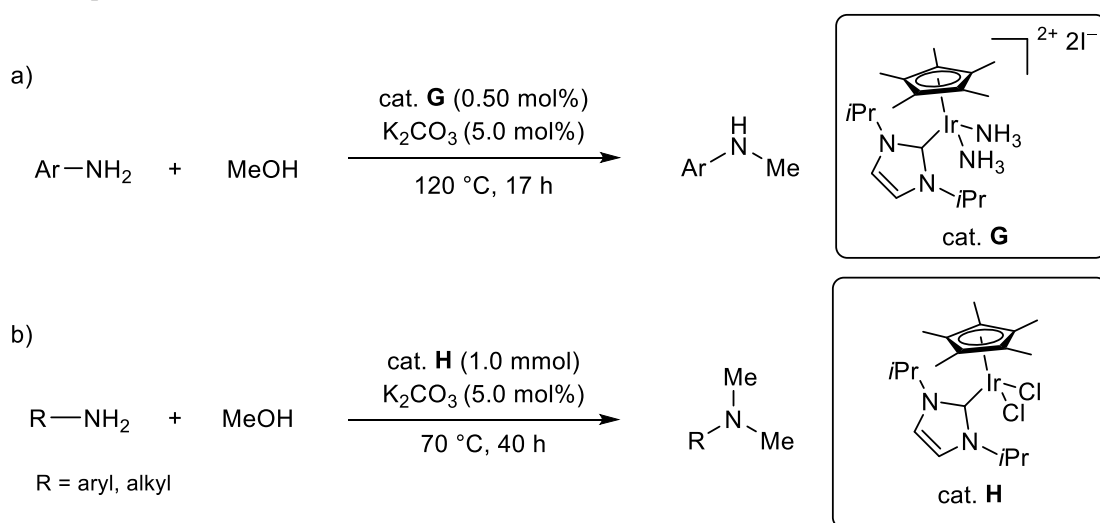
Scheme 8. N-Alkylation of aqueous ammonia with alcohols leading to primary amines catalyzed by water-soluble NHC complex of iridium.



さらに、これらの NHC 配位子を有するイリジウム触媒は、様々な N-アルキル化反応へ展開されてきた。

アルキル試薬であるアルコールにメタノールを用いた比較的温和な条件下での芳香族アミンの N-メチル化、脂肪族アミンの N, N-ジメチル化の選択的な反応系を開発している (Scheme 9)。^[25]この反応系は触媒の選択などの反応条件の簡便な変更によって選択性を高度に制御できる特徴があった。

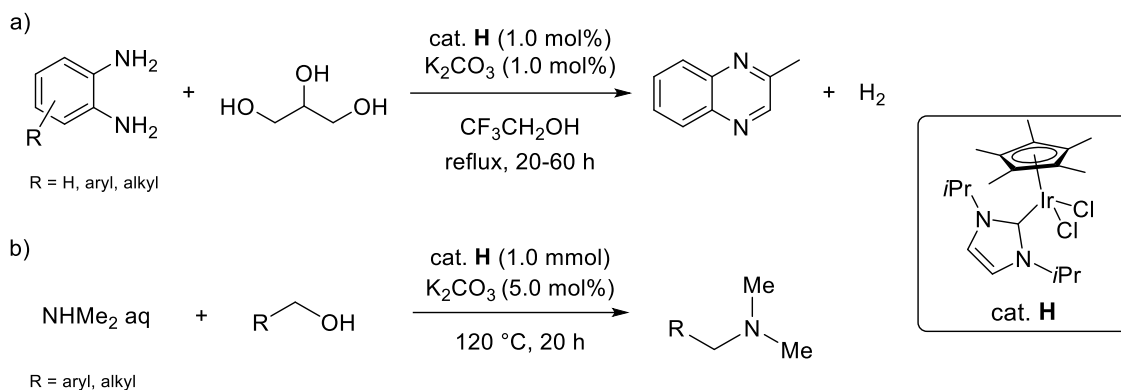
Scheme 9. N-Methylation and N, N-dimethylation of primary amines with methanol catalyzed by NHC complex of iridium.



また、この NHC イリジウム触媒は、グリセロールとジアミンによるキノリン類やキノキ

サリンの合成といったヘテロ環化合物を合成する N-アルキル化^[26]やジメチルアミンとアルコールとのジメチルアミノ化反応^[27]においても高活性を示した (Scheme 10)。

Scheme 10. N-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by NHC complex of iridium: (a) Synthesis of 1-methylquinoxaline derivatives from glycerol and diamines, and (b) N-dimethyl amination of aqueous dimethylamine with alcohols.



以上のことから、所属研究室では、グリーンケミストリーに沿った様々な水素借用戦略に基づく触媒的 N-アルキル化を実現するイリジウム錯体触媒の開発に取り組んできた。しかしながら、これらの触媒を使用しても、強塩基を必要とする反応や高温条件下でしか進行しない反応も未だあり、まだまだ開発の余地は残されていることも現状である。そのため、環境に配慮された安全で簡便な合成法を可能とする触媒系や目的物への高い選択的性を示す触媒系の開発は、環境問題及び資源の枯渇問題の解決の一助となる価値がある研究と言える。

1.5. 高分子ゲルの特徴、合成法、及び高分子ゲル触媒

この節では、第3章、第4章で用いられる高分子ゲルの特徴、合成方法について簡単に述べ、その上で高分子ゲル触媒の従来の活用例について紹介する。

高分子ゲルとは、架橋した高分子ネットワークの空間に液体（流体）を満すことができる状態の物質である。高分子ゲルは、高分子鎖の巨視的な運動性を失っているものの網目そのものは液体を保持して広がり、三次元的に著しく広がったコンホメーションを形成して膨潤することができる。このような柔軟性や構造を維持できる性質により、物質科学や生命現象の解明に魅力的な材料として注目されている（Figure 3）。^[28]

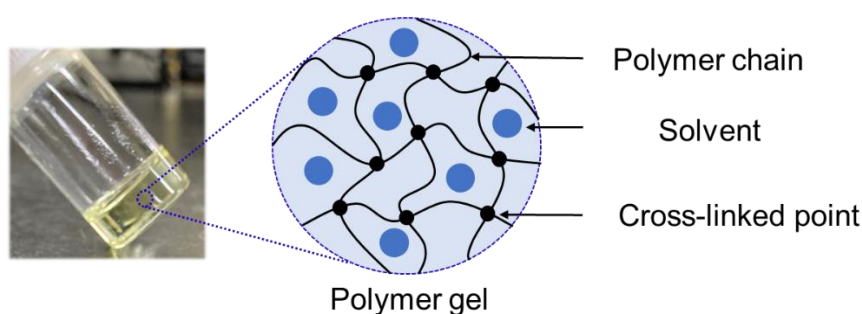


Figure 3. The characteristic polymer gel in chemical gel

高分子ゲルの一つである化学ゲルは一般的に、モノマーと架橋剤により開始剤を用いてフリーラジカル重合により合成される。^[29]この合成手法による高分子ゲルは、架橋点が不均一に存在する三次元網目鎖の構造となり、強度が低いことや副反応が生じてしまう課題点があった。そのため、ゲル内部の構造を精密に制御することは、ゲルの強度の向上やユニークな特徴をゲルへ付与できる可能性をもつことができ研究が盛んに行われてきた。

高分子ゲルの精密重合法の一つとして最も有力なものの一つとしてリビングラジカル重合法^[29b, 30]があげられるが、ここでは、私たちが本論文内で用いる可逆的付加-開裂連鎖移動重合（Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization ; RAFT 重合）について簡潔に述べることにする。

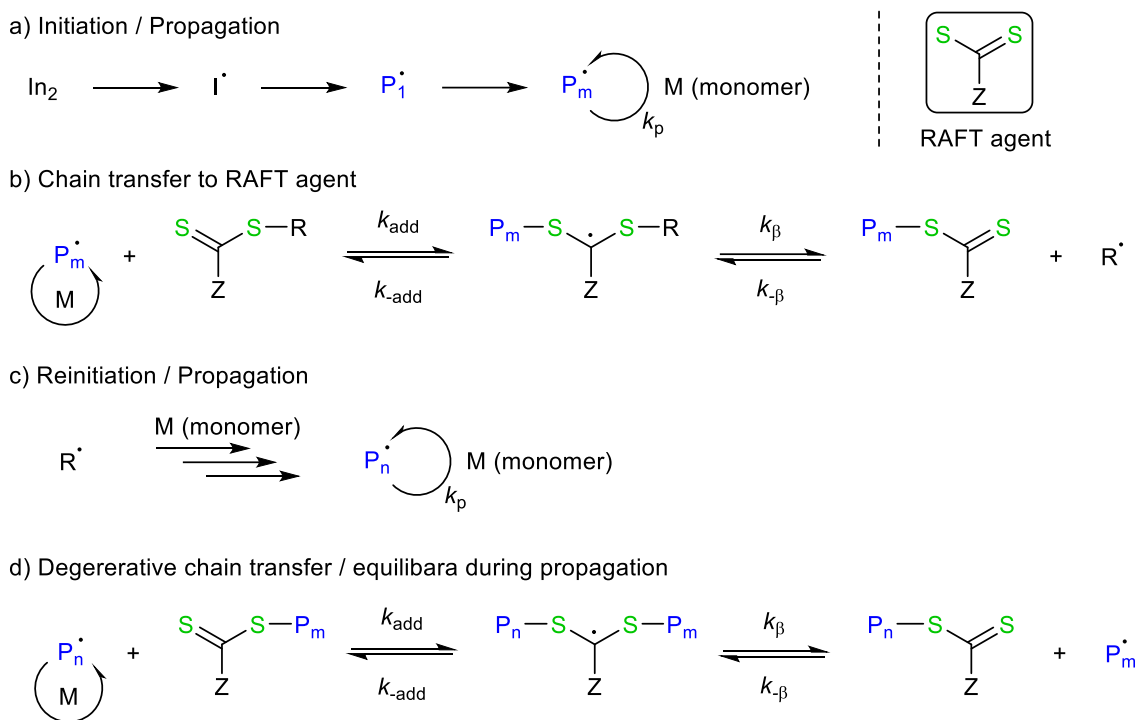
リビングラジカル重合とは、一時的に高分子鎖の成長を停止しているが可逆的に活性化されて再び活性種となるドーマント種とラジカル成長種との平衡によって停止反応がある程度抑制され、可逆的な交換反応によって分子量制御が可能となる重合反応のことである。基本的に解離-結合機構（NMRP: Nitroxide-Mediated Radical Polymerization 等）、原子移動機構（ATRP: Atom Transfer Radical Polymerization）、交換連鎖移動機構（RAFT 重合）といった3つの重合機構に分類できる。解離-結合機構とは、ドーマント種の共有結合が熱などの物理的刺激により1分子的に解離して、ラジカル種の可逆的な成長を経て重合が進行する機構である。原子移動機構とは、ドーマント種の共有結合に金属錯体などが触媒的に作用

する 2 分子的な活性化により、成長炭素ラジカル種が生成する。この時に、ドーマンと主に存在するハロゲン等の原子が金属によって引き抜かれることで重合が進行するが、この引き抜かれたハロゲンは再び末端に取り込まれてドーマン種が再生して進行する機構である。そして、交換連鎖移動機構は、成長炭素ラジカルが別の高分子鎖のドーマン末端に作用して、解離基を引き抜いて自らはドーマン種になる一方で相手の高分子末端が成長炭素ラジカルとなることで重合が進行する機構である。

この様なリビングラジカル重合の主な 3 つの手法の中でも RAFT 重合は比較的新しく 1990 年代頃から盛んに研究が行われてきている。^[29b,31] ATRP^[29b,32]や NMRP^[29b,33]にくらべて、Scheme 11 に示したようなチオカルボニル化合物である連鎖移動剤を通常のフリーラジカル重合系に加えるだけといった簡便な反応操作が特徴的である。また、官能基性モノマーが使用可能であり、水中でも重合可能であることやポリマー両末端を官能基化できることなども特徴としてもつ。

簡単に説明するとラジカル重合開始剤による開始反応によりラジカルが生成し、ラジカルポリマーを生成する (Scheme 11a)。そのポリマー成長末端が RAFT 剤へ化学的付加-開裂反応によりチオカルボニル基へ付加し、同時にラジカルが生じる部分 (R) が発生する (Scheme 11b)。その後、RAFT 剤から生じたラジカルが再び開始反応により成長反応が進行してポリマーラジカルを形成する (Scheme 11c)。そして再びポリマーラジカルと RAFT 剤とで可逆的付加-開裂反応を行う (Scheme 11d)。このようにポリマー鎖間での RAFT 重合を繰り返すことで、ポリマー鎖の分子量分布が制御されたポリマーが得られる。

Scheme 11. RAFT polymerization (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization)



次に、これらの RAFT 重合法を用いて、ゲル内部の構造を精密に設計した高分子ゲルの報告がある。^[34] トリチオカーボネート基を有する RAFT 剤を利用することで、両端の開始点から挿入反応によりポリマー鎖が成長する。また、この反応は、トリチオカーボネート部位である開始点を残したまま停止することができるため、異なる特性をもつポリマーを導入することが可能であり、ブロックポリマーの生成が可能となる。これらの特性を利用して、Figure 4 に示すように、ジビニル架橋剤の存在下水中で二官能性親水性マクロ CTA (Macro-Chain Transfer Agent) と *N*-イソプロピルアクリルアミド (以下 NIPAAm) との RAFT 重合を行うことで高分子ゲルを得ている。この条件下では、PNIPAAm ブロックの凝集と架橋がラジカル反応と同時に進行し、均質に分散した架橋ドメイン (以下 CD) 構造が形成される。モノマーに NIPAAm を用いてフリーラジカル重合で得たハイドロゲルでは、高温で収縮する特性があるためゲルが白濁してしまう。しかし、この高分子ゲルは、分子内の CD 構造と外側の高分子鎖との間で溶媒交換が生じることにより架橋点周辺に特異的な内部構造の変化を引き起こすが、巨視的な体積変化は起こらない特徴をもち、そのため高温においても白濁を生じないないことが既に知られている。このように、高分子ゲルの三次元網目ナノ構造を設計することで、未知である現象などの解明の一助となる可能性を有しているといえる。

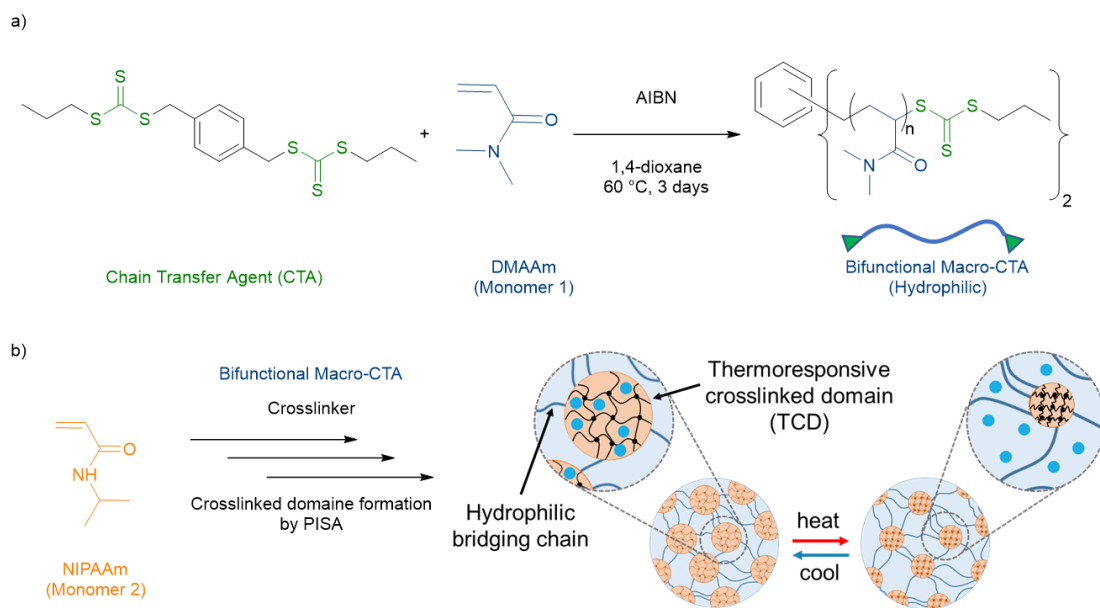


Figure 4. Hydrogel with a thermoresponsive cross-linked domain (CD) structure: (a) Synthesis of bifunctional macro-CTA, and (b) synthetic scheme via the Polymerization-Induced Self-Assembly (PISA) process using RAFT polymerization and thermoresponsive change of the internal structure triggered by water transfer in the network.

次に、高分子ゲルに有機金属錯体を導入した高分子ゲル錯体による応用例や高分子ゲル触媒を用いた反応について紹介する。まず、高分子ゲルにルテニウム触媒を導入することにより、Belousov-Zhabotinsky (BZ) 自励振動ゲルが吉田らによって報告された。^[35]このゲルは、ルテニウム触媒の酸化還元反応をゲルの機能として活用した魅力的なゲルであり、これによりバイオミメティック的な使用や血管などの生体物質の収縮運動などの解明にもつながっている (Figure 5)。

R. Yoshida et. al.

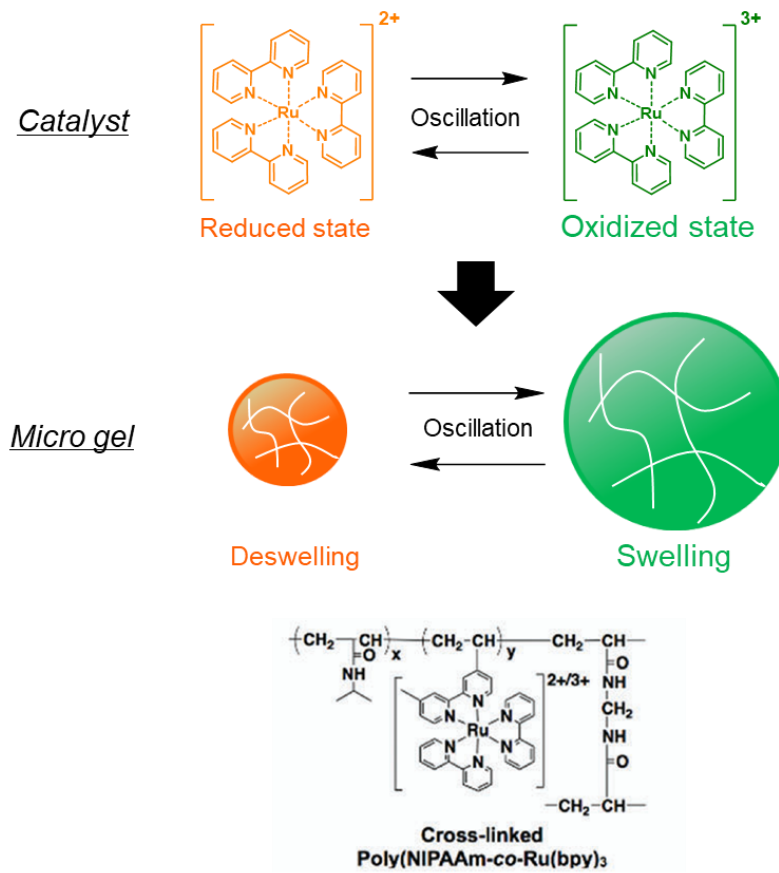
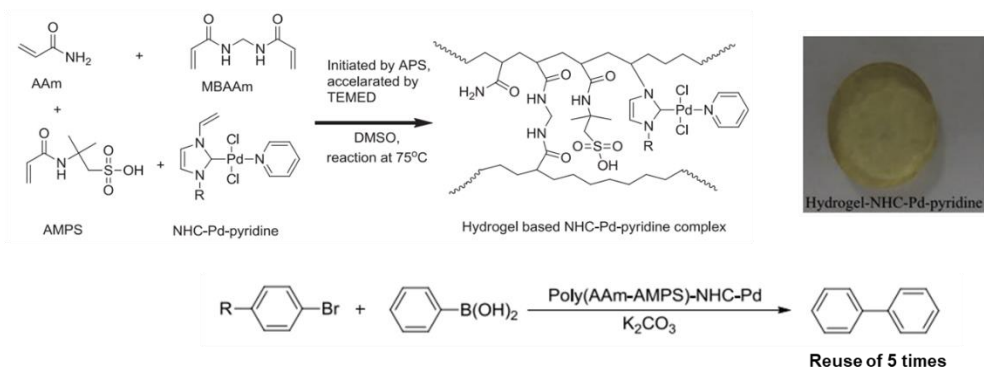


Figure 5. Application of the polymer gel having organometallic complexes: Belousov-Zhabotinsky gel; self-oscillating polymer gel utilized by oscillatory chemical reaction of ruthenium complex,

また、高分子ゲルへ配位子及び有機金属触媒をラジカル重合により導入した高分子ゲル触媒がある (Figure 6)。この触媒を用いてカップリング反応^[36]や酸化反応^[37]が報告されている。これらの反応において高分子ゲル触媒は高分子ゲルの不均一な担持体として利用することで回収再利用を行うことができる利点がある。しかし、これらの触媒反応においても高分子ゲルのナノ構造まで設計されている例はほとんどない。そのため、高分子ゲルのポリマー鎖の性質や構造の設計を取り入れることにより、新たな性質の高分子ゲル材料の開発及び高分子ゲルの特異な構造や性質を活かした新しい反応系の開発を期待できる。

a) A. Künkül *et. al.*



b) J. A. Johnson *et. al.*

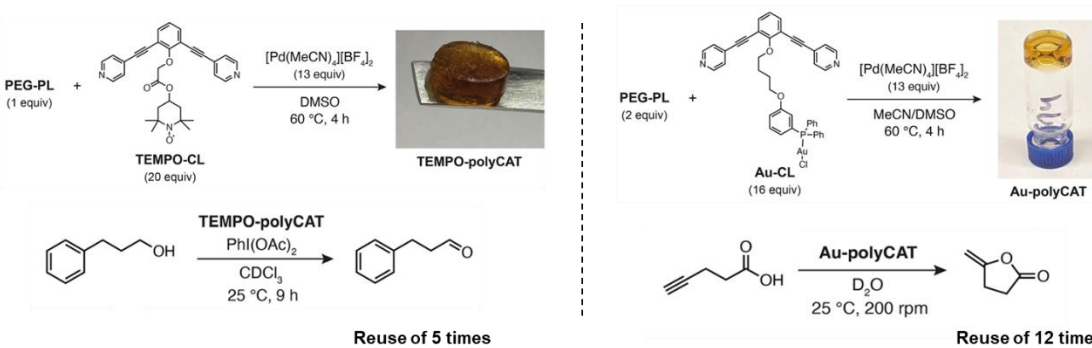


Figure 6. Application of the polymer gel having organometallic complexes: (a) Cross-capping reaction catalyzed by polymer gel catalysts, and (b) oxidation of alcohols catalyzed by polymer gel catalysts.

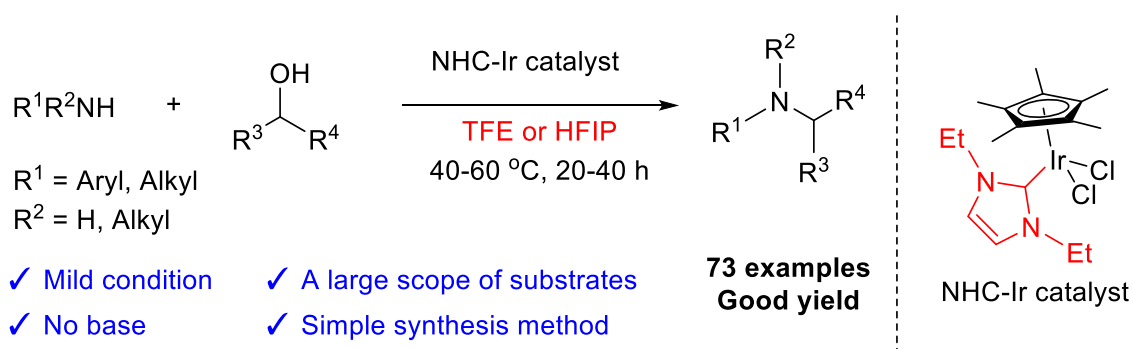
1.6. 博士論文の概要

本節では、本博士論文における各章の概要を説明する。これまでに述べてきたように、有機金属触媒を用いた水素借用戦略に基づく触媒的 N-アルキル化は SDGs やグリーンケミストリーの観点からも優れた手法であり、所属研究室により開発されたシンプルな NHC 配位子をもつイリジウム錯体触媒を用いたアルコールとアミンからの触媒系を発展することで分子変換反応における廃棄物の削減や反応系の省エネルギー化など SDGs における基板技術の創出へもつながると期待される。また、これらの錯体触媒を高分子ゲル分野へ展開することによって新しい触媒系の発展や新機能をもつ材料開発が期待できる。

第 2 章では NHC 配位子をもつイリジウム錯体触媒を用いたプロトン性溶媒中でのアルコールとアミンからの低温 N-アルキル化反応の開発について述べる (Scheme 12)。

既報では、水素借用戦略に基づく触媒的 N-アルキル化において高活性な NHC 配位子をもつ金属錯体触媒による温和な条件下での反応やプロトン性溶媒による反応促進などが報告されていた。しかし、いずれの反応も複雑な構造をもつ錯体や取り扱いにくい強塩基などの使用が必要であることや限られた基質にのみ適応可能などの課題点があった。そのため、今回、簡素な NHC 配位子を持つイリジウム錯体触媒をプロトン性溶媒と共に用いることにより、廃棄物となる塩基などの添加剤を用いることなく低温条件下で幅広い第二級、第三級アミン、及び環式アミンの合成を達成した。この触媒系は、反応温度の低下による省エネルギー化を実現しつつ、汎用性の拡大が可能となるため、有機合成分野における複数の課題を同時に解決できる環境調和性の高い反応系といえる。

Scheme 12. Low-temperature N-alkylation of amines with alcohols in protic solvents catalyzed by iridium complexes bearing N-heterocyclic carbene.



第 3 章ではアンモニア検知および触媒反応を可能とするイリジウム錯体を導入したナノ架橋ドメイン構造を有するハイドロゲル合成の開発について述べる (Figure 7)。

有機金属錯体を高分子ネットワーク中のナノドメインに組み込むことで、ゲル材料の設計の幅が広がることが期待される。本研究では、まず、新規イリジウム錯体モノマーを合成し、高分子ゲル中の均一に分散したナノドメイン構造（架橋ドメイン：CD）に新規イリジウム錯体モノマーを導入した高分子ゲルを設計した。合成したイリジウム錯体モノマーと *N*-イソプロピルアクリルアミドと架橋剤を併用し、親水性二官能性マクロ RAFT 剤を用いた RAFT 重合法により、イリジウム錯体を導入した CD 構造をもつ温度応答性ゲルの合成に成功した。このイリジウム錯体を導入した高分子ゲルは、熱応答的にアンモニアを感知して可視的な色調変化を示し、触媒としてもアミンとアルコールの触媒的 *N*-アルキル化に活性を示した。

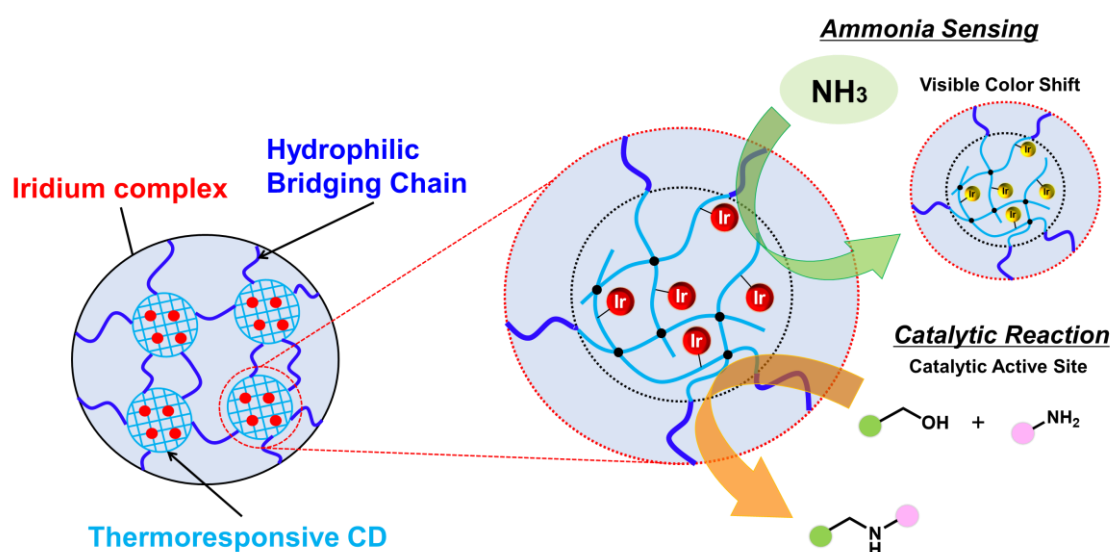


Figure 7. Synthesis of thermoresponsive polymer gels with CD containing iridium complexes for ammonia sensing and *N*-alkylation catalysis.

第 4 章では第 3 章で合成したイリジウム錯体を導入した架橋ドメイン構造を有する高分子ゲル触媒の構造機能を活用した反応進行度（モノアルキル化、ジアルキル化）における選択的な *N*-アルキル化の開発について述べる（Figure 8）。

高分子ゲル触媒は、リサイクル性だけでなく、ネットワーク構造の内部空間を利用したユニークな反応場が魅力である。特に、ゲルネットワーク内の触媒活性点周辺のナノ構造を設計することにより、様々な反応場をデザインできるようになる。本研究では、両親媒性ゲルの CD ナノ構造にイリジウム錯体を組み込むことで、様々なサイズの CD 構造をもつ高分子ゲル触媒を合成した。それを用いてアニリンとベンジルアルコールの *N*-アルキル化をモデル反応として触媒活性の調査と反応進行度における選択性を制御することを試みた。興味深いことに、高分子ゲル触媒の CD 構造の立体効果により、イリジウム錯体への基質のアクセス性を制御することが可能となった。それにより副生する *N,N*-ジベンジルアニリン（ジ

アルキル化体)の生成を抑制することができ、生成物である *N*-ベンジルアニリン (モノアルキル化体) を選択的に合成できるようになった。このように、ナノ構造の両親媒性ゲルを用いて触媒周辺のナノ空間を設計することにより、触媒的 *N*-アルキル化における第二級アミン合成の選択性を制御できることを検証した。

次章以降では、上記研究の詳細について説明する。

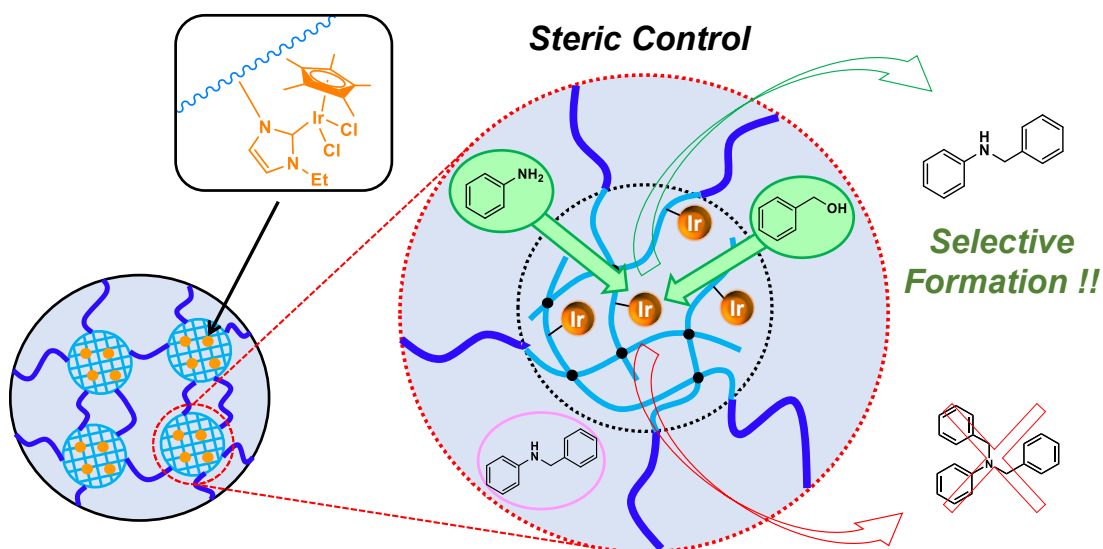


Figure 8. Selective N-alkylation reaction catalyzed by polymer gels with crosslinked domains containing iridium complexes.

1.7. 参考文献

- [1] a) I. T. Horváth and P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169-2173. b) P. Marion, B. Bernela, A. Piccirilli, B. Estrine, N. Patouillard, J. Guilbot and F. Jérôme, *Green Chem.* **2017**, *19*, 4973-4989. c) Helen F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 5082-5085. d) P. T. Anastas, J. C. Warner 著, 渡辺正・北島昌夫訳, 日本化学会, 化学技術戦略推進機構訳 編. グリーンケミストリー. 丸善, 1999, 124p.
- [2] a) R. Scheyvens, G. Banks and E. Hughes, *Sust. Dev.* **2016**, *24*, 371. b) United Nations Department of Economic and Social Affairs Sustainable Development (2022). THE 17 GOALS –Sustainable Development Goals. <https://sdgs.un.org/goals/> (accessed 2022-10-12)
- [3] a) G. Jenner, *J. Mol. Catal.* **1989**, *55*, 241–246. b) G. Cami-Kobeci, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 535–537. c) f) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 725–727. d) T. T. Dang, B. Ramalingam, S. P. Shan, A. M. Seayad, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2536–2540. e) D. Wei, P. Yang, C. Yu, F. Zhao, Y. Wang, and Z. Peng, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2254–2263.
- [4] G. Bartoli, G. Di Antonio, R. Giovannini, S. Giuli, S. Lanari, M. Paoletti, E. Marcantoni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919–1924. c) C. Chiappe, D. Pieraccini, *Green Chem.* **2003**, *5*, 193–197. d) R. N. Salvatore, A. S. Nagle, W. J. Kyung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674–683.
- [5] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224-2236.
- [6] Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725-2736.
- [7] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647–667.
- [8] a) S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1423-1426. b) D. W. Old, M. C. Harris, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1403-1406. c) Q. Dai, W. Gao, D. Liu, L. M. Kapes, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3928-3934.
- [9] (a) E. H. White, C. A. Eiliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5261-5262. (b) B. Miriyala, S. Bhattacharyya, J. S. Williamson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463-1471. (c) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, and R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849. (d) V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, and A. Börner, *Chem. Commun.*, **2000**, 1867. (e) T. Mizuta, S. Sakaguchi, and Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2195. (f) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84. (g) F. Alonso, P. Riente and M. Yus, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 379.
- [10] Y. Tsuji, K. T. Huh, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365–1370.
- [11] S. I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229–232.
- [12] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611-612.
- [13] A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881–8885.
- [14] a) S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis Wiley-VCH, Weinheim* **2006**. b) b) P. L.

- Arnold, *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 534. c) J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978-4008. d) I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642-670. e) A. KascatanNebioglu, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 884-895.
- [15] a) D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2009**, *28*, 321–325. b) S. P. Shan, X. Xiaoke, B. Gnanaprakasam, T. T. Dang, B. Ramalingam, H. V. Huynh, A. M. Seayad, *RSC Adv.* **2014**, *5*, 4434–4442. c) X. Feng, M. Huang, *Polyhedron* **2021**, *205*, 115289. d) J. Q. Li, P. G. Andersson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6131–6133. e) A. Bartoszewicz, R. Marcos, S. Sahoo, A. K. Inge, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14510–14519. f) M. Huang, Y. Li, Y. Li, S. Shu, Y. Liu, and Z. Ke, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 6213-6216. g) A. Bermejo-López, M. Raeder, E. Martínez-Castro, B. Martín-Matute, *Chem* **2022**, *8*, 3302–3323.
- [16] A. Fernandes, B. Royo, *Chemcatchem*, **2017**, *9*, 3912-3917.
- [17] A. Bartoszewicz, R. Marcos, S. Sahoo, A. K. Inge, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14510–14519.
- [18] a) T. J. Brown, M. Cumbes, L. J. Diorazio, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10489–10503. b) M. Vellakkaran, K. Singh, D. Banerjee, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8152–8158. c) M. Subaramanian, S. P. Midya, P. M. Ramar, E. Balaraman, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8899–8903. d) X.-B. Lan, Z. Ye, C. Yang, W. Li, J. Liu, M. Huang, Y. Liu, Z. Ke, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 860–865. e) A. B. Enyong, B. Moasser, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7553–7563. f) V. R. Jumde, L. Gonsalvi, A. Guerriero, M. Peruzzini, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1829–1833. g) L. Homberg, A. Roller, K. C. Hultsch, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3142–3147. h) Y. Wang, F. L. Zhang, Z. J. Liu, Z. J. Yao, *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 10310–10320.
- [19] a) S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13193–13198. b) S. Ruch, T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13279–13285.
- [20] S. Elangovan, J. Neumann, JB. Sortais, J. Kathrin, D. Christophe, M. Beller *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12641.
- [21] a) K. I. Fujita, S. Furukawa, R. Yamaguchi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 289-292. b) K. I. Fujita, N. Tanino, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 109-111. c) R. Kawahara, K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3643-3646. d) R. Kawahara, K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12790-12794. e) K. I. Fujita, R. Kawahara, T. Aikawa, R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9057-9060. f) M. Kuwahara, M. Nishioka, M. Yoshida, K. I. Fujita, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 3636-3640. g) R. Yamaguchi, C. Ikeda, Y. Takahashi, K. I. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8410-8412. h) K. I. Fujita, T. Wada, T. Shiraishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10886-10889.
- [22] a) K. I. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691–2694. b) K. I. Fujita, Z.

- Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687–2690. c) K. I. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525–3528. d) K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett* **2005**, *2005*, 560–571. e) K. I. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943–1954.
- [23] R. Kawahara, K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15108–15111.
- [24] K. I. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu, R. Yamaguchi, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1993–1997.
- [25] G. Toyooka, A. Tuji, K. I. Fujita, *Synthesis* **2018**, *50*, 4617–4626.
- [26] T. Tanaka, A. Enomoto, S. Furukawa, K. I. Fujita, *Catalysts* **2021**, *11*, 1200.
- [27] a) J. Jeong, K. I. Fujita, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202101499. b) J. Jeong, K. Fujita, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4053–4060.
- [28] a) P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, New York, Ithaca, **1953**, Chapter 9. b) O. Wichterle, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Interscience, New York, **1977**, *15*, 273–291. c) *Gels Handbook Vol. 1-4*, Academic Press, New York, **2000**. d) D. de Rossi, K. Kajiwara, Y. Osada, A. Yamauchi, *Polymer Gels-Fundamentals and Biomedical Applications*, Plenum Press, New York, **1991**. e) 長田義仁, K. デュセック, 柴山充弘, 浦山健治, *ゲルの科学*. 講談社, **2020**, 562p.
- [29] J. Brandrup, E.H. Immergut, E.A. Grulke eds., *Polymer Handbook*, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, **1999**. b) 遠藤剛, 澤本光男, 上垣外正己, 佐藤浩太郎, 青島貞人, 金岡鐘局, 平尾明, 杉山賢治, *高分子の合成 (上) ラジカル重合・カチオン重合・アニオン重合*. 講談社, **2020**, 479p.
- [30] a) T. Otsu, M. Yshida, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1982**, *3*, 127–132. b) T. Otsu, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2000**, *38*, 2121–2136. c) A. Goto, T. Fukuda, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 329–385.
- [31] a) G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379–410. b) J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 5559–5562.
- [32] a) C. J. Hawker, A. W. Bosman, E. Harth, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661–3688. b) B. B. Wayland, G. Poszmik, S. L. Mukerjee, M. Fryd, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7943–7944. c) A. Debaigne, J.-R. Caille, R. Jérôme, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1101–1104.
- [33] a) M. Kamigaito, T. Ando, M. Sawamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689–3746. b) K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921. c) J. S. Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614–5615.
- [34] a) S. Ida, H. Kitanaka, T. Ishikawa, S. Kanaoka, Y. Hirokawa, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 1701–1709. b) S. Ida, M. Morimura, H. Kitanaka, Y. Hirokawa, S. Kanaoka, *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 6122–6130. c) M. Morimura, S. Ida, M. Oyama, H. Takeshita, S. Kanaoka, *Macromolecules* **2021**, *54*, 1732–1741. d) S. Ida, T. Okuno, M. Morimura, K. Suzuki, H.

- Takeshita, M. Oyama, K. Nakajima, S. Kanaoka, *Polym. Chem.* **2022**, *13*, 3479-3488.
- [35] a) Y. S. Kim, R. Tamate, A. M. Akimoto, R. Yoshida, *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 38-54. b) R. Yoshida, *Polym. J.* **2022**, *54*, 827-849.
- [36] a) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem Rev.*, **2009**, *109*, 583-593 b) C. Künkül, N. Gürbüz, İ. Özdemir, *Int. J. Chem. Kinet.* **2019**, *51*, 931-942. c) C. Boztepe, A. Künkül, S. Yaşar, N. Gürbüz., *J Organomet Chem.*, **2018**, *872*, 123-134. d) Y. Wang, J. Zhang, W. Zhang, M. Zhang., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1923-1931.
- [37] C. M. Brown, D. J. Lundberg, J. R. Lamb, I. Kevlishvili, D. Kleinschmidt, Y. S. Alfaraj, H. J. Kulik, M. F. Ottaviani, N. J. Oldenhuis, J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13276-13284.

第 2 章

プロトン性溶媒中での NHC 配位子を有する

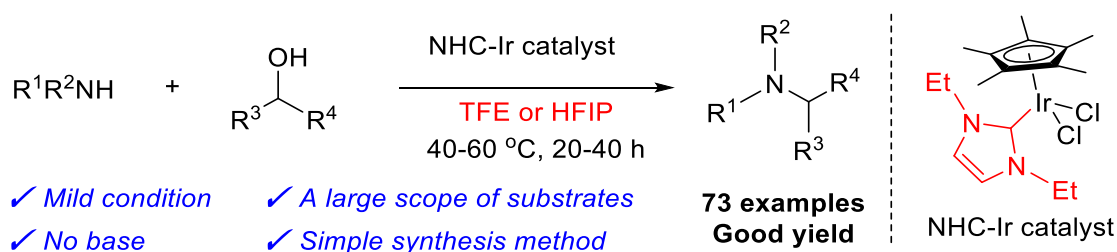
イリジウム錯体を触媒とした

アルコールとアミンの低温 N-アルキル化の開発

概要

本研究では、著者は含窒素複素環カルベン (NHC) 配位子をもつイリジウム錯体触媒を用いてプロトン性溶媒中で様々なアルコールとアミンからの低温条件下で N-アルキル化を可能とする触媒系の開発に成功した (Scheme 1)。本触媒系は、低毒性且つ代替資源ともなるアルコールを原料としていることや、簡便に合成できる錯体触媒とプロトン性溶媒を組み合わせることによって従来よりも低い反応温度で幅広い基質に対して適用できる。この反応系の省エネルギー化は、資源の枯渇問題の解決の一助となると考えられる。また、安全で簡便な合成手法であることも本触媒系の優れた特徴であり、合成化学分野における汎用性拡大へも寄与するものである。

Scheme 1. Low-temperature N-alkylation of amines with alcohols in protic solvents catalyzed by iridium complexes bearing N-heterocyclic carbene.

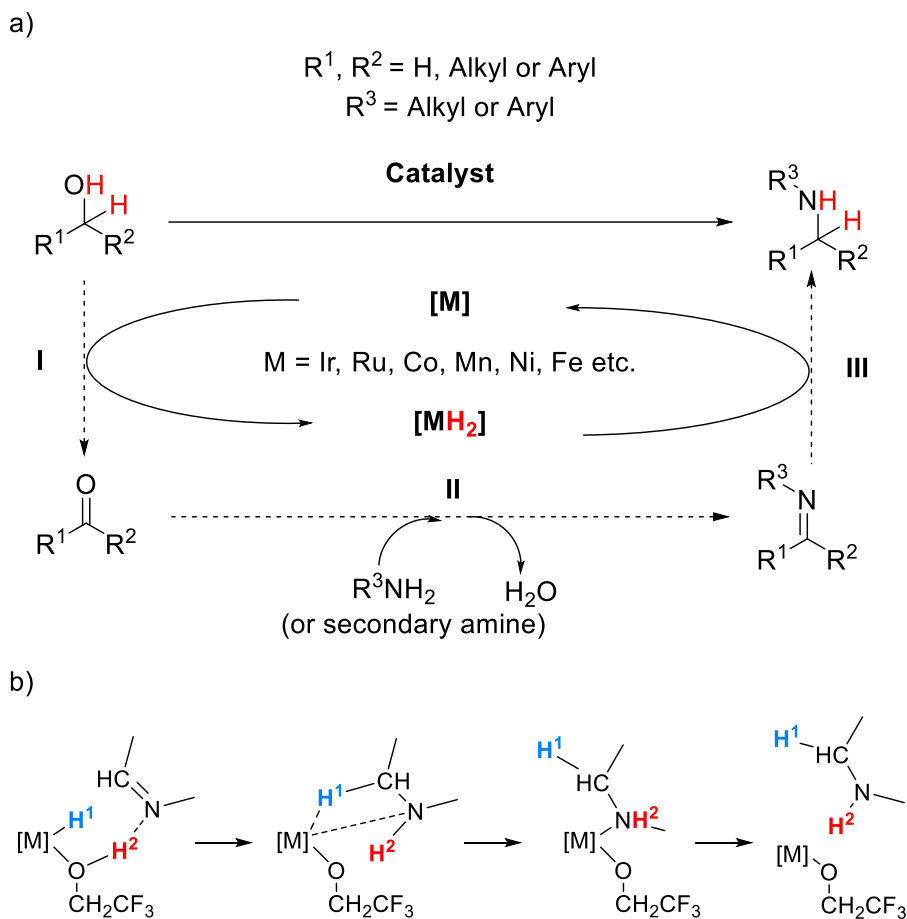


2.1. 序論

アミン類は、医薬、生物活性化合物、農薬、機能性材料など、さまざまな産業で幅広く使用されている化合物群の一つである。そのため、環境に配慮した反応系且つ簡便な合成法の開発が望まれている。^[1]

複雑な構造のアミンは、化学量論的量の無機塩基の存在下でアルキルハライドを用いる反応^[2]や、危険な還元試薬や高圧水素ガスを用いるカルボニル化合物の還元的アミノ化反応^[3]など、単純なアミンにアルキル基を結合させる (C-N 結合を形成させる) ことによって構築されるのが一般的である。しかし、これらの反応は、環境への配慮や安全性の観点から理想的な合成法とは言えない。近年、原子効率が高く、有害廃棄物が発生しないことから、様々な C-N 結合形成において、水素借用 (BH) 戦略が注目されている。^[4-11] BH 戦略による C-N 結合形成には、3つの過程がある (Scheme 2a)。まず、アルコールの脱水素反応により、カルボニル化合物と金属水素化物錯体が生成する (Step I)。第二に、カルボニル化合物とアミンの縮合によりイミンが生成する (Step II)。第三に、金属水素化物錯体からの移動水素化によってイミンを還元する (Step III)。

Scheme 2. (a) Borrowing hydrogen strategy for C-N bond formation. (b) Protonation of imine accelerated by coordination of protic solvent to metal hydride complex.



1980年代、渡辺ら^[4a]と村橋ら^[4b]は、ホスフィン配位子をもつルテニウム触媒を用いて、アルコールとアミンのN-アルキル化反応のBH戦略を開拓した。しかし、これらの反応は、180 °C の高温と過剰のアルコールを必要とすることや基質の使用範囲が限られること、また目的のアミンにおいて低い選択性を示していた。

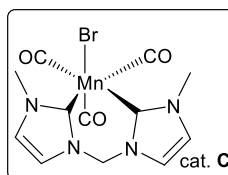
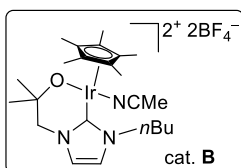
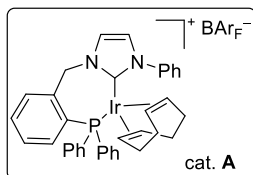
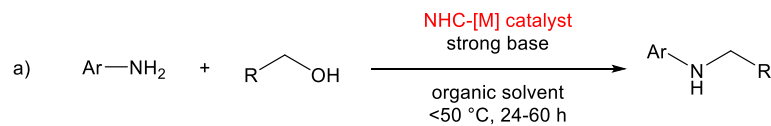
2006年以降、複数の研究者が、ホスフィン配位子の最適設計に基づき、より温和な条件下で、幅広い基質に対して効果的なルテニウム触媒によるN-アルキル化を達成した。^[4c,4f]しかし、これらの反応には、過剰量のアルコールを基質として使用することや過剰量のホスフィン配位子を添加剤として使用するため、原子効率が低く、大量の廃棄物が発生するといった環境上の問題もあった。

それ以来、様々な遷移金属や配位子を用いることで、アルコールとアミンの触媒的N-アルキル化が開発されてきた。^[4g-4l]

2010年には、Kempеらによって70 °C以下の反応温度で穏やかな反応条件下においてイ

リジウム触媒によるアルコールと芳香族アミンの N-アルキル化が報告された。^[5a]これ以降、穏やかな反応条件下でのアルコールと芳香族アミンの N-アルキル化も複数の研究者によって報告されてきた。^[5b-5f]

Scheme 3. N-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by organometallic catalysts: (a) Catalyst bearing NHC ligand. (b), (c), (d) in a protic solvent (2,2,2-trifluoroethanol: TFE).

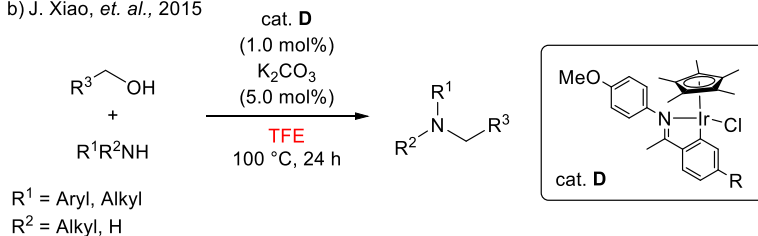


P.G. Andersson *et al.*, 2013

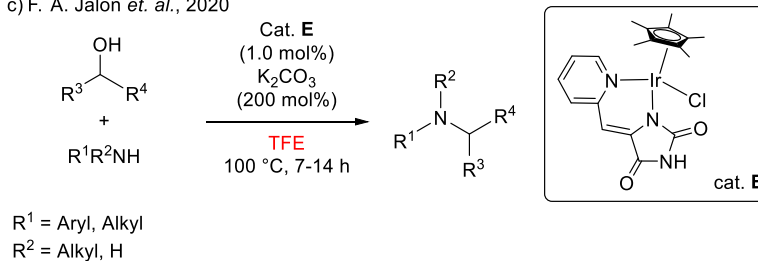
B. Martín-Matute *et al.*, 2012

Z. Ke *et al.*, 2019

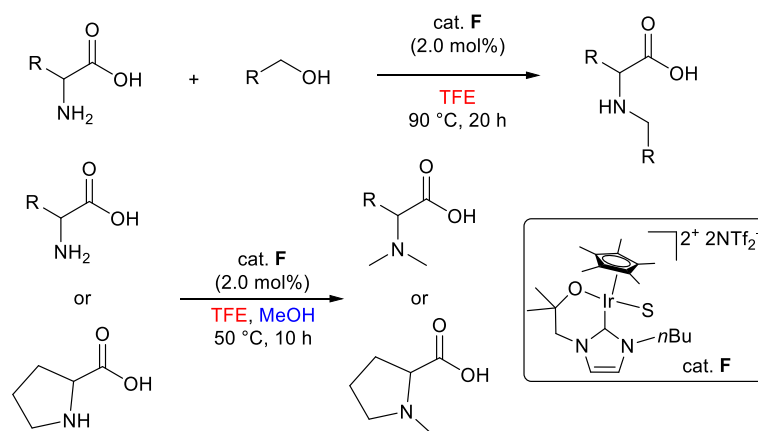
b) J. Xiao, *et al.*, 2015



c) F. A. Jalon *et al.*, 2020



d) B. Martín-Matute *et al.*, 2022



また、2009年以降、ホスフィン配位子の代替として 含窒素複素環カルベン (NHC) 配位子を含む遷移金属触媒を用いたアルコールとアミンの N-アルキル化が報告されている。^[6] NHC 配位子は、その強力な電子供与性により触媒の安定性と活性を高めることが可能である。特に、NHC 配位子は、錯体金属中心の電子密度を増加させるため、Step III (Scheme 2a) におけるイミンの移動水素化を促進させる。NHC 配位子の構造を設計することにより、60 °C 以下の反応温度で温和な反応条件下でアルコールと芳香族アミンによる N-アルキル化も報告されている。^[6d,6e]しかし、これらの反応は有機溶媒と強塩基を必要とした。

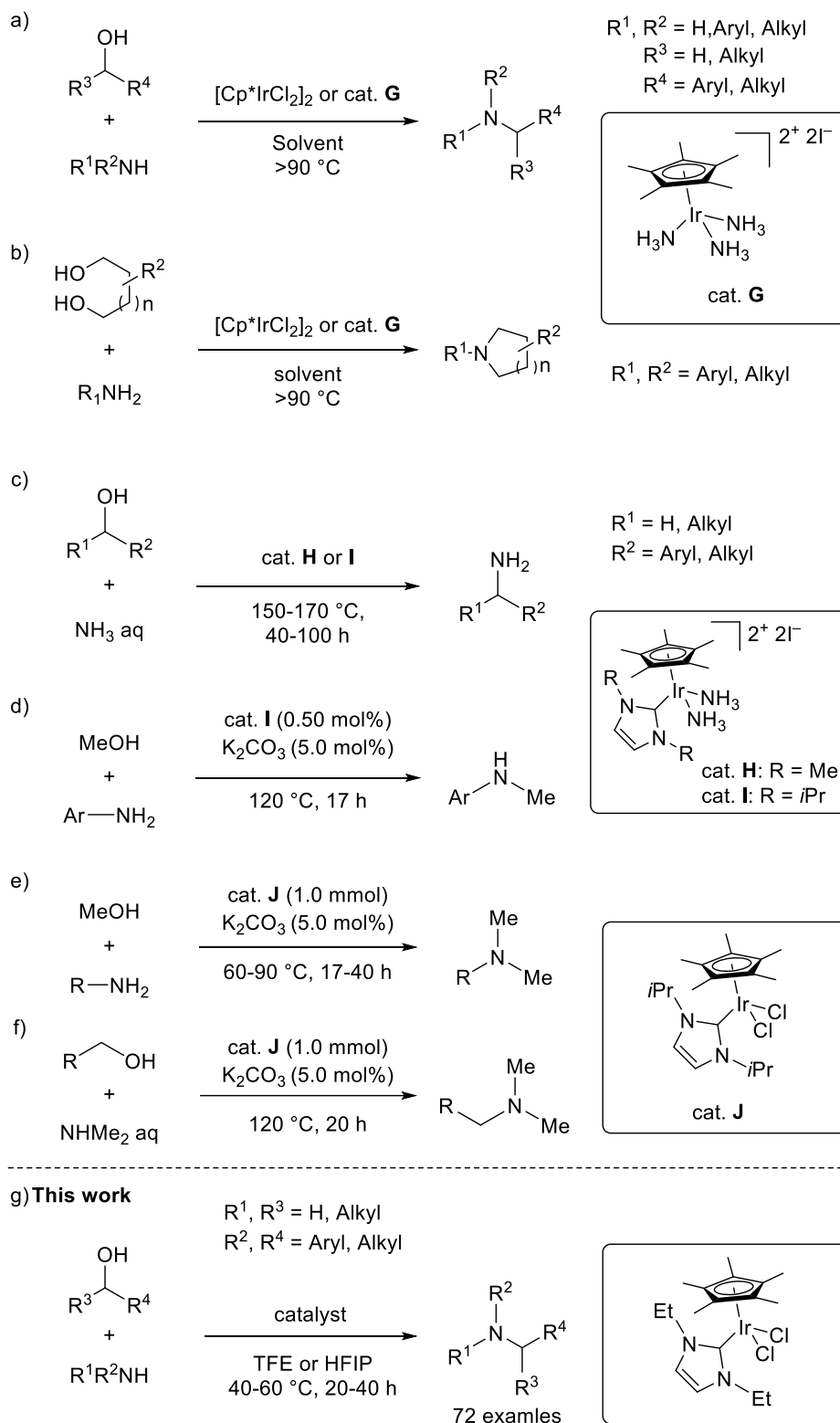
一方、反応中に生成する金属水素化物錯体へのアルコール (プロトン性溶媒) の配位により Scheme 1b に示すように、イミンの窒素原子へのプロトン化を補助するのに有効であることが報告されている。^[7]2015年には、温和な条件下でのプロトン性溶媒中でのイミンの水素化反応も報告された。^[8]

近年、プロトン性溶媒を用いたアルコールとアミンの触媒的 N-アルキル化においても、反応時間の短縮や強塩基を使用しない条件など、従来の報告^[9]よりも穏やかな条件下で達成されてきた (Scheme 3)。特に Martín-Matute らは、2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE) 中で、強塩基を用いずに α -アミノ酸とアルコールの触媒的 N-アルキル化を達成した。^[10]この反応においては、 α -アミノ酸の N-メチル化や N-ジメチル化でのみ 50 °C といった低温条件下で進行することに留まっていた (Scheme 3d)。

我々もこれまでに、 η^5 -ペンタメチルシクロペンタジエニル (Cp*) 配位子からなるイリジウム錯体触媒を用いて BH 戦略に基づいたアンモニアやアミンなどの窒素源とアルコールからの様々な N-アルキル化において高い触媒活性を示すことを報告してきた (Scheme 4)。^[11]さらには、単純な構造の NHC 配位子を有するイリジウム触媒により、芳香族アミンの選択的な N-メチル化^[11b]、メタノールをアルキル源とする脂肪族アミンの N,N-ジメチル化^[11c]、ジメチルアミンのアルコールとのジメチルアミノ化^[11d]に成功してきた。

また、アミンの簡便な合成法を確立するためには、合成法そのものに対する汎用性においても同時に考慮すべきであるといえる。すなわち、合成経路ができる限り少ない簡便な合成により得られる錯体触媒を用いることや、廃棄物となる塩基などをできる限り添加剤として使用しないことを考慮することを配慮した上で温和な条件を達成しうる反応系の開発が望まれている。我々は、簡便に合成可能な錯体触媒と反応を促進する効果的な反応溶媒を組み合わせることで、低温条件下でのアルコールとアミンの N-アルキル化の触媒系を目指すことにした。

Scheme 4. Various N-alkylation of nitrogen compound with alcohols catalyzed by iridium catalyst in our laboratory.



本研究では、簡便な合成法により得られる単純な構造の NHC 配位子からなるイリジウム錯体と TFE や 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) などのプロトン性溶媒を用いることにより、40~60 °C の温和な条件下で種々のアルキルアミンの合成に成功した。取り扱いが容易なプロトン性溶媒と単純な構造をもつ NHC 触媒のみを用いる簡便な合成法により、第一級および第二級アルキルアミンによる各種アルコールの N-アルキル化、更には芳香族アルコール及びジオールによる触媒的 N-アルキル化を達成しており、幅広い基質へも適応可能であることが示唆され、従来法よりも合成法としての汎用性の拡大に成功した。

2.2. 結果と考察

2.2.1 反応条件調査

まず、アニリンとベンジルアルコールをモデル基質として、モノアルキル化反応の最適条件を調査した (Table 1)。反応は、アニリン(1.0 mmol)とベンジルアルコール(1.0 mmol)を 0.5 mL の溶媒中、40 °C で 20 時間攪拌した。NHC 配位子の有無にかかわらず、6 種類のイリジウム触媒の触媒活性を比較した (entry 1-6)。[Cp*IrCl₂]₂ を用いた場合、N-ベンジルアニリンが少量しか得られなかった (entry 1)。対照的に、NHC 配位子をもつ触媒 **1-5** の活性は大きく向上した (entry 2-6)。この中で N-ベンジルアニリンの収率が最も高かったのは、NHC 配位子の窒素原子上にエチル基を有するイリジウム触媒 **2** を用いた場合であった (entry 3)。生成物の収率は、触媒量を 1.0 から 1.5 mol% に増やすことでさらに向上した (entry 7)。HFIP も溶媒として有効であったが (entry 10)、HFIP よりも入手が容易で経済的な TFE が最適な溶媒であると判断した。また、塩基を加えることで反応性は低下した (entry 11)。反応温度 40 °C、反応時間 20 時間において生成物は良好な収率で得ることができた (entry 12, 13)。室温(25 °C)での反応は、反応時間が 100 時間以上継続することで、良好な収率で N-ベンジルアニリンを生成した(entry 14)。以上の実験結果から温和な条件下での芳香族アミンの N-アルキル化の最適条件を entry 7 とした。これらの結果は、この触媒系を用いることにより低い反応温度 (例: 40 °C 程度) で生成物が得られることを示唆している。反応温度を TFE 溶媒の沸点 (78 °C) まで上昇させた場合において触媒量を 1.5 から 0.10 mol% まで減少させて良好な収率で N-ベンジルアニリンを生成することが可能であった (entry 15)。

Table 1. Optimization of conditions for N-alkylation of aniline with benzyl alcohol.

cat. 1 cat. 2 cat. 3

cat. 4 cat. 5

1.0 mmol 1.0 mmol

solvent, temp., time

entry	cat.	cat. loading (mol%Ir)	solvent	temp. (°C)	time (h)	conv. (%) ^[b]	yield (%) ^[c]
1	[Cp*IrCl ₂] ₂	1.0	TFE	40	20	3	3
2	cat. 1	1.0	TFE	40	20	39	39
3	cat. 2	1.0	TFE	40	20	83	82
4	cat. 3	1.0	TFE	40	20	60	58
5	cat. 4	1.0	TFE	40	20	46	42
6	cat. 5	1.0	TFE	40	20	15	13
7	cat. 2	1.5	TFE	40	20	97	96
8	cat. 2	1.5	MeOH	40	20	34	34
9	cat. 2	1.5	Toluene	40	20	trace	trace
10	cat. 2	1.5	HFIP	40	20	99	82
11 ^[d]	cat. 2	1.5	TFE	40	20	35	34
12	cat. 2	1.5	TFE	40	6	46	44
13	cat. 2	1.5	TFE	30	20	73	72
14	cat. 2	1.5	TFE	25	110	75	75
15	cat. 2	0.10	TFE	78	20	95	89

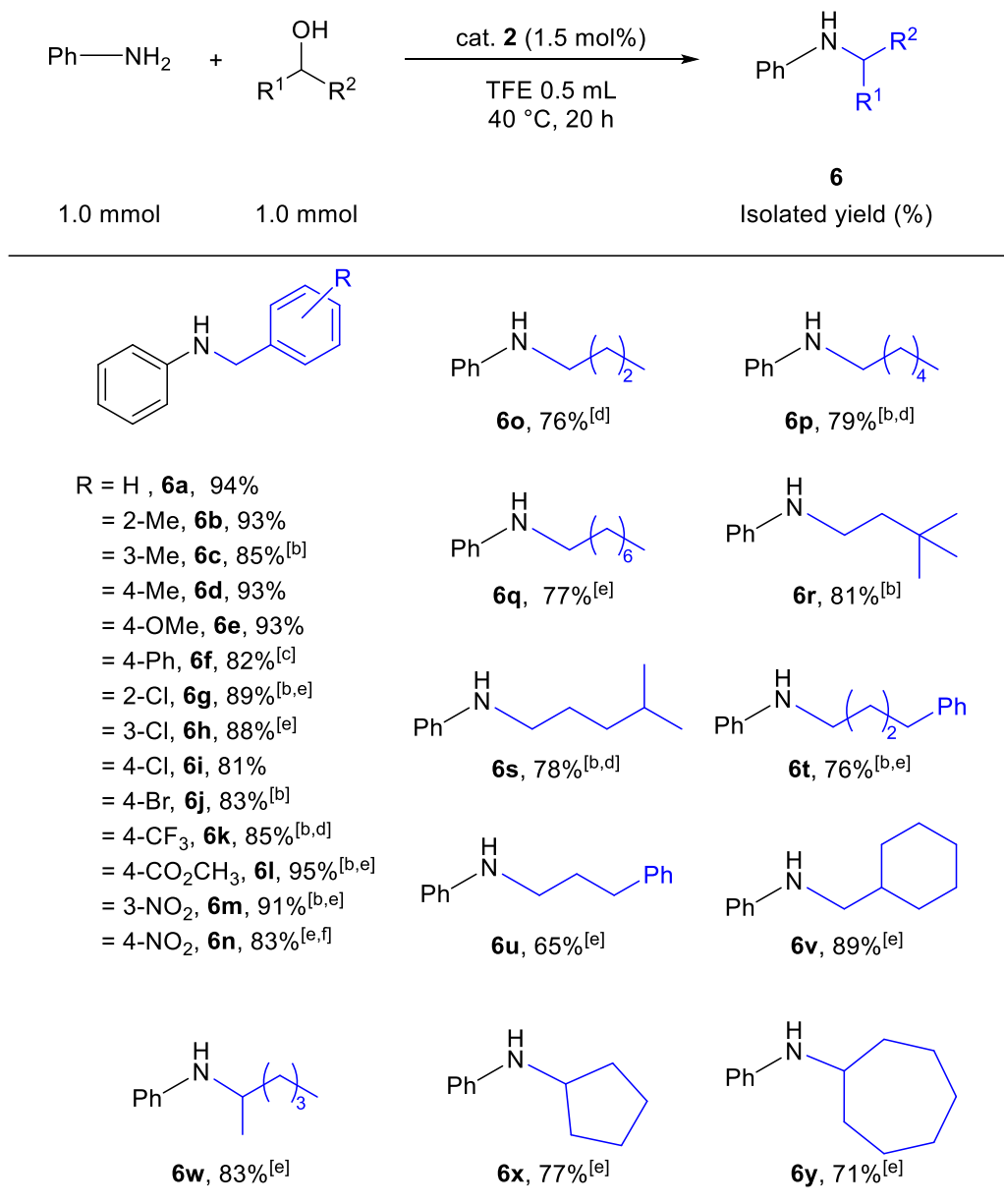
[a] The reaction was carried out with aniline (1.0 mmol), benzyl alcohol (1.0 mmol) and Ir catalyst in solvent (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Conversion of benzyl alcohol determined by GC. [c] Yield of *N*-benzylaniline determined by GC. [d] The reaction was carried out with K₂CO₃ (5.0 mol%).

2.2.2. 基質適応範囲の探索 1

続いて、Table 1 の最適条件を用いて様々な置換基をもつベンジルアルコールとアニリンの N-アルキル化を調査した。(Table 2)。芳香族アルコール(**6b-6n**)の芳香環上のオルト位、メタ位、パラ位に電子供与性基、電子求引性基、ハロゲン基を有する基質では、生成物は良好な収率で得られた。また、フェニル基を有するベンジルアルコール(**6f**)では、基質と生成物の溶解度が低いため、溶媒量を 2.0 mL に増やす必要があったが、反応は良好に進行した。芳香環上にクロロ基 (**6g, 6h**)、エステル基 (**6l**)、トリフルオロメチル基 (**6k**) およびニトロ基 (**6m, 6n**) のような電子求引性基を有する基質を用いた反応では、50 °C および 60 °C の高温にすることで良好に進行した。芳香族アミンとベンジルアルコール(**6a**)との反応では、N,N-ジアルキル化生成物はほとんど得られず、モノアルキル化生成物が選択的に得られた。

さらに、アニリンと脂肪族アルコールとの N-アルキル化により、種々のアルキル化されたアミン(**6o-6y**)が生成した。直鎖アルコール、フェニル基を有する脂肪族アルコール(**6t, 6u**) および第二級アルコールの場合、温度を 50~60 °C に上げるか、反応時間を 40 時間にするにより、目的の生成物が良好な収率で得られた。また、第一級脂肪族アルコールを基質とする反応では、約 10%の N,N-ジアルキル化生成物が生成した。この結果、アニリンとベンジルアルコールの反応に比べ、モノアルキル化生成物の収率が低くなった。

Table 2. N-Alkylation of aniline with various alcohols catalyzed by **2**.^[a]

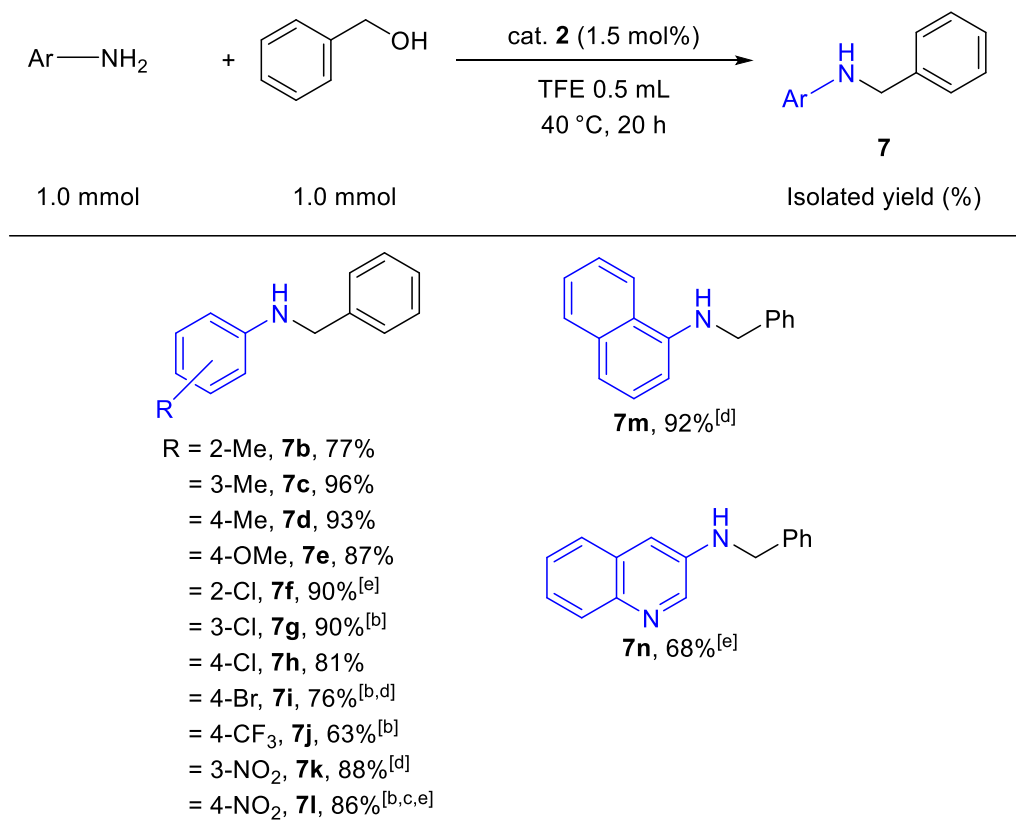


[a] The reaction was carried out with aniline (1.0 mmol), aliphatic alcohol (1.0 mmol) and Ir catalyst (1.5 mol%) in TFE (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Reaction time was 40 h. [c] TFE (2.0 mL) was used as solvent. [d] Reaction temperature was 50 °C. [e] Reaction temperature was 60 °C. [f] The reaction was carried out with cat. **2** (3.0 mol%).

また、様々な置換基を有するアニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化についても調査をおこなった。芳香族基のオルト位、メタ位、パラ位に電子供与性基、電子求引性基、ハロゲン基をもつ基質では、中程度から良好な収率で生成物が得られた。しかし、芳香族基のオルト位にクロロ基をもつ基質 (**7f**)、パラ位にブロモ基をもつ基質 (**7i**)、または芳香族

基上に強い電子求引性のニトロ基をもつ基質 (**7k** および **7l**) の場合、収率よく生成物を得るためには反応温度を 50 °C または 60 °C に上げる必要があった。ナフタレン環 (**7m**) またはイソキノリン環 (**7n**) をもつ基質の場合は、基質を溶解させるために反応温度を上げることで収率よく生成物を得ることができた。

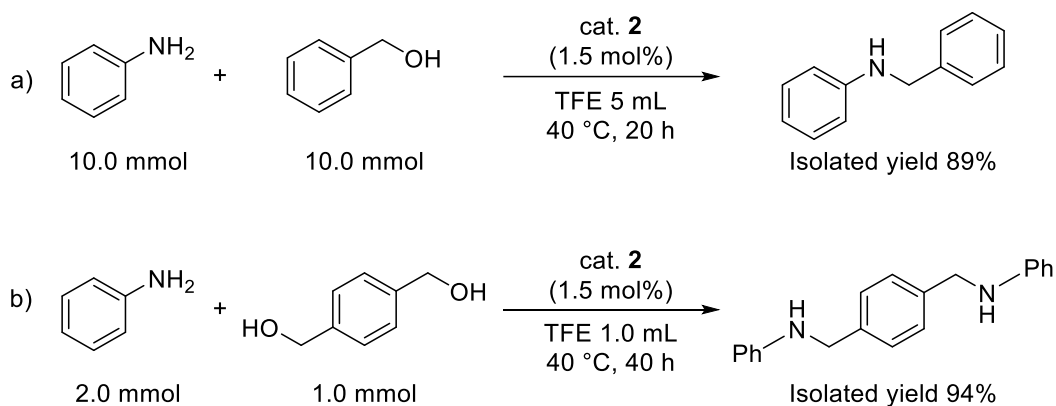
Table 3. N-Alkylation of substituted arylamine with benzyl alcohol catalyzed by **2**.^[a]



[a] The reaction was carried out with aniline (1.0 mmol), aliphatic alcohol (1.0 mmol) and Ir catalyst (1.5 mol%) in TFE (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Reaction time was 40 h. [c] The reaction was carried out with cat. **2** (3.0 mol%). [d] Reaction temperature was 50 °C. [e] Reaction temperature was 60 °C.

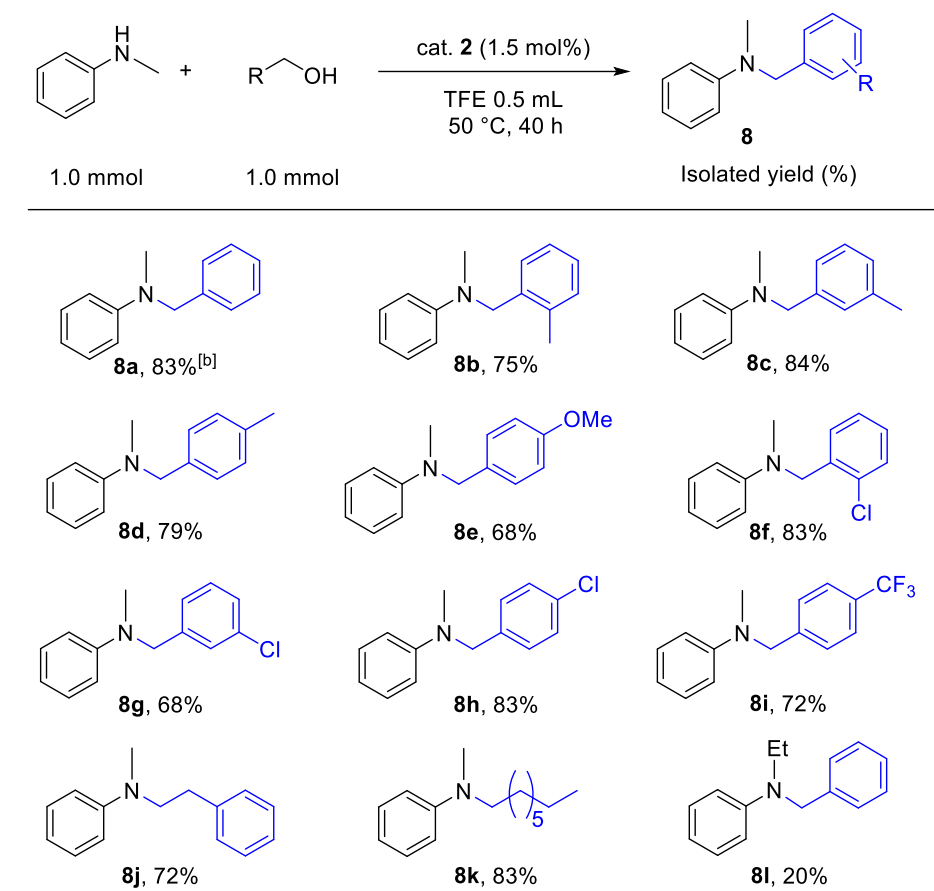
さらに、最適条件に基づいてスケールアップ実験を行った (Scheme 5a)。アニリン(10.0 mmol)とベンジルアルコール(10.0 mmol)を反応させると、*N*-ベンジルアニリンが 89%の収率で得られた。*p*-キシリレンジアミン(1.0 mmol)とアニリン(2 mmol)を TFE (1.0 mL)中 40 °C で 40 時間反応させると良好な収率で *N,N'*-ジフェニル-*p*-キシリレンジアミンが得られた (Scheme 5b)。

Scheme 5. (a) Gram-scale experiments and (b) *N,N'*-dialkylation of aniline with *p*-xylyleneglicol catalyzed by **2**.



次に、第二級芳香族アミンをアルコールで *N*-アルキル化することによる第三級アミン合成の基質適応範囲を調査した (Table 4)。 *N*-メチルアニリン(1.0 mmol)と様々な置換基を有するベンジルアルコール(1.0 mmol)の反応は、反応温度 50 °C で 40 時間攪拌することにより生成物である第三級アミンが良好な収率で得られた。基質にベンジルアルコールを用いた場合は 40 °C で生成物を良好な収率で得ることができた(**8a**)。しかし、*N*-エチルアニリン(**8l**)を用いた場合においては生成物の収率が低かった。

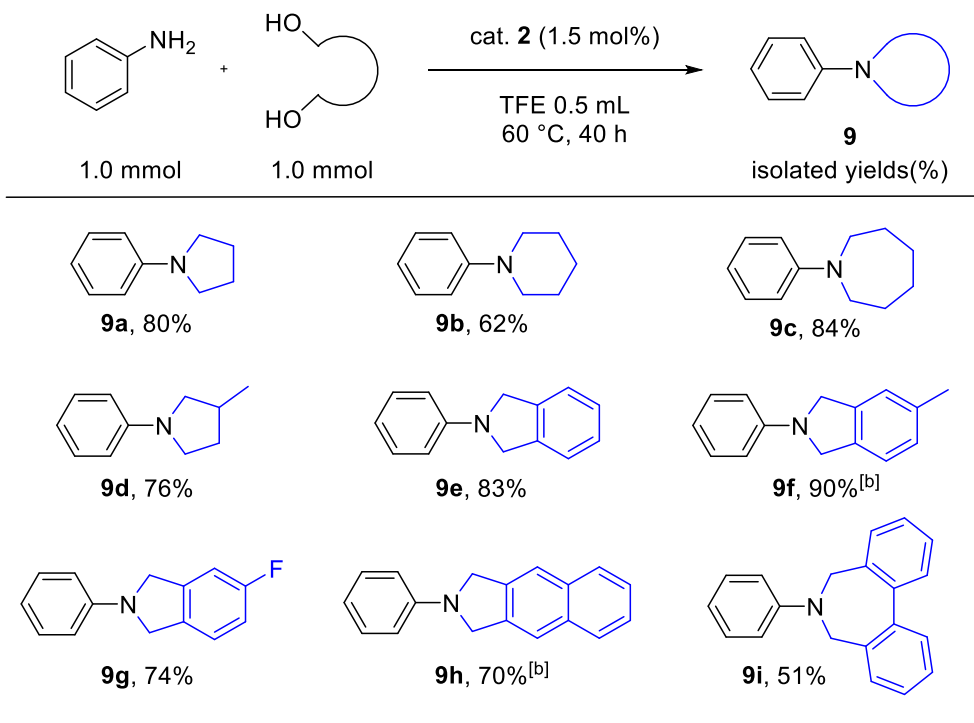
Table 4. N-Alkylation of secondary aromatic amines with various substituted benzyl alcohols catalyzed by **2**.^[a]



[a] The reaction was carried out with N-methylaniline (1.0 mmol), benzyl alcohols (1.0 mmol) and Ir catalyst (1.5 mol%) in TFE (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Reaction temperature was 40 °C.

さらに、アニリンとジオールの触媒的 N-ヘテロ環化反応についても調査した (Table 5)。アニリンとジオールをそれぞれ 1.0 mmol 用いて、触媒 **2** (1.5 mol%)、0.5 mL の溶媒中 60 °C で 40 時間反応を行った。脂肪族ジオール(**9a-9d**)を使用した場合、良好な収率で生成物を得ることができた。アルキル基の 2 位にメチル基をもつブタンジオール(**9d**)を用いた場合においても反応は良好に進行した。芳香族ジオールの場合においては、基質の溶解性の問題を克服するために溶媒の量を増やす (1.0 mL) ことで収率よく生成物を得ることを可能とした (**9f, 9h**)。

Table 5. N-Heterocyclization of aniline with various diols catalyzed by **2**.^[a]



[a] The reaction was carried out with aniline (1.0 mmol), diol (1.0 mmol) and Ir catalyst (1.5 mol%) in TFE (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] TFE (1.0 mL) was used as a solvent.

2.2.3. 最適条件調査 2

次に、第一級脂肪族アミンの N-アルキル化について調査した。まず、モデル反応としてヘキシルアミンとベンジルアルコールの N-アルキル化を検討した (Table 6)。ヘキシルアミン (1.0 mmol)、ベンジルアルコール (1.0 mmol) およびイリジウム触媒 (1.5 mol%) を溶媒 (0.5 mL) に溶解させて反応を行った。生成物の収率は、¹H NMR 分析法によって測定した。まず、芳香族アミンのアルコールによる N-アルキル化の最適条件を検討した (entry 1)。しかし、反応はほとんど進行せず、生成物は得られなかった。これは、脂肪族アミンの塩基性が強く、TFE のプロトン効果を低下させることで反応性に影響を与えたためだと考えられる。そこで、TFE ($pK_a = 12.5$) よりも酸性度の高い HFIP ($pK_a = 9.3$) を用いて反応を行うこととした。反応性は、特に $[Cp^*IrCl_2]_2$ と NHC 配位子をもつ触媒 **1** および **2** (entry 2-4) で大きく改善された。そして反応時間を 40 時間で、触媒 **2** を用いた反応が最も高い生成物の収率を示したため (entry 8)、これを最適条件とした。

Table 6. Optimization of conditions for N-alkylation of hexylamine with benzyl alcohol.^[a]

CCCCCCN + c1ccc(cc1)CO
 $\xrightarrow[\text{solvent, 40 } ^\circ\text{C, 20 h}]{\text{cat. (1.5 mol\%Ir)}}$
CCCCCCNCc1ccccc1

1.0 mmol 1.0 mmol

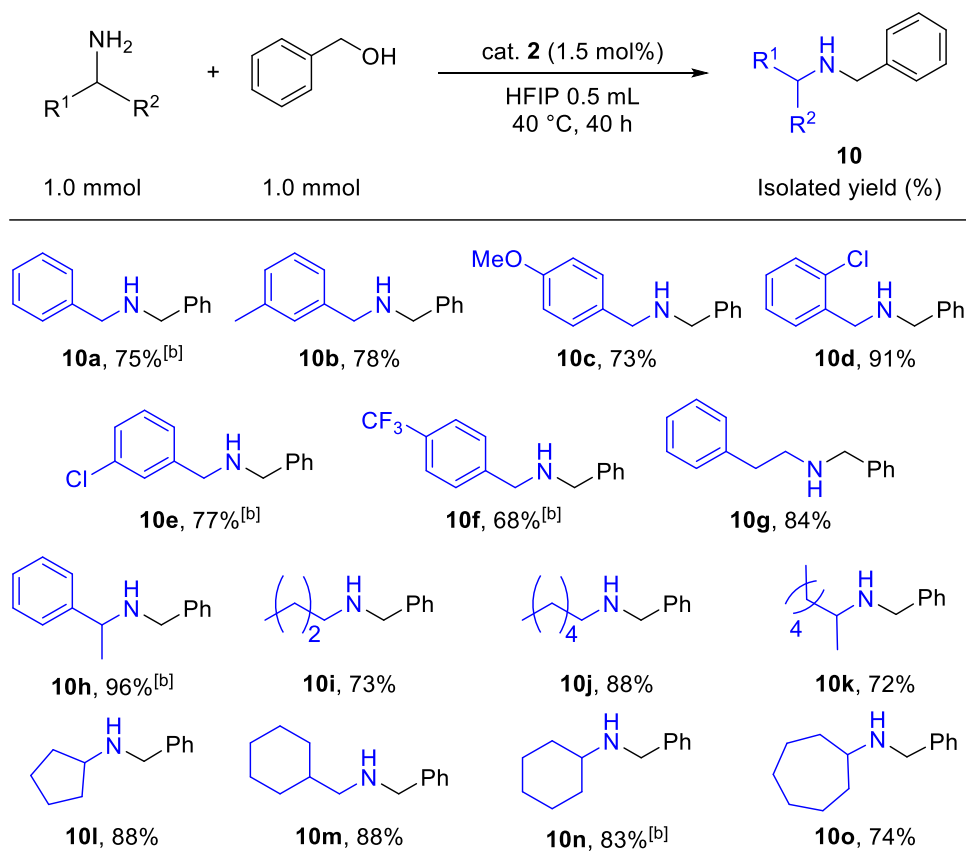
entry	cat.	solvent	conv. (%) ^[b]	yield (%) ^[c]
1	cat. 2	TFE	<1	N.D.
2	[Cp*IrCl ₂] ₂	HFIP	31	27
3	cat. 1	HFIP	32	27
4	cat. 2	HFIP	86	81
5	cat. 3	HFIP	12	5
6	cat. 4	HFIP	16	13
7	cat. 5	HFIP	<1	trace
8 ^[d]	cat. 2	HFIP	99	94
9 ^[d]	[Cp*IrCl ₂] ₂	HFIP	50	48

[a] The reaction was carried out with hexylamine (1.0 mmol), benzyl alcohol (1.0 mmol) and Ir catalyst (1.5 mol%) in solvent (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Conversion of benzyl alcohol determined by ¹H NMR. [c] Yield of N-hexylbenzylamine determined by ¹H NMR. [d] Reaction time was 40 h.

2.2.4. 基質適応範囲の探索 2

Table 6 の最適条件を用いて、様々な脂肪族アミンとベンジルアルコールを用いた N-アルキル化における基質適応範囲を調査した (Table 7)。生成物はシリカカラムクロマトグラフィーを用いて単離精製することで生成物の収率を求めた。ほとんどの基質において反応時間を 40 時間に延ばすことで良好な収率で目的物を得ることに成功した。また、ベンジルアミン(**10a**)、*m*-クロロベンジルアミン(**10e**)、*p*-トリフルオロメチルベンジルアミン(**10f**)、1-フェニルエチルアミン(**10h**)、シクロヘキシルアミン(**10n**)を基質とする場合、反応時間を 20 時間で良好な収率で生成物が得られた。

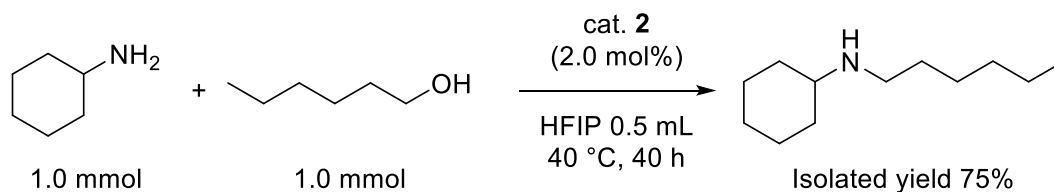
Table 7. N-Alkylation of various amines with benzyl alcohol catalyzed by **2**.^[a]



[a] The reaction was carried out with aliphatic amine (1.0 mmol), benzyl alcohol (1.0 mmol) and Ir catalyst (1.5 mol%) in HFIP (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Reaction time was 20 h.

次に、脂肪族アミンと脂肪族アルコールの N-アルキル化を調査した (Scheme 6)。シクロヘキシルアミン(1.0 mmol)、1-ヘキサノール(1.0 mmol)および触媒 **2** (2.0 mol%)を HFIP(0.5 mL)中 40 °Cで 40 時間反応させることにより N-ヘキシルシクロヘキシルアミンを単離収率 75%で得ることに成功した。

Scheme 6. N-alkylation of aliphatic amine with aliphatic alcohol catalyzed by **2**.



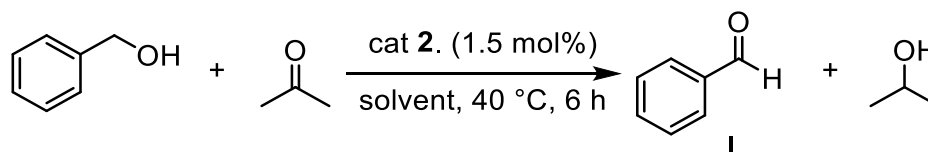
2.3. 反応機構調査

2.3.1. プロトン性溶媒による効果の調査

本研究では、プロトン性溶媒として TFE または HFIP を用いた場合、この触媒系でのアルコールとアミンの N-アルキル化が良好に進行することを見出した。そこで、触媒反応に及ぼす溶媒の影響を調査した (Table 8-11)。

まず、プロトン性溶媒として TFE、一般的な溶媒としてトルエンを用いて、イリジウム錯体触媒によるアルコールの Oppenauer 型酸化を経てアルデヒド中間体を生成する移動水素化反応の比較実験を行った (Table 8)。ベンジルアルコール(1.0 mmol)、プロトン受容体としてアセトン(20 mmol)、触媒 **2** (1.5 mol%)を溶媒 (0.5 mL)に溶解させ、40 °C で 6 時間反応させた。異なる溶媒における反応結果を比較すると、この触媒系において溶媒による影響がないことが示唆された (entry 1, 2)。また、触媒 **2** を使用しない条件においてベンズアルデヒド生成物の収率は極めて低かった (entry 3, 4)。

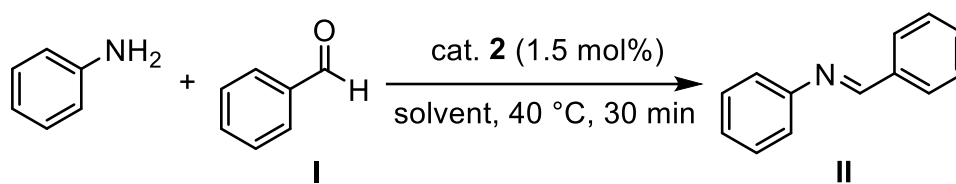
Table 8. Hydrogen transfer by Oppenauer oxidation of benzyl alcohol.^[a]



entry	solvent	yield of I (%) ^[b]
1	TFE	15
2	Toluene	11
3 ^[c]	TFE	trace
4 ^[c]	Toluene	trace

[a] The reaction was carried out with benzyl alcohol (1.0 mmol), acetone (20 mmol) and Ir catalyst **2** (1.5 mol%) in solvent (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Yield of benzaldehyde determined by GC. [c] No Ir catalyst **2**.

続いて、反応系で生成したアルデヒド中間体にアミンが求核付加してイミン中間体が生成する過程について調査することで、TFE とトルエンの反応性を比較した (Table 9)。アニリン(1.0 mmol)、ベンズアルデヒド(1.0 mmol)、触媒 **2**(1.5 mol%)を溶媒(0.5 mL)中 40 °C で 30 分間反応させた。その結果、いずれの反応も速やかに進行し、イミン中間体であるベンジリデンアニリンを良好な収率で得た (entry 1, 2)。これらの結果より、この過程での溶媒による反応性への影響は観察されなかった。また、触媒 **2** を用いない条件においても生成物であるベンジリデンアニリンの収率は良好であった (entry 3, 4)。

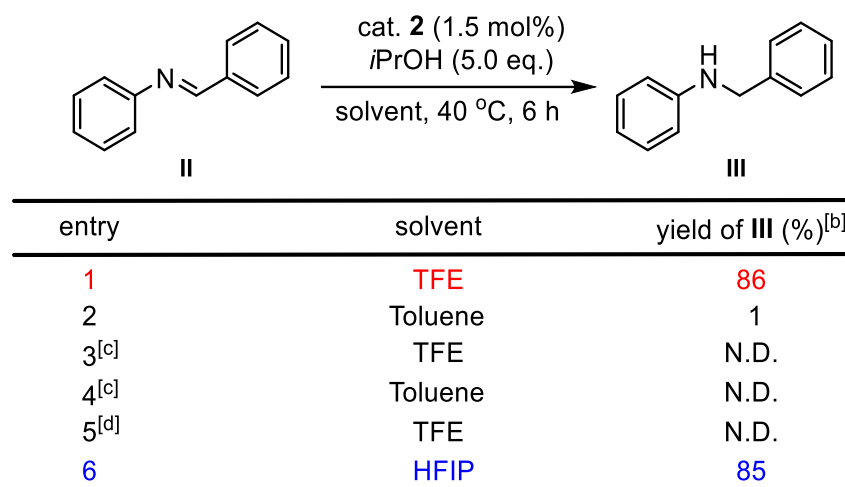
Table 9. Condensation of aniline with benzaldehyde^[a]

entry	solvent	yield of II (%) ^[b]
1	TFE	82
2	Toluene	78
3 ^[c]	TFE	79
4 ^[c]	Toluene	79

[a] The reaction was carried out with aniline (1.0 mmol), benzaldehyde (1.0 mmol) and Ir catalyst **2** (1.5 mol%) in solvent (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Yield of benzylideneaniline determined by GC. [c] No Ir catalyst **2**.

次に、イリジウム水素化物種が生成するイミン中間体の移動水素化反応における TFE とトルエンの溶媒効果を調査した (Table 10)。イミン中間体としてベンジリデンアニリン(1.0 mmol)、触媒 **2**(1.5 mol%)、プロトン源として *i*PrOH(5 当量)を用い、溶媒(0.5 mL)中 40 °C で反応を行った。TFE 中での反応では、*N*-ベンジルアニリンを良好な収率で得ることができた (entry 1)。一方で、トルエン中での反応は進行しなかった (entry 2)。このことより、TFE が移動水素化過程における重要な因子であることが示唆された。プロトン性溶媒である TFE は、イミン中間体をプロトン化により活性化させることで、この触媒系でのアルコールとアミンの *N*-アルキル化の反応性を向上させた。また、触媒 **2** を使用しない条件では反応が進行しないことも確認した (entry 3,4)。さらに、*i*PrOH を加えずに反応を行ったところ (entry 5)、*N*-ベンジルアミンは得られなかった。これらの結果は、反応がイリジウム水素化物種の形成後に水素化物の移動を介して進行することを示唆している。また、TFE 溶媒中では β-水素脱離によるイリジウム水素化物種の生成は起こらないことも示唆された。最後に、HFIP 中での反応で *N*-ベンジルアニリンが収率よく得られることも確認できた (entry 6)。

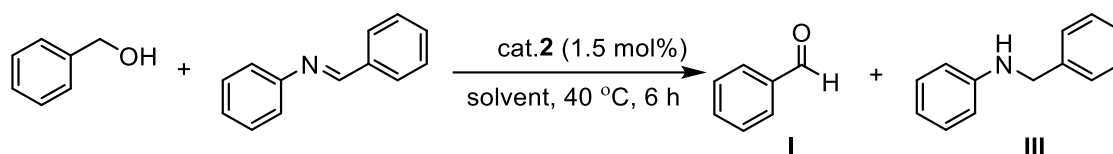
Table 10. Transfer hydrogenation of benzylideneaniline.^[a]



[a] The reaction was carried out with benzylideneaniline (1.0 mmol), *i*PrOH (5.0 mmol) and Ir catalyst **2** (1.5 mol%) in solvent (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Yield of benzylamine determined by GC. [c] No Ir catalyst **2**. [d] No *i*PrOH.

最後に、TFE とトルエン中においてベンジルアルコールの酸化的転位水素化反応により生成したイリジウム水素化物種を用いて、ベンジリデンアニリンの転位水素化反応を調査した (Table 11)。ベンズアルデヒドと *N*-ベンジルアニリンの収率を GC で測定したところ、TFE の場合においては、反応が進行して生成物が得られた (entry 1)。しかし、トルエンを用いた場合において生成物はほとんど得られなかった (entry 2)。これらの結果は、この触媒系を用いたアルコールとアミンの *N*-アルキル化に TFE が有効であることを示している。これらの結果は、Oberhauser ら^[8]が報告したイミンの触媒的移動水素化の溶媒条件と同様に、TFE が本触媒系のプロトン性溶媒としてうまく活用できることを示した。

Table 11. Hydrogen transfer by Oppenauer oxidation of benzyl alcohol followed by transfer hydrogenation of benzylideneaniline.^[a]



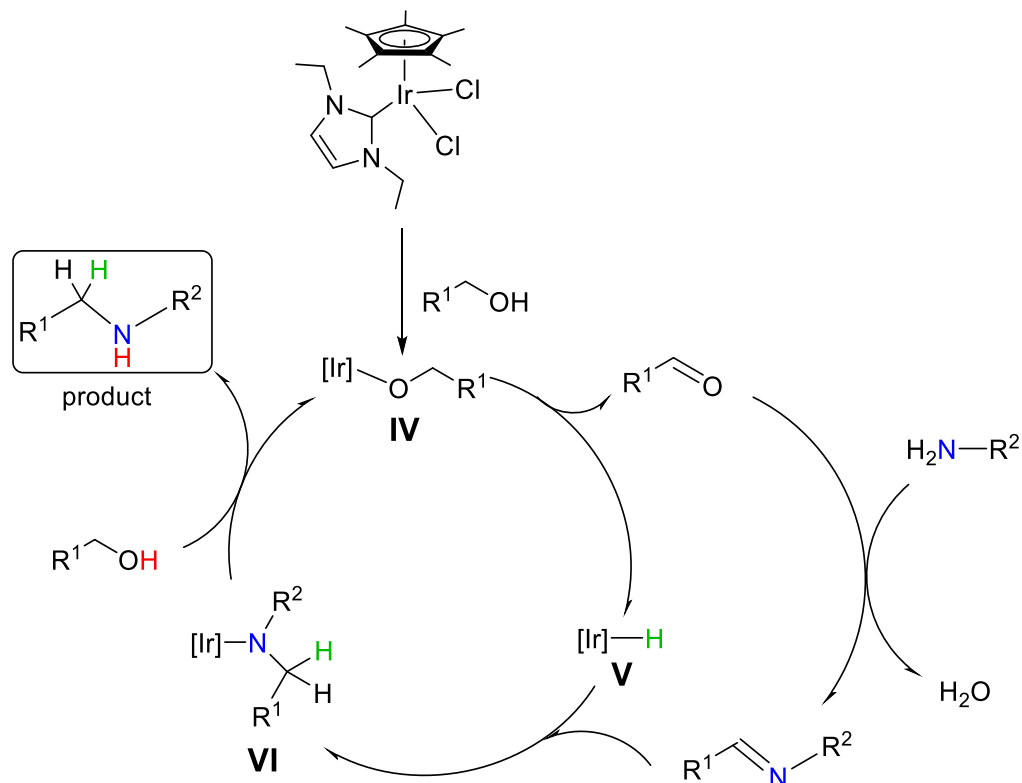
entry	solvent	yield of I (%) ^[b]	yield of III (%) ^[b]
1	TFE	22	20
2	Toluene	trace	trace
3 ^[c]	TFE	3 ^[d]	N.D.
4 ^[c]	Toluene	2 ^[d]	N.D.

[a] The reaction was carried out with benzylalcohol (1.0 mmol), benzylideneaniline (1.0 mmol) and Ir catalyst **2** (1.5 mol%) in solvent (0.5 mL) under an argon atmosphere. [b] Determined by GC. [c] No Ir catalyst **2**. [d] By decomposition of benzylideneaniline.

2.3.2. 推定反応機構

以上のことより推定反応機構を Scheme 7 に示す。まず、触媒 **2** とアルコールの反応によりアルコキシイリジウム種 **IV** が生成する。カルボニル中間体に原料アミンを求核付加させるとヘミアミン中間体が生成し、次いで脱水するとイミン中間体が生成した。イミン中間体の C=N 結合は、水素化イリジウム種 **V** によって水素化され、イリジウムアミド種 **VI** を形成した。プロトン性溶媒による水素移動がアミド-アルコキシ交換を促進し、N-アルキル化生成物の放出とアルコキシイリジウム種 **IV** の再生につながり、触媒サイクルが完結する。

Scheme 7. A possible mechanism for the N-alkylation of amines with alcohols catalyzed by **2**.



2.4. 結論

本研究は、簡便な合成法により得られる単純な構造の NHC 配位子からなるイリジウム錯体と TFE や 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) などのプロトン性溶媒を用いることにより、40~60 °C の温和な条件下で幅広い基質に対してアルキルアミン合成を達成した。本触媒系は、毒性が低く入手が容易であるアルコール類をアルキル源としていることにより安全かつ経済的にも環境に配慮した優れた反応といえる。更には、エネルギー的に効率が良い低温条件を達成するだけでなく、基質の適応範囲の広さや更に、合成が容易なシンプルな触媒と反応性を向上させる効果的なプロトン性溶媒を活用することで添加剤を用いないシンプルな触媒系であり汎用性が拡大した。これは、有機合成における多くの課題を同時に解決できるグリーンケミストリーに則した価値ある反応である。

2.5. 実験項

2.5.1. 実験条件

すべての反応と操作は、基本的にアルゴン雰囲気下、標準的なシュレンク法によって行われた。¹H および ¹³C {¹H} NMR スペクトルは、日本電子 ECS-400、ECS-500 スペクトロメーターで記録した。ガスクロマトグラフィー(GC)分析は、キャピラリーカラム(GL-Sciences TC-17, InertCap 5)を用いた GL-Sciences GC4000 ガスクロマトグラフで行った。カラムクロマトグラフィーは Wako-gel C-200 を用いて行った。元素分析は京都大学微量分析センターで行った。溶媒は標準的な手順で乾燥させ、使用前に蒸留した。[Cp*IrCl₂]₂,^[12] **1**^[13], **2**^[14], **3**^[11g], **4**^[11g], **5**^[11g]は文献の方法に従って調製した。その他の試薬はすべて市販されており、入手したものをそのまま使用した。

Table 1 : アニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒(0.1-1.5 mol%)、アニリン(1.0 mmol)、ベンジルアルコール(1.0 mmol)、溶媒(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 25-78 °C、20-110 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、内部標準としてビフェニルを加えて GC 分析により N-ベンジルアニリンの収率を決定した。

Table 2 : アニリンと各種アルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、アニリン(1.0 mmol)、各種アルコール(1.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40-60 °C、20-40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン) で単離した。

Table 3 : 各種アニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5-3.0 mol%)、各種アニリン(1.0 mmol)、アルコール(1.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40-60 °C、20-40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン) で単離した。

Scheme 5a : アニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、アニリン(10.0 mmol)、アルコール類(10.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(5.0 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40 °C、20 時

間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で単離した。

Scheme 5b : アニリンとベンゼン-1, 4-ジメタノールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、アニリン(2.0 mmol)、ベンゼン-1, 4-ジメタノール(1.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(1.0 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40 °C、40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で単離した。

Table 4 : N-メチルアニリンと各種アルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、N-メチルアニリン(1.0 mmol)、アルコール(1.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 50 °C、40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で単離した。

Table 5 : アニリンと各種ジオールの N-ヘテロ環化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、アニリン(1.0 mmol)、各種ジオール(1.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(0.5-1.0 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 60 °C、40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で単離した。

Table 6 : ヘキシルアミンとベンジルアルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、ヘキシルアミン(1.0 mmol)、ベンジルアルコール(1.0 mmol)、溶媒(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40 °C、20-40 時間攪拌させた。N-ベンジルアニリンの収率は、ビフェニルを内部標準として用いた ¹H NMR 分析により算出した。

Table 7 : 各種アミンとベンジルアルコールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (1.5 mol%)、各種アミン(1.0 mmol)、ベンジルアルコール(1.0 mmol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40-60 °C、20-40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展

開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン) で単離した。

Scheme 6：シクロヘキシルアミンと 1-ヘキサノールの N-アルキル化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (2.0 mol%)、シクロヘキシルアミン(1.0 mmol)、1-ヘキサノール(1.0 mmol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール(0.5 mL)を 2 口試験管に加えた。混合物を 40 °C、40 時間攪拌させた。その後、反応溶液をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン) で単離した。

Table 8：ベンジルアルコールの酸化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2** (0-1.5 mol%)、アセトン(20.0 mmol)、ベンジルアルコール(1.0 mmol)、溶媒(0.5 mL)を二口試験管に加えた。混合物を 40 °C で 6 時間攪拌させた。生成物であるベンズアルデヒドの収率は、ビフェニルを内部標準として用いた GC 分析により算出した。

Table 9：アニリンとベンズアルデヒドからのイミン合成

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2**(0-1.5 mol%)、アニリン(1.0 mmol)、ベンズアルデヒド(1.0 mmol)、溶媒(0.5 mL)を二口試験管に加えた。混合物を 40°Cで 30 分間攪拌させた。生成物である *N*-ベンジルアニリンの収率は、ビフェニルを内部標準として用いた GC 分析により算出した。

Table 10：イミンの水素化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2**(0-1.5 mol%)、*N*-ベンジリデンアニリン(1.0 mmol)、2-プロパノール(5.0 mmol)、溶媒(0.5 mL)を二口試験管に加えた。混合物を 40°Cで 6 時間攪拌させた。生成物である *N*-ベンジルアニリンの収率は、ビフェニルを内部標準として用いた GC 分析により算出した。

Table 11：イミンの水素化

アルゴン雰囲気下、イリジウム触媒 **2**(0-1.5 mol%)、*N*-ベンジリデンアニリン(1.0 mmol)、ベンジルアルコール(1.0 mmol)、溶媒(0.5 mL)を二口試験管に加えた。混合物を 40°Cで 6 時間攪拌させた。生成物である *N*-ベンジルアニリンの収率は、ビフェニルを内部標準として用いた GC 分析により算出した。

2.5.2. 化合物情報

Table 2.

***N*-benzylaniline (Table 2, 6a)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H, aromatic), 7.19-7.16 (m, 2H, aromatic), 6.71 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.66 (d, *J* = 7 Hz, 2H, aromatic), 4.33 (s, 2H, CH₂), 4.13 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.3 (s, aromatic), 139.6 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 117.7 (s, CH₂), 113.0 (s, aromatic), 48.5 (s, CH₂).

***N*-(2-methylbenzyl)aniline (Table 2, 6b)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (m, 1H, aromatic), 7.21-7.15 (m, 5H, aromatic), 6.72 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.64 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.27 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 1H, NH), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (s, aromatic), 137.1 (s, aromatic), 136.5 (s, aromatic), 130.6 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 126.3 (s, aromatic), 117.6 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 46.5 (s, CH₂), 19.1 (s, CH₃).

***N*-(3-methylbenzyl)aniline (Table 2, 6c)^{15e}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (m, 5H, aromatic), 7.09 (m, 1H, aromatic), 6.73 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, aromatic), 6.49 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 4.27 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 1H, NH), 2.37 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 148.3 (s, aromatic), 139.4 (s, aromatic), 138.4 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 124.7 (s, aromatic), 117.6 (s, aromatic), 112.9 (s, aromatic), 48.4 (s, CH₂), 21.6 (s, CH₃).

***N*-(4-methylbenzyl)aniline (Table 2, 6d)^{15c}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.25 (m, 2H, aromatic), 7.19-7.14 (m, 4H, aromatic), 6.73 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.64 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.28 (s, 2H, CH₂), 3.97 (s, 1H, NH), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (s, aromatic), 137.0 (s, aromatic), 136.5 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 117.6 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 48.2 (s, CH₂), 21.2 (s, CH₃).

***N*-(4-methoxybenzyl)aniline (Table 2, 6e)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.14 (m, 4H, aromatic), 6.89-6.63 (m, 2H, aromatic), 6.73-6.28 (m, 3H, aromatic), 4.25 (s, 2H, CH₂), 3.94 (br, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, OCH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (s, aromatic), 148.3 (s, aromatic), 131.5 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 117.6 (s, aromatic), 114.1 (s, aromatic), 112.9 (s, aromatic), 55.4 (s, aromatic), 47.9 (s, CH₂).

***N*-(4-phenylbenzyl)aniline (Table 2, 6f)^{15f}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (m, 4H, aromatic), 7.45 (m, 4H, aromatic), 7.36 (m, 1H, aromatic), 7.21 (m, 2H, aromatic), 6.75 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.67 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.37 (s, 2H, CH₂), 4.07 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.2 (s, aromatic), 140.9 (s, aromatic), 140.3 (s, aromatic), 138.6 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 128.0 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 117.7 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 48.1 (s, CH₂).

***N*-(2-chlorobenzyl)aniline (Table 2, 6g)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.36 (m, 2H, aromatic), 7.23-7.15 (m, 4H, aromatic), 6.72 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.63 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.44 (s, 2H, CH₂), 4.19 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.9 (s, aromatic), 136.8 (s, aromatic), 133.3 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 117.9 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 46.0 (s, CH₂).

***N*-(3-chlorobenzyl)aniline (Table 2, 6h)^{15g}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H, aromatic), 7.30-7.15 (m, 5H, aromatic), 6.75 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.32 (s, 2H, CH₂), 4.08 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.9 (s, aromatic), 141.8 (s, aromatic), 134.6 (s, aromatic), 130.0 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 125.5 (s, aromatic), 117.9 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 47.8 (s, CH₂).

***N*-(4-chlorobenzyl)aniline (Table 2, 6i)^{15a}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 4H, aromatic), 7.19-7.15 (m, 2H, aromatic), 6.72 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.31 (s, 2H, CH₂), 4.04 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (s, aromatic), 138.1 (s, aromatic), 133.0 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 118.0 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 47.8 (s, CH₂).

***N*-(4-bromobenzyl)aniline (Table 2, 6j)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H, aromatic), 7.21 (m, 5H, aromatic), 7.19 (t, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.74 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.61 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.29 (s, 2H, CH₂), 4.07 (s, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.9 (s, aromatic), 138.7 (s, aromatic), 131.8 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 121.1 (s, aromatic), 118.0 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 47.8 (s, CH₂).

***N*-(4-trifluoromethylbenzyl)aniline (Table 2, 6k)^{15e}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.49 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.20 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.77 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.61 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.42 (s, 2H, CH₂), 4.17 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.8 (s, aromatic), 143.8 (s, aromatic), 130.0 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.5 (s, aromatic), 128.4 (q, *J* = 272 Hz), 127.5 (s, aromatic), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, CF₃), 118.0 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 47.8 (s, CH₂).

***N*-(4-metoxycarbonylbzyl)aniline (Table 2, 6l)^{15h}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.45 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 7.19 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.75 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.41 (s, 2H, CH₂), 4.14 (br, 1H, NH), 3.91 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (s, O=C), 147.9 (s, aromatic), 145.1 (s, aromatic), 130.1 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 117.9 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 52.2 (s, CH₃), 48.1 (s, CH₂).

***N*-(3-nitrobenzyl)aniline (Table 2, 6m)¹⁵ⁱ**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H, aromatic), 8.12 (d, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 7.72 (d, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 7.52 (t, 1H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.19 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.76 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.61 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.46 (s, 2H, CH₂), 4.25 (s, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (s, aromatic), 147.4 (s, aromatic), 142.1 (s, aromatic), 133.3 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 122.4 (s, aromatic), 122.1 (s, aromatic), 118.3 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 47.6 (s, CH₂).

***N*-(4-nitrobenzyl)aniline (Table 2, 6n)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.55 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.19 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.77 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.59 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.49 (s, 2H, CH₂), 4.24 (s, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.7 (s, aromatic), 147.4 (s, aromatic), 147.2 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 123.9 (s, aromatic), 118.2 (s, aromatic), 113.0 (s, aromatic), 47.6 (s, CH₂).

***N*-butylaniline (Table 2, 6o)^{15k}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (m, 2H, aromatic), 6.71 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 3.60 (br, 1H, NH), 3.13 (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 1.64 (m, 2H, CH₂), 1.48 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 117.1 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 43.8 (s, CH₂), 31.7 (s, CH₂), 20.4 (s, CH₂), 14.1 (s, CH₃).

***N*-hexylaniline (Table 2, 6p)^{15d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.68 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.61 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 3.59 (br, 1H, NH), 3.10 (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 1.65-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.44-1.27 (m, 6H, CH₂), 0.90 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 117.1 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 44.1 (s, CH₂), 31.8 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 27.0 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃).

***N*-octylaniline (Table 2, 6q)^{15e}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.69 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62 (dd, 2H, *J* = 8.0 and 8.0 Hz, aromatic), 3.72 (br, 1H, NH), 3.10 (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 1.65-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.28 (m, 10H, CH₂), 0.89 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.7 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 117.2 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 44.1 (s, CH₂), 32.0 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.4 (s, CH₂), 27.3 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.3 (s, CH₂).

***N*-(3,3-dimethylbutyl)aniline (Table 2, 6r)^{15f}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.15 (m, 2H, aromatic), 6.71-6.67 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62-6.59 (m, 2H, aromatic), 3.50 (s, 1H, NH), 3.13-3.09 (m, 2H, NCH₂), 1.55-1.51 (m, 2H, CH₂), 0.97 (s, 9H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 117.2 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 43.6 (s, CH₂), 40.4 (s, CH₂), 30.1 (s, CH), 29.7 (s, CH₃).

***N*-(5-methylpentyl)aniline (Table 2, 6s)^{15g}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 2H, aromatic), 6.68 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.58 (dd, 2H, *J* = 8.8 and 8.8 Hz, aromatic), 3.49 (br, 1H, NH), (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 1.61 (m, 1H, CH₂), 1.47 (m, 5H, aromatic), 1.18 (d, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃), 0.92 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.8 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 116.8 (s, aromatic), 113.2 (s, aromatic), 48.5 (s, CH), 37.1 (s, CH₂), 28.5 (s, CH₂), 22.9 (s, CH₂), 20.9 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃).

***N*-(4-phenylbutyl)aniline (Table 2, 6t)^{15p}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 7.21 (m, 5H, aromatic), 6.70 (m, 1H, aromatic), 6.58 (dd, 2H, *J* = 8 and 8 Hz, aromatic), 3.55 (br, 1H, NH), 3.13 (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 2.67 (t, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂), 1.77 (m, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (s, aromatic), 142.3 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 125.9 (s, aromatic), 117.2 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 43.9 (s, CH₂), 35.8 (s, CH₂), 29.2 (s, CH₂), 29.1 (s, CH₂).

***N*-(3-phenylpropyl)aniline (Table 2, 6u)^{15o}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (m, 2H, aromatic), 7.21 (m, 5H, aromatic), 6.71 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.59 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 3.61 (br, 1H, NH), 3.17 (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 2.76 (t, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂), 1.99 (m, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (s, aromatic), 141.8 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 126.1 (s, aromatic), 117.4 (s, aromatic), 112.9 (s, aromatic), 43.6 (s, CH₂), 33.6 (s, CH₂), 31.2 (s, CH₂).

***N*-(cyclohexylmethyl)aniline (Table 2, 6v)¹⁵ⁿ**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (m, 2H, aromatic), 6.69 (m, 1H, aromatic), 6.61 (m, 2H, aromatic), 3.71 (s, 1H, NH), 2.96 (d, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 1.84 (m, 2H, CH₂), 1.78 (m, 3H, aromatic), 1.63 (m, 1H, CH₂), 1.31 (m, 3H, CH₂), 1.03 (m, 2H, aromatic). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.7 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 117.0 (s, aromatic), 117.0 (s, aromatic), 112.7 (s, aromatic), 50.7 (s, CH₂), 37.6 (s, CH₂), 31.4 (s, CH₂), 26.7 (s, CH₂), 26.1 (s, CH₃).

***N*-(1-methylpentyl)aniline (Table 2, 6w)^{15m}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.71 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.61 (d, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 3.62 (br, 1H, NH), 3.10 (t, 2H, *J* = 7 Hz, NCH₂), 1.65 (m, 3H, CH₂), 1.31 (m, 2H, CH₂), 0.91 (d, 6H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 117.2 (s, aromatic), 112.8 (s, aromatic), 44.4 (s, CH₂), 36.5 (s, CH₂), 28.0 (s, CH₂), 27.6 (s, CH₂), 22.7 (s, CH₃).

***N*-phenylcyclopentanamine (Table 2, 6x)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (m, 2H, aromatic), 6.69 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.61 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 3.81 (m, 1H, NCH), 3.65 (br, 1H, NH), 2.06 (m, 2H, CH₂), 1.77 (m, 4H, aromatic), 1.52 (m, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 116.9 (s, aromatic), 113.2 (s, aromatic), 54.7 (s, CH₂), 33.7 (s, CH₂), 24.2 (s, CH₃).

***N*-phenylcycloheptanamine (Table 2, 6y)^{15p}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.68 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.56 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 3.59 (br, 1H, NH), 3.48 (m, 1H, NCH₂), 2.01 (m, 2H, CH₂), 1.71 (m, 10H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.4 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 116.9 (s, aromatic), 113.3 (s, aromatic), 53.7 (s, CH), 34.9 (s, CH₂), 28.5 (s, CH₂), 24.5 (s, CH₂).

Table 3.***N*-benzyl-2-methylaniline (Table 3, 7b)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 4H, aromatic), 7.30 (m, 1H, aromatic), 7.12 (m, 2H, aromatic), 6.69 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.62 (d, 1H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.37 (s, 2H, CH₂), 3.86 (br, 1H, NH), 2.17 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 146.2 (s, aromatic), 139.6 (s, aromatic), 130.2 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 122.0 (s, aromatic), 117.3 (s, aromatic), 110.1 (s, aromatic), 48.4 (s, CH₂), 17.7 (s, CH₃).

***N*-benzyl-3-methylaniline (Table 3, 7c)^{15c}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 5H, aromatic), 7.08 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.55 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, aromatic), 6.47 (m, 2H, aromatic), 4.32 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 1H, NH), 2.27 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (s, aromatic), 139.7 (s, aromatic), 139.1 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 118.6 (s, aromatic), 113.8 (s, aromatic), 110.1 (s, aromatic), 48.4 (s, CH₂), 21.8 (s, CH₃).

***N*-benzyl-4-methylaniline (Table 3, 7d)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 4H, aromatic), 7.29 (m, 1H, aromatic), 6.99 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.58 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.31 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 1H, NH), 2.24 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 146.0 (s, aromatic), 139.8 (s, aromatic), 129.9 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 113.1 (s, aromatic), 48.7 (s, CH₂), 20.5 (s, CH₃).

***N*-benzyl-4-methoxyaniline (Table 3, 7e)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 5H, aromatic), 6.78 (m, 2H, aromatic), 6.63 (m, 2H, aromatic), 4.29 (s, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (s, aromatic), 142.5 (s, aromatic), 139.7 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 114.9 (s, aromatic), 114.2 (s, aromatic), 55.8 (s, OCH₃), 49.3 (s, CH₂).

***N*-benzyl-2-chloroaniline (Table 3, 7f)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 4H, aromatic), 7.31 (m, 1H, aromatic), 7.11 (td, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.68 (m, 2H, aromatic), 4.74 (s, 1H, NH), 4.41 (d, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (s, aromatic), 138.8 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.9 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 119.2 (s, aromatic), 117.5 (s, aromatic), 111.6 (s, aromatic), 47.9 (s, CH₂).

***N*-benzyl-3-chloroaniline (Table 3, 7g)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 5H, aromatic), 7.08 (t, 1H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.69 (m, 1H, aromatic), 6.62 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.51 (m, 1H, aromatic), 4.31 (s, 2H, CH₂), 4.12 (br, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.3 (s, aromatic), 138.9 (s, aromatic), 135.1 (s, aromatic), 130.3 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 117.5 (s, aromatic), 112.6 (s, aromatic), 111.2 (s, aromatic), 48.2 (s, CH₂).

***N*-benzyl-4-chloroaniline (Table 3, 7h)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.21 (m, 5H, aromatic), 7.06 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.49-6.45 (m, 2H, aromatic), 4.22 (s, 2H, CH₂), 4.00 (s, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (s, aromatic), 139.1 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 122.2 (s, aromatic), 114.0 (s, aromatic), 48.5 (s, CH₂).

***N*-benzyl-4-bromoaniline (Table 3, 7i)^{15b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.21 (m, 7H, aromatic), 6.50-6.46 (m, 2H, aromatic), 4.28 (s, 2H, CH₂), 4.07 (s, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.1 (s, aromatic), 138.9 (s, aromatic), 132.0 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 114.5 (s, aromatic), 109.2 (s, aromatic), 48.3 (s, CH₂).

***N*-benzyl-4-trifluoromethylaniline (Table 3, 7j)^{15d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 7H, aromatic), 6.49 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.37 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 150.6 (s, aromatic), 138.6 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 126.7 (q, aromatic), 123.7 (s, aromatic), 119.3 (q, *J* = 32.6 Hz, CF₃), 112.1 (s, aromatic), 47.9 (s, CH₂).

***N*-benzyl-3-nitroaniline (Table 3, 7k)^{15d}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.53 (m, 1H, aromatic), 7.45 (t, 1H, *J* = 2 Hz, aromatic), 7.38-7.36 (m, 3H, aromatic), 7.34-7.29 (m, 2H, aromatic), 7.27-7.25 (m, 3H, aromatic), 6.90-6.87 (m, 1H, aromatic), 4.40 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (s, aromatic), 148.9 (s, aromatic), 138.1 (s, aromatic), 129.9 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 118.8 (s, aromatic), 112.3 (s, aromatic), 107.0 (s, aromatic), 48.2 (s, CH₂).

***N*-benzyl-4-nitroaniline (Table 3, 7l)^{15b}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.40 (m, 5H, aromatic), 6.59 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.83 (s, 1H, NH), 4.44 (d, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz,

CDCl₃) δ 153.1 (s, aromatic), 138.5 (s, aromatic), 137.5 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 128.0 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 126.5 (s, aromatic), 111.5 (s, aromatic), 47.8 (s, CH₂).

***N*-benzyl-naphthalen-1-amine (Table 3, 7m)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.79 (m, 2H, aromatic), 7.48-7.25 (m, 9H, aromatic), 6.64 (d, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.71 (br, 1H, NH), 4.50 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (s, aromatic), 139.2 (s, aromatic), 134.4 (s, aromatic), 128.84 (s, aromatic), 128.81 (s, aromatic), 127.9 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 126.7 (s, aromatic), 125.9 (s, aromatic), 124.9 (s, aromatic), 123.5 (s, aromatic), 120.0 (s, aromatic), 117.7 (s, aromatic), 104.8 (s, aromatic), 48.7 (s, CH₂).

***N*-benzylquinolin-3-amine (Table 3, 7n)^{15a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H, aromatic), 7.95 (s, 1H, aromatic), 7.58 (s, 1H, aromatic), 7.435 (m, 7H, aromatic), 7.04 (s, 1H, aromatic), 4.46 (m, 2H, CH₂), 4.39 (s, 1H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (s, aromatic), 142.3 (s, aromatic), 141.5 (s, aromatic), 138.3 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 126.1 (s, aromatic), 125.1 (s, aromatic), 110.5 (s, aromatic), 48.1 (s, CH₂).

Scheme 4.

***N,N'*-diphenyl-*p*-xylylenediamine (Scheme 4b)^{15j}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 4H, aromatic), 7.2-7.15 (m, 4H, aromatic), 6.72 (t, 2H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.65 (d, 4H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.32 (s, 4H, CH₂), 4.06 (br, 2H, NH). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (s, aromatic), 138.5 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 127.9 (s, aromatic), 117.6 (s, aromatic), 112.9 (s, aromatic), 48.0 (s, CH₂).

Table 4.

***N*-benzyl-*N*-methylaniline (Table 4, 8a)^{15e}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.30 (m, 2H, aromatic), 7.24-7.20 (m, 5H, aromatic), 6.76-6.70 (m, 3H, aromatic), 4.54 (s, 2H, CH₂), 3.02 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.8 (s, aromatic), 139.1 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 116.6 (s, aromatic), 112.4 (s, aromatic), 56.6 (s, CH₂), 38.6 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(2-methylbenzyl)aniline (Table 4, 8b)^{15r}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.10 (m, 6H, aromatic), 6.72-6.69 (m, 3H, aromatic), 4.46 (s, 2H, CH₂), 3.04 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.8 (s, aromatic), 136.4 (s, aromatic), 135.6 (s, aromatic), 130.4 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 126.3 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 116.4 (s, aromatic), 112.1 (s, aromatic), 54.8 (s, CH₂), 38.5 (s, NCH₃), 19.1 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(3-methylbenzyl)aniline (Table 4, 8c)^{15r}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.18 (m, 3H, aromatic), 7.06-7.02 (m, 3H, aromatic), 6.76-6.69 (m, 3H, aromatic), 4.49 (s, 2H, CH₂), 3.01 (s, 1H, NCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.9 (s, aromatic), 139.2 (s, aromatic), 138.3 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 127.5 (s, aromatic), 123.8 (s, aromatic), 116.5 (s, aromatic), 112.4 (s, aromatic), 56.7 (s, CH₂), 38.6 (s, NCH₃), 21.6 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(4-methylbenzyl)aniline (Table 4, 8d)^{15r}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.20 (m, 2H, aromatic), 7.12 (s, 4H, aromatic), 6.76-6.69 (m, 3H, aromatic), 4.50 (s, 2H, CH₂), 3.00 (s, 1H, NCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.8 (s, aromatic), 136.5 (s, aromatic), 136.0 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 116.5 (s, aromatic), 112.4 (s, aromatic), 56.4 (s, CH₂), 38.5 (s, CH₃), 21.2 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(4-methoxybenzyl)aniline (Table 4, 8e)^{15r}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 2H, aromatic), 7.17-7.13 (m, 2H, aromatic), 6.87-6.83 (m, 2H, aromatic), 6.77-6.69 (m, 3H, aromatic), 4.47 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, NCH₃), 2.98 (s, 3H, OCH₃). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (s, aromatic), 149.8 (s, aromatic), 130.9 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.0 (s, aromatic), 116.6 (s, aromatic), 114.0 (s, aromatic), 112.5 (s, aromatic), 56.0 (s, CH₂), 55.3 (s, CH₃), 38.4 (s, OCH₃).

***N*-methyl-*N*-(2-chlorobenzyl)aniline (Table 4, 8f)^{15s}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.35 (m, 1H, aromatic), 7.10-7.19 (m, 5H, aromatic), 6.63-6.70 (m, 3H, aromatic), 4.54 (s, 2H, CH₂), 3.01 (s, 1H, NCH₃). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 149.3 (s, aromatic), 140.0 (s, aromatic), 132.9 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 116.7 (s, aromatic), 112.0 (s, aromatic), 54.7 (s, CH₂), 38.8 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(3-chlorobenzyl)aniline (Table 5, 8g)^{15s}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 5H, aromatic), 7.13-7.10 (m, 1H, aromatic), 6.75-6.72 (m, 3H, aromatic), 4.50 (s, 2H, CH₂), 3.02 (s, 1H, NCH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.6 (s, aromatic), 141.5 (s, aromatic), 134.6 (s, aromatic), 130.0 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 124.9 (s, aromatic), 117.0 (s, aromatic), 112.5 (s, aromatic), 56.5 (s, CH₂), 38.8 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(4-chlorobenzyl)aniline (Table 4, 8h)^{15s}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.15 (m, 6H, aromatic), 6.74-6.71 (m, 3H, aromatic), 4.49 (s, 2H, CH₂), 3.01 (s, 1H, NCH₃). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 149.6 (s, aromatic), 137.6 (s, aromatic), 132.6 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 116.9 (s, aromatic), 112.5 (s, aromatic), 56.2 (s, CH₂), 38.7 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(4-trifluoromethylbenzyl)aniline (Table 4, 8i)^{15h}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.36 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 7.25-7.21 (m, 2H, aromatic), 6.76-6.71 (m, 3H, aromatic), 4.58 (s, 2H, CH₂), 3.04 (s, 1H, NCH₃). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (s, aromatic), 143.5 (s, aromatic), 129.8 (q, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.4 (q, *J* = 271 Hz, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 125.7 (q, *J* = 2.9 Hz), 124.9 (s, aromatic), 117.1 (s, aromatic), 112.4 (s, aromatic), 56.5 (s, CH₂), 38.8 (s, CH₃).

***N*-methyl-*N*-(2-phenylethyl) aniline (Table 4, 8j)^{15y}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.21 (m, 7H, aromatic), 6.71-6.67 (m, 3H, aromatic), 3.51 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH₂), 2.81 (s, 3H, NCH₃), 2.80 (s, 2H, *J* = 8 Hz, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (s, aromatic), 139.8 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 116.2 (s, aromatic), 112.2 (s, aromatic), 54.8 (s, CH₂), 38.5 (s, CH₃), 32.9 (s, CH₂).

***N*-methyl-*N*-octylaniline (Table 4, 8k)^{15z}**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.18 (m, 2H, aromatic), 6.67-6.63 (m, 3H, aromatic), 3.26 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH₂), 2.88 (s, 3H, NCH₃), 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.71 (m, 10H, CH₂), 0.88 (m, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.4 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 115.9 (s, aromatic), 112.1 (s, aromatic), 52.9 (s, CH₂), 38.3 (s, CH₃), 32.0 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 29.5 (s, CH₂), 27.3 (s, CH₂), 26.8 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃).

***N*-ethyl-*N*-benzylaniline (Table 4, 8l)^{15y}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.16 (m, 7H, aromatic), 6.70-6.64 (m, 3H, aromatic), 4.51 (s, 2H, CH₂), 3.46 (q, 3H, *J* = 8 Hz, NCH₂), 1.20 (t, 3H, *J* = 8 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (s, aromatic), 139.4 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 126.7 (s, aromatic), 116.1 (s, aromatic), 112.2 (s, aromatic), 54.0 (s, CH₂), 45.2 (s, CH₃), 12.2 (s, CH₃).

Table 5.

1-phenylpyrrolidine (Table 5, 9a)^{15d}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.20 (m, 2H, aromatic), 6.65 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.58 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 3.28 (t, 4H, *J* = 7 Hz, CH₂), 2.03-1.95 (m, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 115.4 (s, aromatic), 111.7 (s, aromatic), 47.7 (s, CH₂), 25.6 (s, CH₂).

1-Phenylpiperidine (Table 5, 9b)^{15t}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.22 (m, 2H, aromatic), 6.96 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.82 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 3.15 (t, 4H, *J* = 7 Hz, CH₂), 1.74-1.69 (m, 4H, CH₂), 1.60-1.55 (m, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 152.4 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 119.3 (s, aromatic), 116.6 (s, aromatic), 50.8 (s, CH₂), 26.0 (s, CH₂), 24.4 (s, CH₂).

1-phenylazepane (Table 5, 9c)^{15u}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.18 (m, 2H, aromatic), 6.69 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 6.62 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 3.45 (t, 4H, *J* = 7 Hz, CH₂), 1.78 (m, 4H, CH₂), 1.57-1.51 (m, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.9 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 115.2 (s, aromatic), 111.2 (s, aromatic), 49.1 (s, CH₂), 27.9 (s, CH₂), 27.2 (s, CH₂).

3-methyl-1-phenylpyrrolidine (Table 5, 9d)^{15v}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.20 (m, 2H, aromatic), 6.64 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.55 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 3.45-3.41 (t, 1H, CH), 3.38-3.26 (m, 2H, CH₂), 2.87-2.83 (m, 1H, CH), 2.45-2.32 (m, 1H, CH), 2.16-2.08 (m, 1H, CH), 1.66-1.54 (m, 1H, CH), 1.31 (d, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 115.3 (s, aromatic), 111.4 (s, aromatic), 55.0 (s, CH₂), 47.5 (s, CH₂), 33.6 (s, CH), 33.4 (s, CH₂), 18.6 (s, CH₃).

2-phenylisoindoline (Table 5, 9e)^{15w}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 6H, aromatic), 6.76 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.66 (s, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.2 (s, aromatic),

138.0 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 122.8 (s, aromatic), 116.4 (s, aromatic), 111.8 (s, aromatic), 54.0 (s, CH₂).

5-methyl-2-phenylisoindoline (Table 5, 9f)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.29 (m, 2H, aromatic), 7.24-7.11 (m, 3H, aromatic), 6.74 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.69 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.62 (s, 4H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (s, aromatic), 138.2 (s, aromatic), 137.0 (s, aromatic), 135.1 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 128.0 (s, aromatic), 123.3 (s, aromatic), 122.4 (s, aromatic), 116.1 (s, aromatic), 111.6 (s, aromatic), 53.7 (s, CH₂), 53.6 (s, CH₂), 21.5 (s, CH₃). Anal. Calcd for C₁₅H₁₅N: C, 86.08; H, 7.22; N, 6.69. Found: C, 85.92; H, 7.21; N, 6.57.

5-fluoro-2-phenylisoindoline (Table 5, 9g)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (m, 4H, aromatic), 7.06-6.98 (m, 2H, aromatic), 6.77 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 6.68 (d, 2H, *J* = 8 Hz, aromatic), 4.64 (s, 2H, CH₂), 4.61 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 163.7(s, aromatic), 161.3 (s, aromatic), 147.0 (s, aromatic), 140.0 (s, aromatic), 139.9 (s, aromatic), 133.5 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 123.9 (s, aromatic), 123.8 (s, aromatic), 116.5 (s, aromatic), 114.5 (s, aromatic), 114.3 (s, aromatic), 111.6 (s, aromatic), 110.0 (s, aromatic), 109.8 (s, aromatic), 53.7 (s, CH₂), 53.2 (s, CH₂). Anal. Calcd for C₁₄H₁₂FN: C, 78.85; H, 5.67; N, 6.57. Found: C, 78.71; H, 5.69; N, 6.56.

2-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[f]isoindole (Table 5, 9h)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.84 (m, 2H, aromatic), 7.80 (s, 2H, aromatic), 7.49-7.46 (m, 7H, aromatic), 7.36-7.32 (m, 2H, aromatic), 6.80-6.75 (m, 3H, aromatic), 4.80 (s, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (s, aromatic), 136.9 (s, aromatic), 133.2 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 127.9 (s, aromatic), 125.8 (s, aromatic), 121.1 (s, aromatic), 112.0 (s, aromatic), 53.4 (s, CH₂). Anal. Calcd for C₁₈H₁₅N: C, 88.13; H, 6.16; N, 5.71. Found: C, 87.98; H, 6.05; N, 5.69.

6-phenyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine (Table 5, 9i)^{15x}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H, aromatic), 7.47-7.42 (m, 2H, aromatic), 7.36-7.34 (m, 4H, aromatic), 7.31-7.27 (m, 2H, aromatic), 7.01-6.99 (m, 2H, aromatic), 6.81 (t, 1H, *J* = 7 Hz, aromatic), 4.14 (s, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 149.6 (s, aromatic), 140.8 (s, aromatic), 134.9 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 118.3 (s, aromatic), 115.0 (s, aromatic), 52.2 (s, CH₂).

Table 7.***N,N*-dibenzylamine (Table 7, 10a)^{16d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.23 (m, 10H, aromatic), 3.82 (s, 4H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.5 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 53.3 (s, CH₂).

***N*-benzyl-1-(3-methylphenyl)methanamine (Table 7, 10b)^{16a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.01 (m, 9H, aromatic), 3.75 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.3 (s, aromatic), 140.2 (s, aromatic), 137.9 (s, aromatic), δ 128.9 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 125.2 (s, aromatic), 53.2 (s, CH₂), 53.1 (s, CH₂), 21.4 (s, CH₃).

***N*-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)methanamine (Table 7, 10c)^{16a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.31 (m, 4H, aromatic), 7.27-7.23 (m, 3H, aromatic), 6.89-6.86 (m, 2H, aromatic), 3.80-3.79 (s, 5H, CH₂ and OCH₃), 3.75 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (s, aromatic), 140.5 (s, aromatic), 132.6 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 113.9 (s, CH₂), 56.4 (s, CH₂), 53.2 (s, CH₂), 52.7 (s, CH₃).

***N*-benzyl-1-(2-chlorophenyl)methanamine (Table 7, 10d)^{16e}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.18 (m, 10H, aromatic), 3.91 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.1 (s, aromatic), 137.6 (s, aromatic), 133.8 (s, aromatic), 130.2 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 53.1 (s, CH₂), 50.7 (s, CH₂).

***N*-benzyl-1-(3-chlorophenyl)methanamine (Table 7, 10e)^{16f}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.20 (m, 9H, aromatic), 3.80 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (s, aromatic), 140.2 (s, aromatic), 134.3 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 126.3 (s, aromatic), 53.2 (s, CH₂), 52.6 (s, CH₂).

***N*-benzyl-1-(4-trifluoromethylphenyl)methanamine (Table 7, 10f)^{16f}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.46 (dd, 4H, *J* = 8 and 45 Hz, aromatic), 7.35 (d, 4H, *J* = 4 Hz, aromatic), 7.30-7.25 (m, 1H, aromatic), 3.87 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (s, aromatic), 140.2 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.6

(s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 125.5 (q, $J = 3.8$ aromatic), 53.3 (s, CH₂), 52.7 (s, CH₂).

***N*-benzyl-2-phenylethan-1-amine (Table 7, 10g)^{16b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.20 (m, 10H, aromatic), 3.81 (s, 2H, CH₂), 2.93-2.82 (m, 4H, CH₂CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (s, aromatic), 140.1 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 53.9 (s, CH₂), 50.6 (s, CH₂), 36.5 (s, CH₂).

***N*-benzyl-1-phenylethan-1-amine (Table 7, 10h)^{16g}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.22 (m, 10H, aromatic), 3.81 (q, 1H, $J = 6$ Hz CH), 3.63 (q, 1H, $J = 13$ Hz CH₂), 1.37 (d, 3H, $J = 4$ Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (s, aromatic), 140.8 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 57.6 (s, CH), 51.8 (s, CH₂), 24.7 (s, CH₃).

***N*-benzylbutan-1-amine (Table 7, 10i)^{16a}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.30 (m, 4H, aromatic), 7.28-7.21 (m, 1H, aromatic), 3.79 (s, 2H, CH₂), 2.63 (t, 2H, $J = 7$ Hz, CH₂), 1.54-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.30 (m, 2H, CH₂), 0.91 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 54.2 (s, CH₂), 49.3 (s, CH₂), 32.4 (s, CH₂), 20.6 (s, CH₂), 14.1 (s, CH₃).

***N*-benzylhexan-1-amine (Table 7, 10j)^{16b}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.31 (m, 4H, aromatic), 7.28-7.22 (m, 1H, aromatic), 3.79 (s, 2H, CH₂), 2.62 (t, 2H, $J = 7$ Hz, CH₂), 1.54-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.22 (m, 7H, CH₂ and NH), 0.88 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 54.3 (s, CH₂), 49.7 (s, CH₂), 31.9 (s, CH₂), 30.2 (s, CH₂), 27.2 (s, CH₂), 22.8 (s, CH₂), 14.1 (s, CH₃).

***N*-benzyloctan-2-amine (Table 7, 10k)^{16c}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.31 (m, 4H, aromatic), 7.26-7.23 (m, 1H, aromatic), 3.84-3.72 (dd, 2H, $J = 13, 38$ Hz CH₂), 2.69-2.63 (m, 1H, CH), 1.50-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.34-1.27 (m, 8H, CH₂ and NH), 1.09-1.06 (m, 3H, CH₃), 0.90-0.86 (m, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 141.0 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 52.6 (s, CH₂), 51.5 (s, CH), 37.2 (s, CH₂), 32.0 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 26.1 (s, CH₂), 22.7 (s, CH₂), 20.4 (s, CH₂), 14.2 (s, CH₃).

***N*-benzylcyclopentanamine (Table 7, 10l)^{16d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.32 (m, 4H, aromatic), 7.25-7.22 (m, 1H, aromatic), 3.77 (s, 2H, CH₂), 3.15-3.09 (m, 1H, CH), 1.90-1.33 (m, 8H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 59.3 (s, CH), 52.9 (s, CH₂), 33.3 (s, CH₂), 24.2 (s, CH₂).

***N*-benzyl-1-cyclohexylmethanamine (Table 7, 10m)^{16d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.31 (m, 4H, aromatic), 7.25-7.22 (m, 1H, aromatic), 3.77 (s, 2H, CH₂), 2.47 (d, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂), 1.77-1.65 (m, 5H, CH₂), 1.54-1.43 (m, 1H, CH₂), 1.30-1.09 (m, 3H, CH₂), 0.96-0.87 (m, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 56.4 (s, CH₂), 54.3 (s, CH₂), 38.1 (s, CH₂), 31.6 (s, CH₂), 26.8 (s, CH₂), 26.2 (s, CH₂).

***N*-benzylcyclohexanamine (Table 7, 10n)^{16d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.30 (m, 4H, aromatic), 7.25-7.22 (m, 1H, aromatic), 3.81 (s, 2H, CH₂), 2.52-2.45 (m, 1H, CH), 1.76-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.59 (m, 1H, CH), 1.31-1.07 (m, 5H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 56.3 (s, CH₂), 51.2 (s, CH₂), 33.7 (s, CH₂), 26.3 (s, CH₂), 25.1 (s, CH₂).

***N*-benzylcycloheptanamine (Table 7, 10o)^{16d}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.30 (m, 4H, aromatic), 7.25-7.21 (m, 1H, aromatic), 3.77 (s, 2H, CH₂), 2.72-2.65 (m, 1H, CH), 1.89-1.81 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.37 (m, 11H, CH₂). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 141.0 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 58.4 (s, CH₂), 51.7 (s, CH₂), 34.9 (s, CH₂), 28.4 (s, CH₂), 24.5 (s, CH₂).

Scheme 5.

***N*-Cyclohexyl-*N*-hexylamine (Scheme 5)^{16h}**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (t, 2H, *J* = 7 Hz CH₂), 2.43-2.36 (m, 1H, CH), 1.90-1.86 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.60 (m, 1H, NH), 1.48-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.34-1.00 (m, 12H, CH₂), 0.90-0.87 (m, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 57.0 (s, CH), 47.2 (s, CH₂), 33.8 (s, CH₂), 31.9 (s, CH₂), 30.6 (s, CH₂), 27.3 (s, CH₂), 26.3 (s, CH₃), 25.2 (s, CH₂), 22.7 (s, CH₂), 14.1 (s, CH₃).

2.6. 参考文献

- [1] G. Bartoli, G. Di Antonio, R. Giovannini, S. Giuli, S. Lanari, M. Paoletti, E. Marcantoni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919–1924.
- [2] a) C. Chiappe, D. Pieraccini, *Green Chem.* **2003**, *5*, 193–197. b) R. N. Salvatore, A. S. Nagle, W. J. Kyung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674–683.
- [3] a) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86. b) T. Mizuta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2195–2199. c) B. Miriyala, S. Bhattacharyya, J. S. Williamson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463–1471. d) V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Borner, *Chem. Commun.* **2000**, 1867–1868. e) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862. f) E. H. White, C. A. Elliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5261–5262.
- [4] a) Y. Tsuji, K. T. Huh, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365–1370. b) S. I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229–232. c) G. Jenner, *J. Mol. Catal.* **1989**, *55*, 241–246. d) G. Cami-Kobeci, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 535–537. e) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881–8885. f) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 725–727. g) T. T. Dang, B. Ramalingam, S. P. Shan, A. M. Seayad, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2536–2540. h) T. J. Brown, M. Cumbes, L. J. Diorazio, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10489–10503. i) M. Vellakkaran, K. Singh, D. Banerjee, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8152–8158. j) M. Subaramanian, S. P. Midya, P. M. Ramar, E. Balaraman, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8899–8903. k) X.-B. Lan, Z. Ye, C. Yang, W. Li, J. Liu, M. Huang, Y. Liu, Z. Ke, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 860–865. l) D. Wei, P. Yang, C. Yu, F. Zhao, Y. Wang, and Z. Peng, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2254–2263.
- [5] a) S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13193–13198. b) S. Ruch, T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13279–13285. c) A. B. Enyong, B. Moasser, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7553–7563. d) V. R. Jumde, L. Gonsalvi, A. Guerriero, M. Peruzzini, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1829–1833. e) L. Homberg, A. Roller, K. C. Hultsch, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3142–3147. f) Y. Wang, F. L. Zhang, Z. J. Liu, Z. J. Yao, *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 10310–10320.
- [6] a) D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2009**, *28*, 321–325. b) S. P. Shan, X. Xiaoke, B. Gnanaprakasam, T. T. Dang, B. Ramalingam, H. V. Huynh, A. M. Seayad, *RSC Adv.* **2014**, *5*, 4434–4442. c) X. Feng, M. Huang, *Polyhedron* **2021**, *205*, 115289. d) J. Q. Li, P. G. Andersson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6131–6133. e) A. Bartoszewicz, R. Marcos, S. Sahoo, A. K. Inge, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14510–14519. f) M. Huang, Y. Li, Y. Li, S. Shu, Y. Liu, and

- Z. Ke, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 6213–6216.
- [7] a) A. Comas-Vives, G. Ujaque, A. Lledós, *Adv. Inorg. Chem.* **2010**, 62, 231–260. b) O. Eisenstein, R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2012**, 37, 21–27.
- [8] I. Scodeller, A. Salvini, G. Manca, A. Ienco, L. Luconi, W. Oberhauser, *Inorg. Chim. Acta.* **2015**, 431, 242–247.
- [9] a) Q. Zou, C. Wang, J. Smith, D. Xue, and J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 9656–9661. b) M. Ruiz-Castañeda, A. M. Rodríguez, A. H. Aboo, B. R. Manzano, G. Espino, J. Xiao, F. A. Jalón, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e6003. c) J. C. Borghs, V. Zubar, V. Zubar, L. M. Azofra, J. Sklyaruk, M. Rueping, *Org. Lett.* **2020**, 22, 4222–4227. d) C. E. Coomber, L. J. Diorazio, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202200152.
- [10] A. Bermejo-López, M. Raeder, E. Martínez-Castro, B. Martín-Matute, *Chem* **2022**, 8, 3302–3323.
- [11] a) K. I. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2691–2694. b) K. I. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2687–2690. c) K. I. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3525–3528. d) K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett* **2005**, 2005, 560–571. e) K. I. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1943–1954. f) R. Kawahara, K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15108–15111. g) K. I. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu, R. Yamaguchi, *ChemCatChem* **2018**, 10, 1993–1997. h) G. Toyooka, A. Tsuji, and K. I. Fujita, *Synthesis* **2018**, 50, 4617–4626. i) J. Jeong, K. I. Fujita, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 4053–4060. j) J. Jeong, K. I. Fujita, *ChemCatChem* **2022**, 14, e202101499.
- [12] R. G. Ball, W. A. G. Graham, D. M. Heinekey, J. K. Hoyano, A. D. McMaster, B. M. Mattson, S. T. Michel, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 2023–2025.
- [13] X-Q. Xiao, G.-X. Jin, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3363–3368.
- [14] Y. Tanabe, F. Hanasaka, K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *Organometallics* **2007**, 26, 4618–4626.
- [15] a) H. Oha, Y. Yuyama, Y. Uozumi, Y. M. A. Yamada, *Org. Lett.* **2011**, 13, (15) 3892–3895. b) M. Zhang, H. Yang, Y. Zhang, C. Zhu, W. Li, Y. Cheng, and H. Hu., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6605. c) X. Yu, C. Liu, L. Jiang, and Q. Xu, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6184–6187. d) C. T. Yang, Y. Fu, Y. B. Huang, J. Yi, Q. X. Guo, and L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 7398–7401. e) Y. Zhao, S. W. Foo, and S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 3006–3009. f) S. Kaneko, Y. Kumatabara, S. Shimizu, K. Maruoka, and S. Shirakawa, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 119–122. g) M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, S. Ghahari, A. Heydari, and S. Khaksar, *Synthesis*, **2011**, 3, 490–496. h) C. A. Sara, and C. F. Ana, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2218–2226. i) W. Yang, L. Wei, F. Yia, and M. Cai, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 4554–4564. j) J. Deng, L. P. Mo, F. Y. Zhao, L. L. Hou, L. Yang, and Z. Zhang, *GreenChem.* **2011**, 13, 2576–2584. k) C. Z. Tao, W. W. Liu, J. Y. Sun, Z. L. Cao, H.

- Li, and Y. F. Zhanga, *Synthesis*, **2010**, 8, 1280-1284. l) N. J. Leonard and S. Gelfand, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3272-3278. m) L. H. P. Meijer, J. C. G. van Niel, and U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5185-5195. n) M. A. Ana, R. J. Diego, and M. Yus, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3140-3149. o) Z. Sahli, B. Sundararaju, M. Achard, and C. Bruneau, *org. let.*, **2011**, 13, , 3964-3967. p) R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguuchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1161–1. q) H. Duan, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12100-12102. r) B. Li, J. Zheng, W. Zeng, Y. Li, and L. Chen, *Synthesis* **2017**, 49, 1349–1355. s) O. S. Nayal, V. Bhatt, S. Sharma, and N. Kumar, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5912–5918. t) T. J. Barker and E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 15598–15599. u) T. Shimasaki, M. Tobisu, and N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2929-2932. v) W. Xue, H. Xu, Z. Liang, Q. Qian, and H. Gong, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4984–4987. w) C. Lin, L. Zhen, Y. Cheng, H. Du, H. Zhao, X. Wen, L. Kong, Q. Xu, H. Sun, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2684-2687. x) M. Yua, R. Tanga, J. Li, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3409-3416. y) Y. Wei, Q. Xuan, Y. Zhou, Q. Song, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3510–3514. z) Z. P. Fan, X. Y. Li, B. Sun, C. L. Sun, Z. F. Shi, X. F. Shao, H. L. Zhang, *J. Mater. Chem. C* **2022**, 10, 8666–8673.
- [16] a) W. Zhang, X. Dong, and W. Zhao, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5386-5389. b) M. S. Kwon, S. Kim, S. Park, W. Bosco, R. K. Chidrala, and J. Park, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2877-2879. c) V. Khedkar, A. Tillack, and M. Beller, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4767-4770. d) O. Lee, K. Law, and D. Yang, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 3302-3305. e) P. R. Likhar, R. Arundhathi, M. L. Kantam, and P. S. Prathima, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5383. f) C. Valant, E. Maillat, J. Bourguignon, B. Bucher, V. Utard, J. Galzi, and M. Hibert, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 5999-6011. g) P. M. When and J. D. Bois, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4685-4688. h) D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. ackstell, and M. Beller, *Chem. Asian J.*, **2007**, 2, 403-410.

第 3 章

アンモニア検知および触媒的 N-アルキル化のための
イリジウム錯体を導入した架橋ドメインを有する
熱応答性高分子ゲルの合成

概要

本研究では、均一に分散した架橋ドメイン (CD: Crosslinked Domains) 構造を有する両親媒性熱応答性高分子ゲルとイリジウム錯体を組み合わせる設計により、有機金属錯体の機能を付与した新規機能性高分子ゲルの合成を達成した。この新規高分子ゲルは、熱応答的にアンモニア分子を検知して可視的な色調変化を示すとともに、ベンジルアルコールとアニリンのN-アルキル化においても触媒活性を示した。この様に、精密設計された柔軟な構造を有する高分子ゲルへ有機金属錯体を導入したことにより、高分子ゲル材料としての機能の拡大だけでなく、その内部空間構造や親和性を活用した選択的な合成を可能とする触媒系の開発へも応用が期待できる。

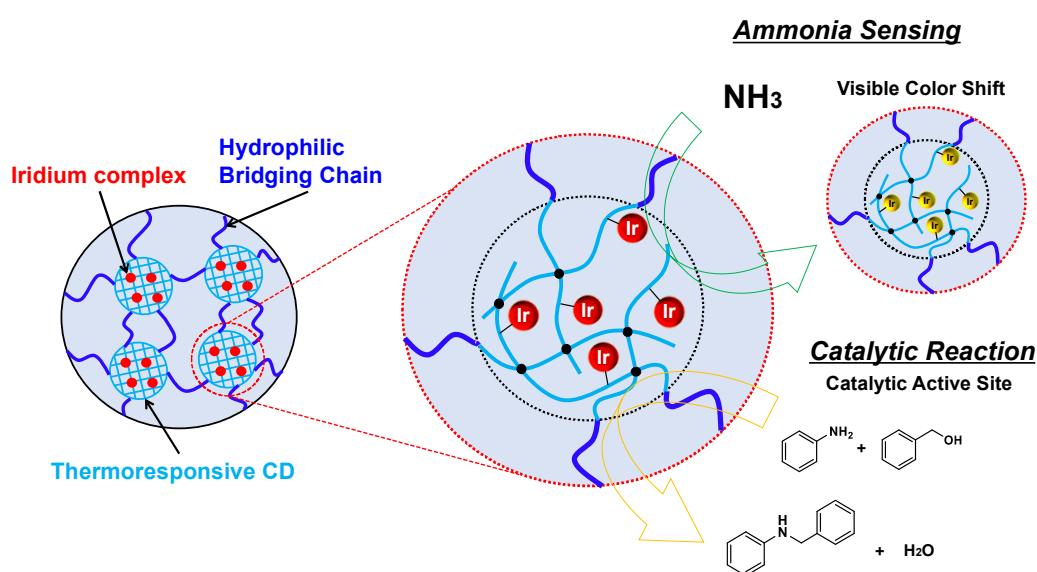


Figure 1. Multifunctional hydrogel containing iridium complexes confined to crosslinked domains for ammonia sensing and catalysis.

3.1. 序論

温度変化やpH変化などの外部刺激に曝されるときにその性質が変化する刺激応答性ゲルは、ドラッグデリバリーシステム、分子センサー、人工筋肉など、さまざまな用途への応用がなされ、盛んに研究されている。^[1]このような応答性ゲルは、天然の軟部組織の精巧な機能や能力に近づく可能性を秘めた魅力的なプラットフォームになると期待されている。^[2]この目標を達成するためには、ポリマーネットワークのナノ構造を精密に設計し、様々な機能性分子とハイブリッド化する必要がある。^[3]

ハイブリダイゼーションを考えると、有機金属錯体はそのユニークな電磁気的特性、構造的柔軟性、触媒活性によってポリマーゲルの機能を拡大させる可能性がある。例えば、吉田らは、Belousov-Zhabotinsky 反応を触媒するルテニウム錯体の酸化及び還元反応の自律的な

化学振動を、高分子ゲルへ応用することで巨視的な膨潤と収縮に変換した自励振動ゲルを開発した。^[4]また、Johnson らは、ポリマーネットワークの機能性を調整できる架橋点として有機金属ケージを含むポリマーネットワークを開発し、制御可能な粘弾性を実現した。^[5]これらの研究はとても魅力的であるが、金属錯体の機能を利用した機能性高分子ゲルの報告例は限られている。さらに、触媒とハイブリッド化した刺激応答性ゲルは、不均一系のゲル触媒の従来の特徴であるリサイクル性の容易さだけでなく、高い選択性をもたらすユニークな反応場^[6]となり得るが、私が知る限り限られた例しか報告されていない。^[7]ゲル材料の設計や応用適性の幅を広げるためのさらなる取り組みとして、有機金属錯体由来の新規機能を刺激応答性ゲルへ導入する方法論の開発は必要不可欠である。そのため、有機金属錯体の機能を発現する新しいゲル材料に錯体を導入するためには、強い触媒活性と水中や反応系中で高い安定性を併せもつ金属錯体が望まれる。

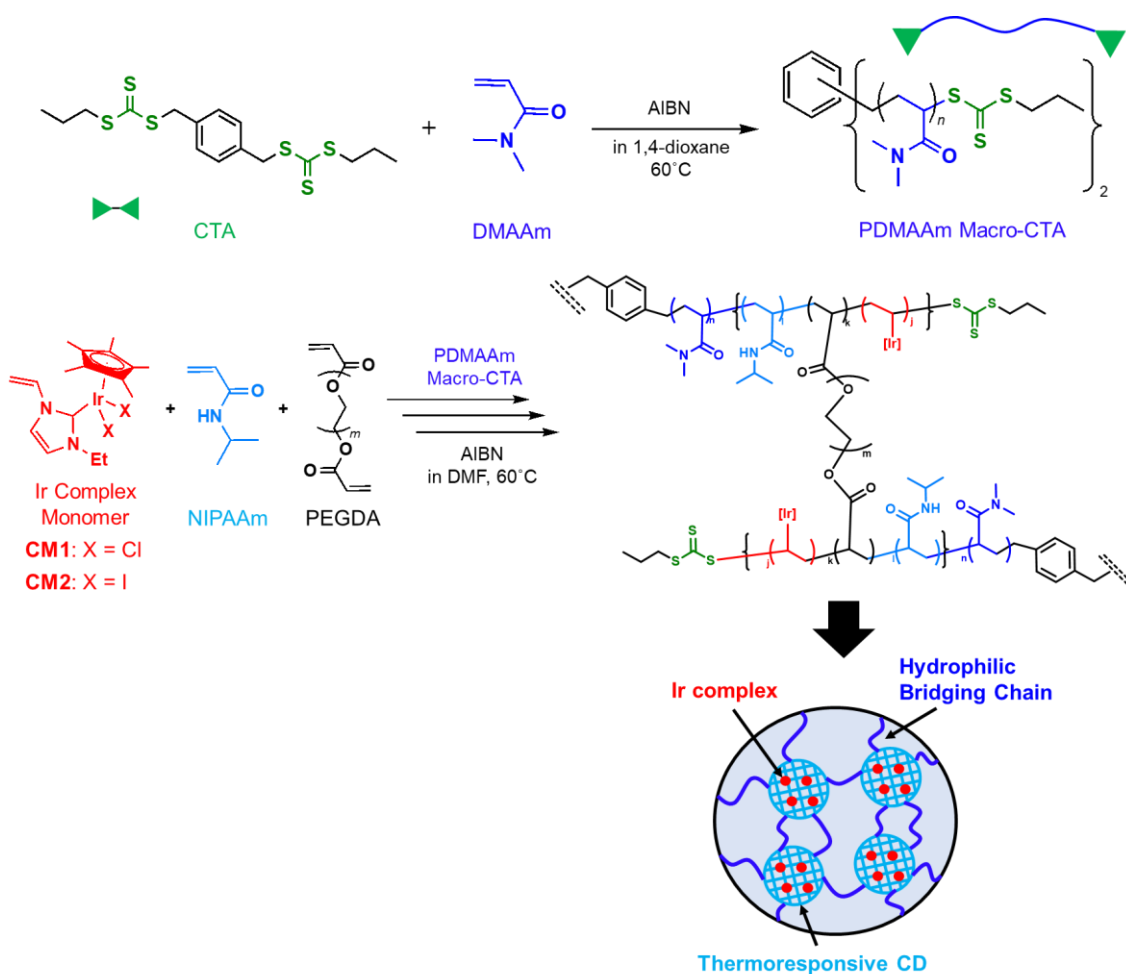
所属研究室では、水性条件下でアンモニアとアルコールの触媒的 N-アルキル化により選択的に第一級アミンを高収率で得ることができる空気中および水中で安定なイリジウム錯体を開発した。^[8]この反応に使用されるイリジウム錯体は、強く結合した 1,2,3,4,5-ペンタメチルシクロペンタジエニル (Cp*) と含窒素複素環カルベン (NHC) 配位子、および 2 つの結合性の弱いアンミン配位子から構成される。この触媒は、Cp*、NHC および 2 つのヨウ素配位子を有する前駆錯体から配位子交換反応によって容易に得ることができる。また、このイリジウム錯体は、ヨウ素とアミン化合物との配位子交換反応によって赤色から淡黄色に変化することから、この金属錯体は N-アルキル化触媒としてだけでなく、色調変化によるセンサーとしての分子認識にも有用であると考えられる。このように、空気や水に安定なこれらのイリジウム錯体と、設計された刺激応答性ハイドロゲルとを組み合わせることは、選択的な触媒反応や分子認識を示す新たな機能性材料の開発に貢献する可能性がある。例えば、配位子交換による色の変化は、アンモニアを含む水中の様々なアミン系汚染物質の溶液および気体状態でのセンシングや定量へも応用が期待できる。

このようなユニークなゲルを設計するためには、内部ナノ構造を精密に構築することが重要である。伊田らにより最近、均質に分散した CD 構造をもち、ユニークな膨潤特性と機械的特性を示すハイドロゲルが報告された。^[9]特に、温度応答性 CD を有するゲルは、水に浸漬させていない状態で、元の形状、体積、透明性を維持した状態で、空気中で温度応答性の機械的強靱化を示した。^[9a-d]この応答性は、CD とネットワーク内の親水性架橋高分子鎖との間の水分移動によるものであった。伊田らはまた、CD 構造に炭素ドットを組み込むことで、この高分子ゲルの特性として機械的特性とフォトルミネッセンスが同時に変化することを実証した。^[9d]このハイドロゲルのユニークな均一に分散した構造は、刺激応答性材料の開発にとって興味深いものであり、先に述べたイリジウム錯体をこのハイドロゲルのナノドメイン構造に組み込むことで、動的な分子認識と特異的な触媒反応性の実現を期待した。

本研究では、分子センシングと触媒反応のために、有機金属錯体を含む熱応答性 CD 構造をもつ新規ゲル材料を設計した (Scheme 1)。ラジカル重合用のイリジウム錯体含有モノマ

一を合成し、二官能性ポリ(*N,N*-ジメチルアクリルアミド)(PDMAAm) macro-連鎖移動剤(CTA)を用いた可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT)重合^[10]を用いることで、イリジウム錯体が熱応答性 CD 構造内に局在した水ゲルを合成した(Scheme 1)。得られたゲルの構造は、水中での膨潤測定、X 線小角散乱 (SAXS) 実験、一軸引張試験によって評価した。そして、これらのゲル材料が、水中でのアンモニアの可視的な色調変化による分子検出や、芳香族アミンとアルコールとの触媒的 *N*-アルキル化反応の触媒として多目的な機能を有していることを示した。

Scheme 1. Synthesis of a hydrogel with thermoresponsive CD containing iridium complex.

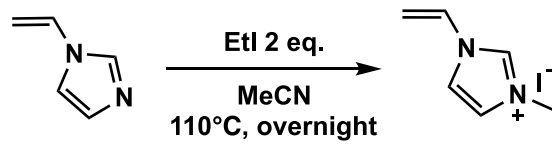


3.2. 結果と考察

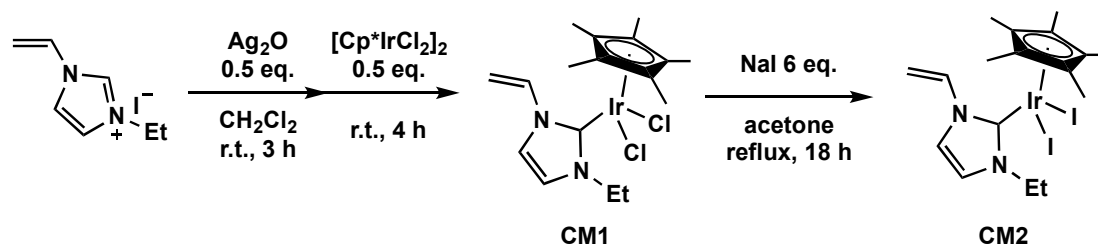
3.2.1. イリジウム錯体モノマーの合成

我々は、まず、ラジカル重合によってポリマーネットワークに組み込むための新規イリジウム錯体モノマーを設計した。NHC 配位子の強い結合性のため、カルベン-イリジウム結合はラジカル重合プロセスに耐えうる可能性を鑑みて、重合部位であるビニル基は NHC 配位子上の窒素原子上へ置換基として導入にすることとした。そこで、まず NHC 配位子前駆体として *N*-ビニル-*N'*-エチルイミダゾールを合成し (Scheme 2)、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ を用いた Ag_2O を用いたトランスメタル化反応によってイリジウムと錯形成させた (Scheme 3)。得られたオレンジ色の結晶 **CM1** は、 ^1H および ^{13}C NMR、元素分析、X 線構造解析により、目的のイリジウム錯体モノマーであることを確認した (化合物データ参照)。さらに、**CM1** を配位子交換条件として過剰量の NaI で処理すると、赤色のモノマー **CM2** が良好な収率で生成した (Scheme 3)。**CM2** の構造においても、 ^1H および ^{13}C NMR 分析、元素分析、X 線構造解析によっても確認した (化合物データ参照)。このようにして、ポリマーに組み込むための異なる色の新規イリジウム錯体モノマーを得ることに成功した。

Scheme 2. Synthesis of *N*-vinyl-*N'*-ethylimidazolium iodide.



Scheme 3. Synthesis of the *N*-heterocyclic carbene pentamethylcyclopentadienyl iridium complex monomers, **CM1** and **CM2**.



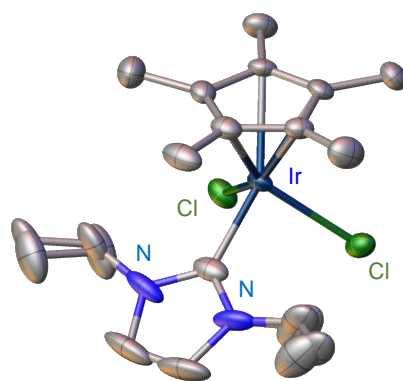


Figure 2. Structure of **CM1** obtained from X-ray diffraction. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Ethyl and vinyl groups on the imidazolidene ligand have a substitutional disorder with each other.

3.2.2. RAFT 重合によるイリジウム錯体を導入した高分子ゲルの合成

新たに合成したイリジウム錯体モノマーの RAFT 重合における反応性を確認するため、架橋剤非存在下でのゲル合成のモデル反応を行った (Scheme 4)。二官能性 CTA を用いた RAFT 重合により調製した PDMAAm macro-CTA を用い (DP = 408, 数平均分子量: $M_n = 40,800$, 多分散性指数: $M_w/M_n = 1.23$ by $^1\text{H NMR}$, Figure 3) [9c], **CM1** と NIPAAm を DMF 中 $60\text{ }^\circ\text{C}$ で重合することで淡いオレンジ色のポリマーを得た。得られたポリマーの SEC (Size Exclusion Chromatography) 曲線は、比較的狭い分子量分布 ($M_w/M_n = 1.64$) をもつ単峰性であり、ピークトップは PDMAAm macro-CTA のものから明らかにシフトしており、macro-CTA から RAFT 重合反応が進行したことを示している (Figure 4)。 $^1\text{H NMR}$ 分析でも、PDMAAm macro-CTA からの PNIPAAm の成長反応が支持された。さらに、ICP 発光分光分析および元素分析により、生成ポリマーへのイリジウム錯体の導入が確認され、イリジウム錯体の高分子鎖への導入率は原料投入量の 64%と算出した (詳細な計算結果は実験項に記載)。このことから、**CM1** はイリジウム錯体をポリマー鎖に導入するためのモノマーとして有用であることが示唆された。

Scheme 4. RAFT random polymerization of **CM1** and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA as a model reaction for gel synthesis.

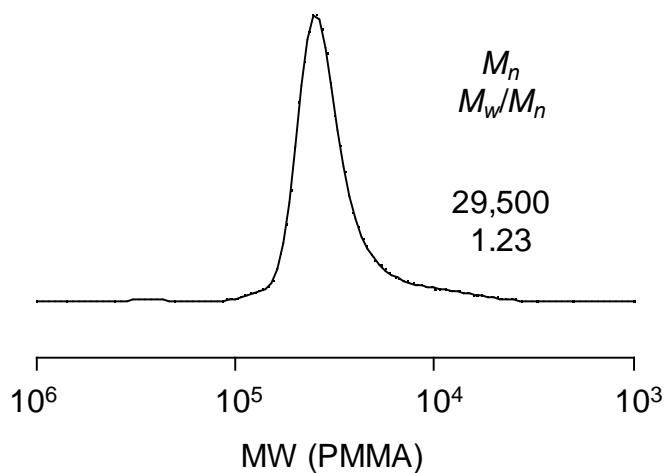
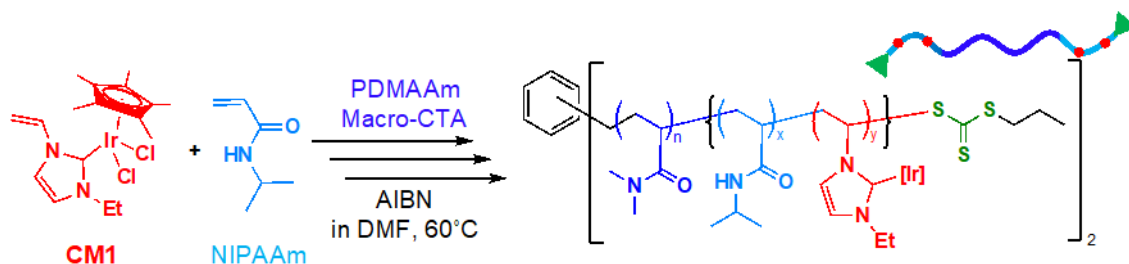


Figure 3. SEC curve of PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: [DMAAm] = 3000 mM, [CTA] = 10 mM, [AIBN] = 1.0 mM in 1,4-dioxane at 60 °C for 160 h (monomer conversion: 90%).

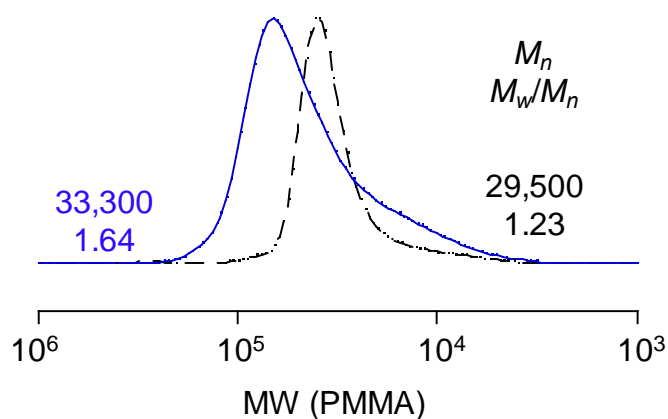


Figure 4. SEC curves of (blue solid line) the product polymer obtained by RAFT polymerization of **CM1** and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA, and (black dashed line) PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: [DMAAm] = 1000 mM, [NIPAAm] = 1000 mM, [**CM1**] = 15 mM, [AIBN] = 5.0 mM in DMF at 60 °C for 16 h (monomer conversion: 88%).

CM1 のラジカル重合モノマーとしての適性を確認したため、次に、モノマーNIPAAm と macro-CTA 中の DMAAm ユニットの濃度を一定にして、架橋剤としてポリエチレングリコールジアクリレート (PEGDA: $M_n = 250$) の存在下、NIPAAm と **CM1** の RAFT 重合による高分子ゲルの合成を調査した (Scheme 1, Table 1)。まず、一定濃度の **CM1** (5.0 mM ; Table 1, entry 1-3) を用いて、ゲル化挙動に対する架橋剤濃度の影響を調べた。PEGDA 濃度が 10 mM を超えると反応溶液はゲル状態に達したが、[PEGDA]=10 mM で得られたゲル(entry 2) は、非常に柔らかく、引張試験などのさらなる測定を行うには耐えることが難しいものであった。[PEGDA]=20 mM での生成物である黄色ゲル[Table 1, entry 3, Figure 5a, **G_{5Cl}**; ゲル試料を **G_{xy}** (x: イリジウムモノマーの供給濃度、y: イリジウム錯体中のハロゲン原子) と表記する]は、今後の研究に十分な強度を有していたため、標準架橋剤濃度を 20 mM とした。架橋剤として *N,N'*-methylene-bis-acrylamide(BIS)においても検討したが、架橋剤濃度 20 mM では反応液はゲル化しなかった (Entry 4)。このような PEGDA と BIS のゲル化挙動の違いは、ビニル基間の距離の違いが重合時の架橋接合部周辺の立体障害へ影響していると考えられる。また、イリジウム錯体モノマーの量を増やしてゲルを調製した (entry 5, 6)。塩素含有イリジウムモノマーの供給濃度を増加させると、得られたゲルはより濃いオレンジ色になった (Figure 5b, 5c)。同様に、**CM1** (entry 7) の代わりに **CM2** (ヨウ素含有イリジウムモノマー) を用いた場合では、赤色のゲル (Figure 5d) を調製できた。

Table 1. Synthesis of polymer gels with thermoresponsive crosslinked domains containing iridium complex by RAFT polymerization.^a

Entry	Ir monomer	[Ir monomer] (mM)	Crosslinker	[Crosslinker] (mM)	Gelation behavior	Gel code ^b
1	CM1	5.0	PEGDA	5.0	No Gelation	
2	CM1	5.0	PEGDA	10	Gelation	
3	CM1	5.0	PEGDA	20	Gelation	G_{5Cl}
4	CM1	5.0	BIS	20	No Gelation	
5	CM1	15	PEGDA	20	Gelation	G_{15Cl}
6	CM1	30	PEGDA	20	Gelation	G_{30Cl}

7	CM2	15	PEGDA	20	Gelation	G_{15I}
8	-	-	PEGDA	20	Gelation	G_0

^a Reaction condition: [NIPAAm] = 1000 mM, [DMAAm unit] = 1000 mM, [AIBN] = 5.0 mM in DMF for 16 h. ^b In the gel sample code, G_{xy} , x and y stand for the feed concentration of iridium monomer and halogen ligand in the iridium complex, respectively.

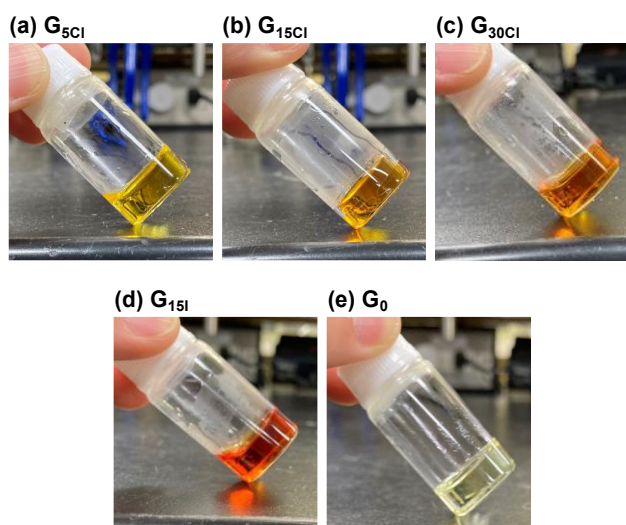


Figure 5. Appearances of polymer gels containing iridium complex: (a) G_{5Cl} , (b) G_{15Cl} , (c) G_{30Cl} , (d) G_{15I} and (e) G_0 .

3.2.3. 高分子ゲルの構造解析（一軸引張試験, SAXS）

G_{15Cl} とイリジウム錯体を添加していない G_0 (Table 1, entry 8, Figure 5e) の一軸引張試験を行い、それぞれのゲルの強度について比較を行った。その結果、イリジウム錯体の CD への導入により高分子ゲルの機械的特性を変化させることはないことが明らかとなった (Figure 6, Table 2)。この結果は、これらのゲルが **CM1** を 15 mM 導入した場合とほぼ同じ架橋構造をもつことが示唆される。

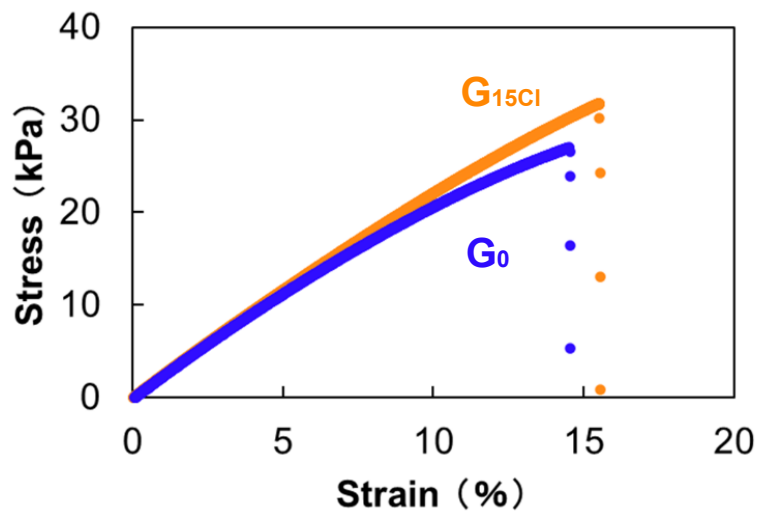


Figure 6. Stress-strain curves obtained by uniaxial tensile tests of G_{15Cl} and G_0

Table 2. Elastic moduli and breaking strains obtained from uniaxial tensile tests of G_0 and G_{15Cl} .

Gel code	Elastic modulus (kPa)	Breaking Strain (%)
G_0	222 ± 15	14.2 ± 3.7
G_{15Cl}	243 ± 18	11.7 ± 8.6

イリジウム錯体を導入したゲルの内部構造をさらに明らかにするために、調製したままの G_{15Cl} と G_0 について SAXS 測定を行った (Figure 7)。 G_{15Cl} の散乱プロファイルは $q=0.19 \text{ nm}^{-1}$ に明確な強度極大を示したが、 G_0 は $q=0.22 \text{ nm}^{-1}$ に極大を示した。これらの結果から、両ゲルともイリジウム錯体モノマーの存在に関わらず、ほぼ一定の距離をもつ電子密度の高い内部粒子構造 (均質に分散した CD) をもつことが示唆された。過去の報告では、PNIPAAm の転移温度以上で NIPAAm を水中で重合することにより、重合誘起自己組織化 (PISA) 過程を経て熱応答性 CD 構造が構築された。^[9c,9d] 一方、本研究では PNIPAAm の良溶媒である DMF を重合溶媒として用いたため、非 PISA 条件下でゲル合成を行っている。このように、今回の結果は、二官能性 macro-CTA を用いた重合により、溶媒や温度に関係なく、CD 構造がよく分散したゲルが得られることを示し、均一分散構造をもつゲル材料の設計の幅を広げた。

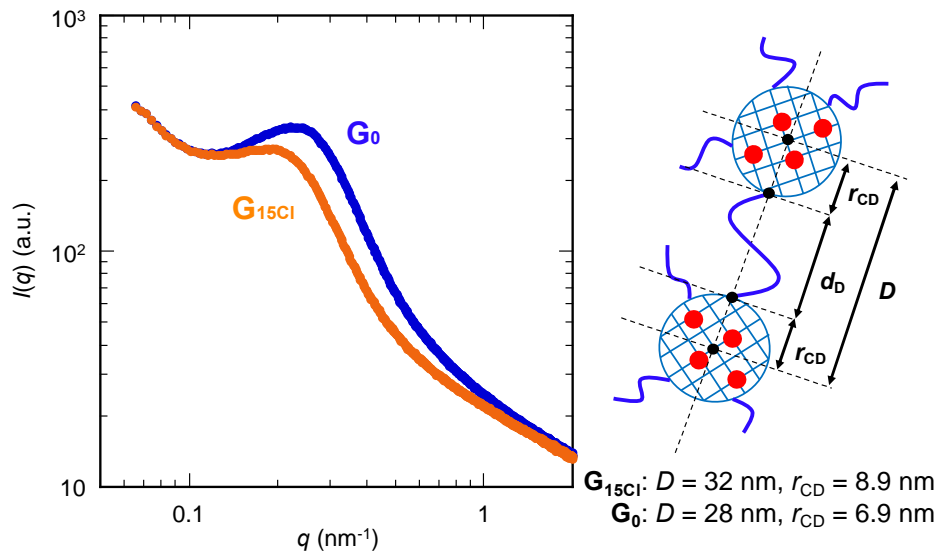


Figure 7. SAXS profiles of G_{15Cl} and G_0 .

Table 3. Structural parameters of the gels with CD structure obtained from SAXS analysis.^a

Gel code	q_{\max} (nm ⁻¹)	D (nm) ^b	r_{CD} (nm) ^c	C_{CD} (mM) ^d	N_{PDMAAm} ^e
G_{15Cl}	0.19	32	8.9	0.29	17
G₀	0.22	28	6.9	0.61	8.1

^a The calculation method of each parameter is described in our previous study.⁴ ^b The distance between CDs obtained from SAXS profile ($= 2\pi/q_{\max}$). ^c The average radius of CD, which is calculated from D and the end-to-end distance of PDMAAm with $\text{DP}_n = 408$, d_D ($= 14.6$ nm; this value corresponds to the value of polyacrylamide with same DP_n in water⁵): $r_{\text{CD}} = (D - d_D)/2$. ^d The concentration of CD in the network, which is calculated from the volume of a single CD and volume fraction of CDs in the network on the assumption that each CD is spherical and the volume fraction corresponds to the molar ratio of monomeric units. ^e The average number of PDMAAm chains connected to one CD, which is calculated from C_{CD} and the feed concentration of PDMAAm macro-CTA at the gel preparation.

隣接する内部粒子間の平均距離 D ($= 2\pi/q_{\max}$) を計算したところ、**G_{15Cl}** では 32 nm、**G₀** では 28 nm であった (Figure 7, Table 3)。これらの値から、CD が球形であり、隣接する CD の外縁間の距離 (d_D) が PDMAAm セグメントの端から端までの距離に相当すると仮定して、各 CD のサイズを大まかに見積もった。この距離は、良溶媒 (水) 中で同じ DP_n をもつポリアクリルアミド^[11]の値から計算される。**G_{15Cl}** と **G₀** の CD 半径(r_{CD})はそれぞれ 8.9 nm と 6.9 nm であった。さらに、**G_{15Cl}** では平均 17 個の PDMAAm 鎖が各 CD に結合していたが、**G₀** では 8 個の PDMAAm 鎖が結合していた (Table 3)。これらの結果は、**G_{15Cl}** の CD のサイズが **G₀** よりも大きいことを示している。おそらく、NHC 配位子中の N-ビニル基を反応部位とするイリジウム錯体モノマーに由来する **G_{15Cl}** の架橋効率がわずかに低いためだと考えられる。以上のことから、**G_{15Cl}** はイリジウム錯体を導入した CD 構造が均一に分散していることが明らかとなった。

3.2.4. アンモニア検出挙動の調査

イリジウム錯体を導入したハイドロゲルは、アンモニアにさらすことにより色の変化として、分子センシングの機能を示した (Figure 8, Table 4)。**G_{30Cl}** は、室温で 5 分間アンモニア水溶液に浸すと、すぐにオレンジから黄色に変色した (Figure 8a)。このような非常に速い色の変化は、イリジウム錯体の配位子が素早く交換されたためと考えられる^[87]。さらに、ヨウ化物を配位子とするイリジウム錯体を含む **G_{15I}** は、**G_{30Cl}** よりもイリジウム錯体の含有量が少ないにもかかわらず、アンモニア水溶液に 5 分間浸漬すると、赤色から黄色へとさらに急激な色調変化を示した (Figure 8b)。また、**G_{15I}** は純水に 24 時間浸漬しても変色せず、ア

アンモニア検出の選択性が確認された (Figure 8c)。ゲルの色の変化は、ハロゲン配位子がアンミン配位子と交換する際の既知のイリジウム錯体の挙動に対応しており^[8]、配位子交換は高分子ゲルに組み込まれたイリジウム錯体上で生じていると考えられる (Figure 9a)。興味深いことに、時間の経過とともに、ゲルの外側から内側へと徐々に色が変わっていく様子を観察することもできた。これは、アンモニアがゲルネットワークに浸透する際の分子拡散の視覚的な現象である (Figure 9b)。明らかに可視的な変化を裏付けるように、アンモニア水への浸漬前と浸漬後の高分子ゲルの UV-vis 分光分析では、異なる吸収スペクトルが得られた (Figure 10) このように、我々の設計した高分子ゲルは、水中で分子認識材料として十分に機能を示した。また、アンミン配位子は対応する低分子イリジウム錯体上でハロゲンに戻ることができるため、今回のゲル系は分子認識に繰り返し利用できる可能性がある。

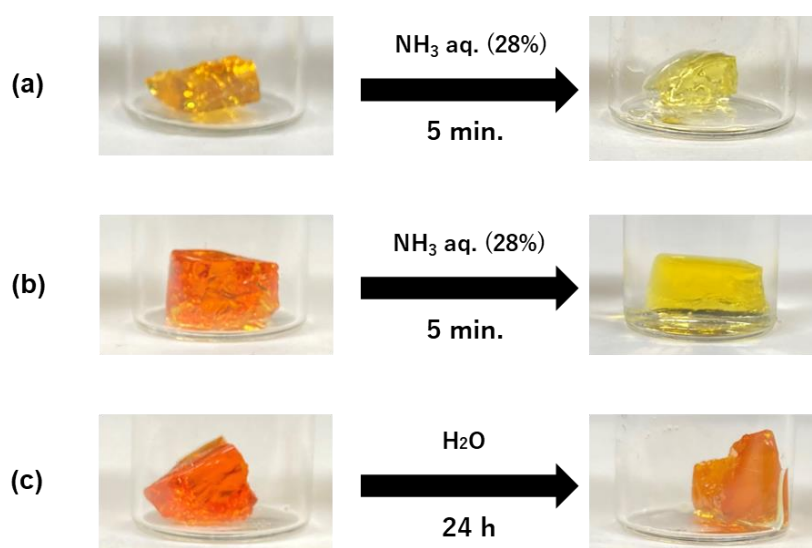






Figure 8. Images showing the gel color changes: (a) **G**_{30Cl} and (b) **G**_{15I} after immersion in aqueous ammonia solution for 5 min. (c) **G**_{15I} after immersion in pure water at room temperature for 24 h.

Table 4. Comparison of the volume change and color shift of gels (G_{151}) in water and ammonia 28% aqueous solution after 24 hours.

Solvent	Initial	After 24 h	Volume change of the gel (%)
H_2O			106
NH_3 aq			77

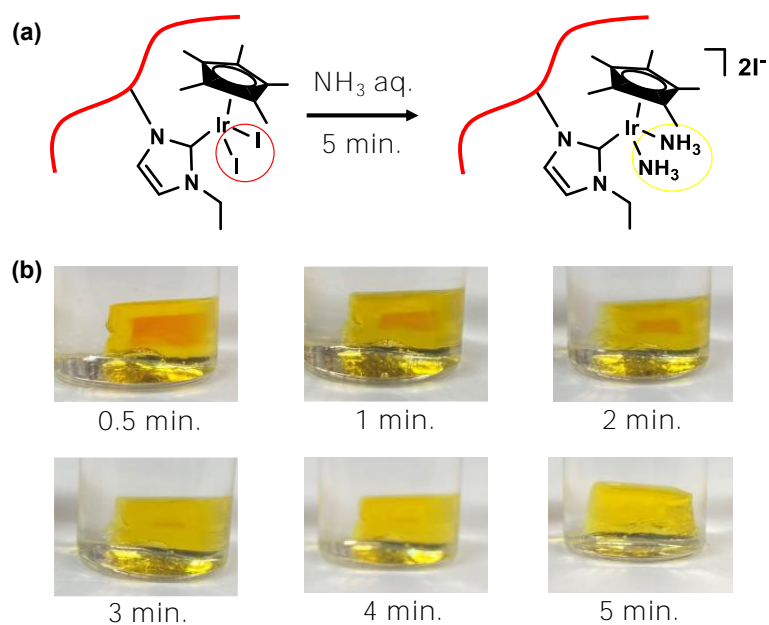


Figure 9. Schematic depiction and polymer gel images of Ir-containing gels upon immersion in aqueous ammonia: (a) Ligand exchange from iodine to ammonia inside the polymer network. (b) Time lapse showing the color shift as ammonia diffuses into the polymer network.

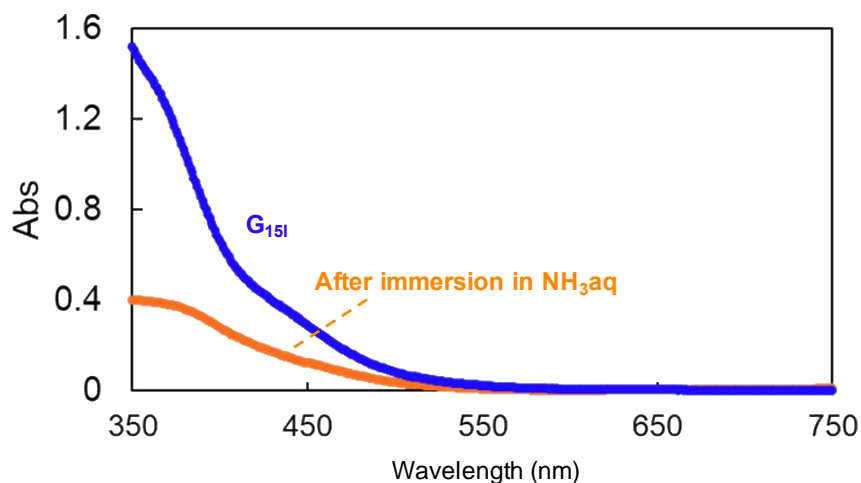


Figure 10. UV-vis spectra of G_{151} before and after immersion in ammonia aqueous solution (28%)

3.2.5. 温度応答性分子認識の調査

次に、水中でのイリジウム錯体を導入したゲルのアンモニア検出挙動の温度依存性を調査した。まず、調製したヨウ素配位子をもつイリジウム錯体を導入した G_{151} を 25 °C で DMF から水に溶媒交換し、ゲル内を溶媒置換した。水中でゲルを 60 °C に加熱すると、特徴的な収縮挙動が観察された (Figure 11 : 60 °C でのゲルの重量は調製時の 58%)。このゲルは、NIPAAm の含量が 50% と高いにもかかわらず、60 °C の水中で長時間加熱しても透明の状態を保つことができ、熱応答性 CD 構造がよく分散していることによる性能を確認できた (Figure 11)。興味深いことに、このゲルを 60 °C のアンモニア水溶液に浸すと、10 分後でもオレンジ色が維持された。常温 (25 °C) に冷却すると、ゲルはすぐに期待される黄色に変化した (Figure 8b)。この色の変化の遅れは、イリジウム錯体を含む PNIPAAm CD の熱応答性収縮により、配位子交換のためにアンモニア分子がイリジウム錯体にアクセスできなくなったためと考えられる。このように、イリジウム錯体を導入した温度応答性ハイドロゲルは、温度に依存した分子検知を示した。これらのアンモニア認識の結果は、イリジウム錯体上での配位子交換反応が様々な化合物に適用可能であることから、ゲルネットワークの網目サイズに基づく様々なアミン化合物のサイズ選択的分子認識材としての可能性も示唆される。更に、従来の熱応答性ゲルに比べて、均質な CD 構造による安定した透明性から高温下でも色調変化の検出が可能である。

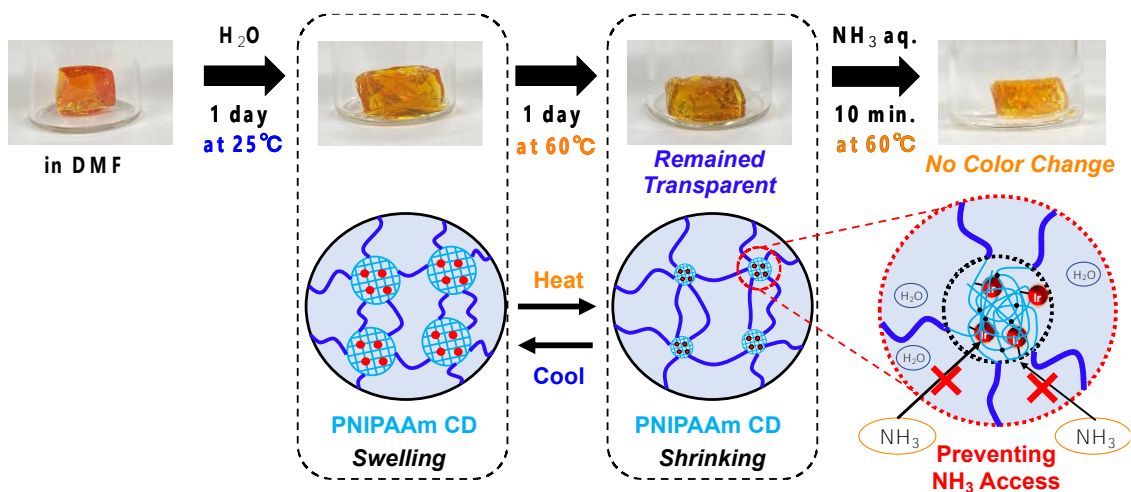
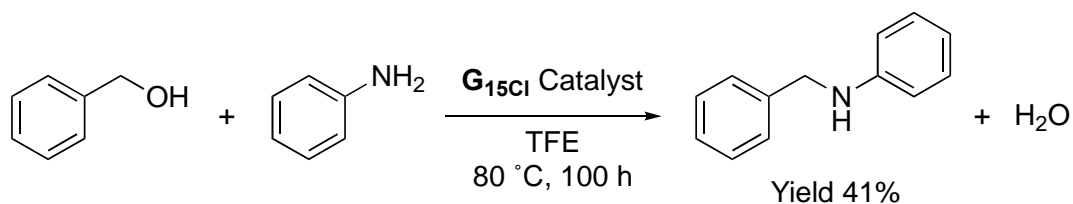


Figure 11. Images and schematic depiction of hydrogel response to heat and exposure to aqueous NH_3 .

3.2.6. 触媒活性調査

最後に、イリジウム錯体を導入した高分子ゲルの触媒性能について調査した。イリジウム錯体 **CM1** は、アミンとアルコールの N-アルキル化を触媒することが知られている^[8]。そこで、2,2,2-Trifluoroethanol (TFE) を反応溶媒として、ベンジルアルコールとアニリン存在下での **CM1** を導入したゲルの触媒活性を調査した (Scheme 5)。**G_{15Cl}** を触媒として反応温度 80 °C、100 時間反応させることで N-ベンジルアニリンを収率 41% で生成したことから、**G_{15Cl}** が触媒活性をもつことが示された。また、上記モデル反応の生成物 (イリジウム錯体取り込み率: 64%) の ICP および元素分析から、反応中の触媒量は 1.4 mol%、触媒回転率は 29 回と推定された。本研究は TFE 中で触媒反応を行ったが、実証された触媒活性は、ナノドメイン構造を含むゲル触媒の概念実証である。さらに、水中での熱応答性分子認識と触媒活性を組み合わせることで、ポリマーネットワークの構造や基質との親和性をさらに慎重に設計し、分子選択的触媒作用を示す新しいゲルシステムの開発に貢献することが期待される。

Scheme 5. N-alkylation of aniline with benzyl alcohol catalyzed by the **G_{15Cl}** polymer gel containing **CM1**. Reaction conditions: benzyl alcohol (1.0 mmol), aniline (1.0 mmol), trifluoroethanol (1.0 mL), **G_{15Cl}** (Ir complex: estimated to be 1.4 mol%), 80 °C, 100 h.



3.3. 結論

均一に分散したナノ構造中にイリジウム錯体を導入した新しいタイプのゲル材料が、分子検知と触媒活性を示すことを達成した。新規なイリジウム錯体モノマー**CM1** と **CM2** の合成に成功し、NIPAAm モノマーと架橋剤を併用した PDMAAm 二官能性 macro-CTA を用いた RAFT 重合により、これらを高分子ゲルの熱応答性 CD 構造へ局所的に導入した。架橋剤非存在下でのモデル実験から、イリジウム錯体モノマーの導入収率は中程度であることを確認した。更に、生成したイリジウムを導入したゲルは、SAXS 分析で確認されたように、均一に分散した CD 構造を有することも確認できた。このイリジウム錯体ゲルは、アンモニア水溶液に浸漬すると、イリジウム錯体上のハロゲンからアンモニアへの配位子交換により色調が変化した。特に興味深いことは、このようなセンシング挙動が温度依存的事であることであり、PNIPAAm の転移温度以上の高温で色調変化の遅延が観察された。さらに、イリジウム錯体を導入したゲルは、アニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化において触媒活性を示した。このように、本研究は選択的な分子認識と触媒反応を示す新規ソフトマテリアルのさらなる開発に向けて、ハイドロゲルのナノドメインに有機金属錯体を組み込むことの重要性を強く支持するものであるといえる。

3.4. 実験項

3.4.1. 実験条件

試薬・原料

NIPAAm (和光、98.0%以上) をトルエン/*n*-ヘキサンから再結晶して精製した。分子内に2つのトリチオカーボネート基をもつ RAFT 重合用 CTA は、文献^[12]に報告されているように調製した。 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ は文献^[13]の方法に従って調製した。*N*-ビニルイミダゾール (和光、>98.0%)、ヨードエタン (和光、>98.0%)、アセトニトリル (和光、>98.0%)、ジクロロメタン (和光、>98.0%)、酸化銀 (和光、>98.0%)、DMAAm (TCI、>98.0%)、*N,N'*-メチレンビスアクリルアミド (BIS) (TCI、>99.0%)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN; 和光、>98.0%)、ポリ (エチレングリコール) ジアクリレート (PEGDA; Aldrich、数平均分子量: $M_n=250$ 、>99.0%)、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (テトラリン; Aldrich、99.0%)、1,4-ジオキサン (和光、有機合成用、>99.5%)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF; 和光、99.5%)、ジエチルエーテル (ナカライ、>99.0%)、アンモニア水溶液 (ナカライ、28 wt%、超高純度試薬)、アニリン (和光、>99.0%)、ベンジルアルコール (ナカライ、>99.0%)、および 2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE; TCI、>99.0%) は、受け取ったものを使用した。

測定と特性評価

ポリマーの数平均分子量 (M_n) および多分散性指数 (M_w/M_n) は、3本のポリスチレンゲルカラム (Shodex KF-805L) を用いて、溶離液として 10mM LiBr を含む DMF 中、40 °C でサイズ排除クロマトグラフィー (SEC; 島津製作所製 Prominence システム、LC-20AD 精密ポンプおよび RID-20A 屈折率検出器からなる) により測定した (流速: 1.0 mL/分)。カラムは、標準ポリ (メタクリル酸メチル) サンプル (Agilent、 $M_n=1.86 \times 10^3 \sim 1.68 \times 10^6$) に対してキャリブレーションした。

^1H および $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、JEOL ECX-500 および ECS-400 スペクトロメーターで記録した。

ガスクロマトグラフィー (GC) 分析は、キャピラリーカラム (InertCap for Amines または InertCap Pure WAX) を備えた GL-Sciences GC-4000 Plus で行った。

誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析は、東芝ナノアナリシス(株)で日立 PS3520UVDD II を用いて測定した。

元素分析は京都大学微量分析センターで行った。

一軸引張試験は島津製作所製 EZ-SX を用い、約 $1 \times 10 \times 20$ mm の長方形の試験片を用いて行った。クロスヘッド速度は 5.0 mm/min であった。

小角散乱実験は、つくば市にある高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所のフォトンファクトリーのビームライン BL-6A の放射光 (X 線波長: 1.50 Å) を用いて行った。

二次元散乱画像は Dectris PILATUS 1M 検出器で収集した。一次元 SAXS プロファイルは、二次元画像の放射状平均によって得られた。散乱角は、5.838 nm の周期構造をもつベヘン酸銀を用いて校正した。散乱ベクトルは $q = (4\pi/\lambda)\sin(\theta/2)$ と定義した。ここで、 λ と θ はそれぞれ散乱角と入射 X 線の波長である。

***N*-エチル-*N'*-ヨウ化ビニルイミダゾリウム配位子の合成^[4]。**

N-ビニルイミダゾール (593 mg, 6.30 mmol)、ヨードエタン (1.0 mL 12.6 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) を 50 mL 丸底フラスコに入れ、混合物を 110 °C で還流した。その後、混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテルで洗浄した。溶媒を蒸発させて生成物を得た (1.52 g, 6.11 mmol, 収率 : 97%)。

塩化物配位子を有するイリジウム錯体モノマー(CM1)の合成

N-ethyl-*N'*-vinylimidazolium iodide (0.374 g, 1.50 mmol)、酸化銀 (0.175 g, 0.755 mmol)、ジクロロメタン (12.0 mL) を 50 mL 丸底フラスコに入れ、室温で 3 時間攪拌した。次に、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (0.595 g, 0.746 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。混合物をガラスフィルターで濾過し、溶媒を蒸発除去して粗生成物 ($\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NHC-ビニル}, \text{Et})\text{Cl}_2$; Scheme 2 **CM1**) を得た。粗生成物のジクロロメタン溶液にペンタンをゆっくり拡散させて再結晶すると、純粋な **CM1** がオレンジ色の結晶として得られた (0.702 g, 1.35 mmol, 90%)。

ヨウ化物を配位子とするイリジウム錯体モノマー(CM2)の合成

CM1 (0.303g, 0.582mmol)、NaI (0.560g, 3.74mmol) およびアセトン (30mL) を 200mL フラスコに入れ、混合物を還流下で一晩攪拌した (オイルバス温度、85 °C)。室温まで冷却後、混合物をガラスフィルターでろ過した。ガラスフィルター上の残渣を水 (20 mL)、アセトン (6 mL)、ジエチルエーテル (6 mL) で洗浄し、粗生成物 ($\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NHC-ビニル}, \text{Et})\text{I}_2$; Scheme 2 **CM2**) を得た。粗生成物のクロロホルム溶液にペンタンをゆっくり拡散させて再結晶すると、純粋な **CM2** が赤い結晶として得られた (0.244 g, 0.347 mmol, 60%)。

PDMAAm macro-CTA^[9c]の合成

DMAAm (7.7 mL, 75 mmol), CTA (102 mg, 0.250 mmol), AIBN (4.1 mg, 0.025 mmol), テトラリン (1.25 mL), 1,4-ジオキサン (13.3 mL) を 50 mL 丸底フラスコへ加え、三方コックに接続し、アルゴンで 10 分間バブリングした。その後、オイルバス中で 60 °C、160 時間させた。その後、反応混合物を -196 °C に冷却することにより反応を終了した。モノマー転化率は、内部標準 (テトラリン) を基準として ¹H NMR で測定した残留モノマー濃度から決定した。その後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、精製 PDMAAm (6.26 g) を得た。

RAFT 重合による PDMAAm macro-CTA を用いた NIPAAm とイリジウム錯体モノマーの重合

典型的な例を以下に示す。PDMAAm macro-CTA [重合度(DP_n)=408 および Mn=40,800、いずれも ¹H NMR 分析により算出; 600 mg、6.0 mmol の DMAAm 単位を含む macro-CTA 0.015 mmol]、NIPAAm (679 mg; 6.0 mmol)、およびイリジウム錯体モノマー CM1 (46.7 mg; 0.090 mmol) を 5.4 mL の DMF に溶解した。この溶液に、0.60 mL の AIBN の DMF 溶液 (0.030 mmol の AIBN を含む) を加え、混合物をアルゴンで 10 分間バブリングした。反応混合物をオイルバス中 60 °C で 16 時間保持した後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物 (0.975 g) を得た。

RAFT 重合によるゲル合成

典型的な例を以下に示す。PDMAAm macro-CTA [DP_n=408 および Mn=40,800、いずれも ¹H NMR 分析により算出; DMAAm ユニット 1.5 mmol を含む macro-CTA 150 mg, 3.7 × 10⁻³ mmol]、NIPAAm (170 mg; 1.5 mmol)、CM1 (11.7 mg; 0.023 mmol) および PEGDA (0.19 mL; 0.060 mmol) を蒸留 DMF 1.35 mL に溶解した。この溶液に、AIBN の DMF 溶液 (7.5 × 10⁻³ mmol の AIBN を含む) 0.15 mL を加え、混合物をアルゴンで 10 分間バブリングした。反応混合物をオイルバス中 60 °C で 16 時間保持し、ゲル化状態に到達させた。

アンモニアの検出

バイアル瓶に調製した円柱状のゲル (直径: 18 mm、高さ: 7.0 mm) を 4 分の 1 に切断した。このゲル片を所定温度 (室温または 60 °C) の多量のアンモニア水溶液に浸漬し、変色挙動を観察した。写真は断面から撮影した。

イリジウム錯体含有ポリマーゲル触媒による N-アルキル化反応

塩素配位子を有するイリジウム錯体 G₁₅Cl を含む高分子ゲルを上記手順と同量調製した。生成ゲルを高濃度のクロロホルムに 24 時間 (2 回) 浸漬して繰り返し洗浄した後、乾燥した。乾燥ゲル (712 mg)、ベンジルアルコール (108.1 mg, 1.0 mmol)、アニリン (93.3 mg, 1.0 mmol)、および TFE (1.0 mL) をバイアルに入れた。生成物をクロロホルム (50 mL) で抽出し、ピフェニルを内部標準として GC 分析で評価した。

3.4.2. 化合物情報

N-エチル-*N'*-ヨウ化ビニルイミダゾリウム配位子

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.46 (s, 1H, $\text{NCH}=\text{N}$), 8.16 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})$), 7.92 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})$), 7.26 (dd, J 9, 16 Hz, 1H, $\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.93 (d, J 16 Hz, 1H, $\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39 (d, J 9 Hz, 1H, $\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.20 (q, J 7 Hz, 2H, NCH_2), 1.41 (t, J 7 Hz, 3H, Me).

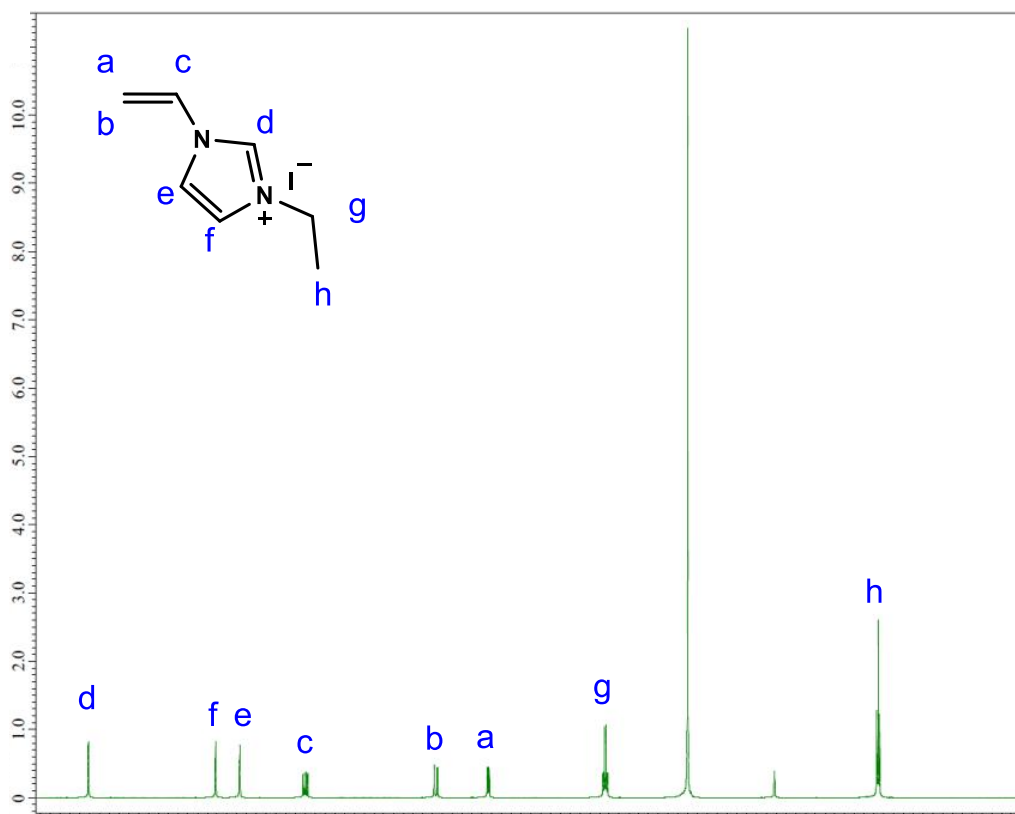


Figure 12. ^1H NMR spectrum of *N*-vinyl-*N'*-ethyl imidazolium iodide.

塩化物配位子を有するイリジウム錯体モノマー(CM1)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (dd, J 9, 16 Hz, 1H, $\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.35 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})$), 7.05 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})$), 5.15 (d, J 16 Hz, 1H, $\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.93 (d, J 10 Hz, 1H, $\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.87 (m, 1H, NCH_2), 3.96 (m, 1H, NCH_2), 1.81 (s, 15H, C_5Me_5), 1.49 (t, J 7 Hz, 3H, Me). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.65 MHz, CDCl_3): δ 153.5 (carbene), 139.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}-$), 121.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}-$), 118.7 ($\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})$), 101.0 ($\text{N}(\text{vinyl})-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{Et})$), 90.5 (C_5Me_5), 49.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 16.8 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 10.5 (C_5Me_5). Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{I}_2\text{N}_2\text{Ir}$: C, 29.03; H, 3.58; N, 3.98. Found: C, 28.75; H, 3.60; N, 3.91.

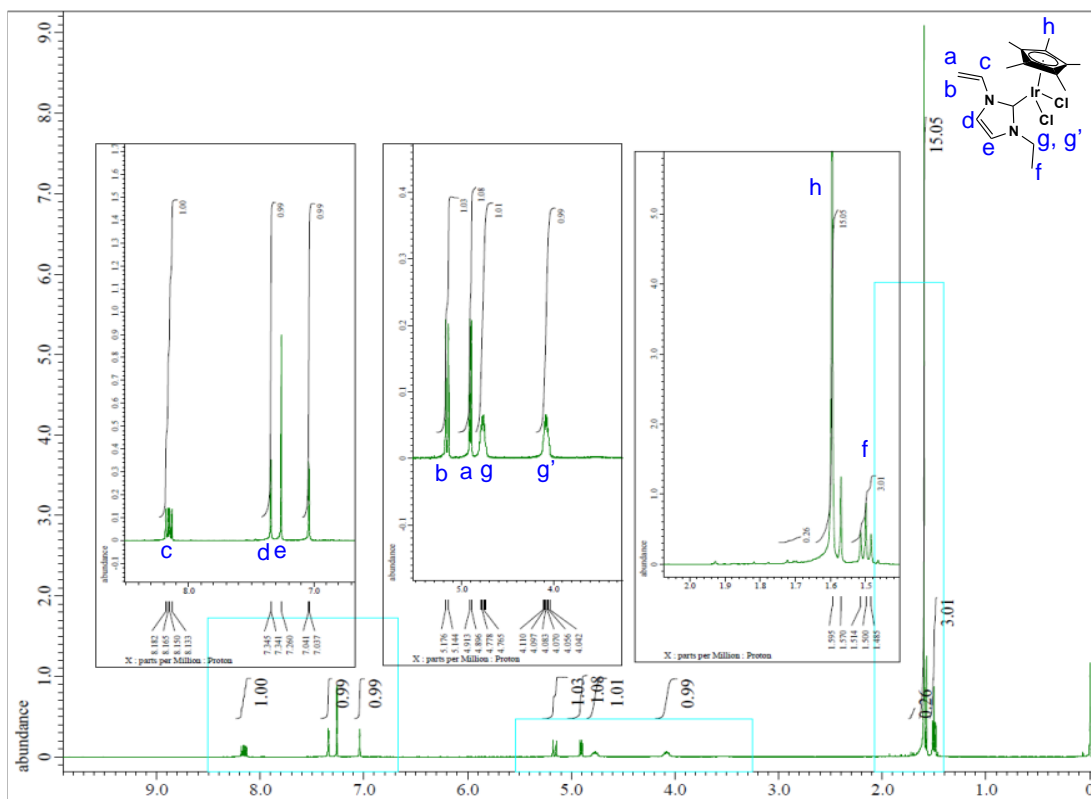


Figure 13. ^1H NMR spectrum of CM1.

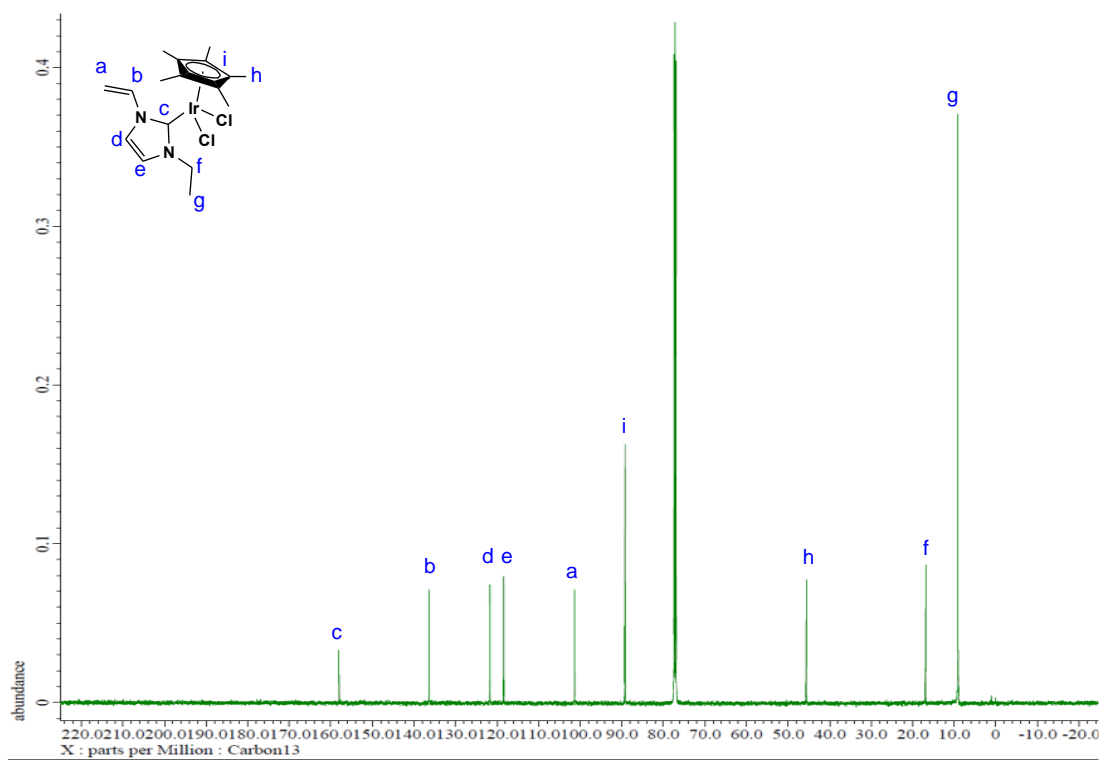


Figure 14. ^{13}C NMR spectrum of CM1.

X線結晶構造解析データ

CM1 の結晶学的データは Rigaku/R-Axis Rapid 回折計で収集し、CrystalClear (Rigaku, Tokyo, Japan) で処理した。**CM2** の結晶学的データは、Rigaku/Saturn 70 CCD 回折計で収集し、CrystalClear (Rigaku, Tokyo, Japan) で処理した。**CM1** と **CM2** の計算は、Olex2 ソフトウェアパッケージ (Ver.1.2.10, OlexSys Ltd., Durham, UK) を用いて行った。^[15]

Table 5. Crystal data of **CM1**.

CCDC number	2237693
Empirical Formula	C ₁₇ H ₂₅ N ₂ IrCl ₂
Formula Weight	520.49
Crystal Color, Habit	orange, block
Crystal System	orthorhombic
Crystal Size (mm ³)	0.2 × 0.2 × 0.2
Lattice Parameters	
<i>a</i> (Å)	15.0787(4)
<i>b</i> (Å)	15.4885(4)
<i>c</i> (Å)	7.6842(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1794.62(8)
Space Group	<i>Pnma</i> (#62)
<i>Z</i> value	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.926
<i>F</i> ₀₀₀	1008
Radiation	MoK α (λ = 0.71075 Å) graphite monochromated
Temperature (°C)	-100.0
θ range for data collection	3.01° < θ < 27.42°
No. of Reflections Measured	Total: 17577
Structure Solution	Direct Methods (SHELXT ver. 2015)
Refinement	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² (SHELXL ver. 2015)
No. Observations (All reflections)	2107
No. Variables	116
No. Restraints	0
Reflection/Parameter Ratio	18.16
Residuals: <i>R</i> ₁ ; <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2.00 σ (<i>I</i>))	0.0266; 0.0555
Residuals: <i>R</i> ; <i>wR</i> ₂ (All reflections)	0.0278; 0.0560
Goodness of Fit Indicator	1.167
Max Shift/Error in Final Cycle	0.001
Maximum peak in Final Diff. Map (e ⁻ Å ⁻³)	1.830
Minimum peak in Final Diff. Map (e ⁻ Å ⁻³)	-0.694

ヨウ化物を配位子とするイリジウム錯体モノマー(**CM2**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (dd, *J* 9, 16 Hz, 1H, N(vinyl)-CH=CH₂), 7.34 (s, 1H, CH=CH-N(Et)), 7.04 (s, 1H, NCH=CH-N(Et)), 5.17 (d, *J* 16 Hz, 1H, N(vinyl)-CH=CH₂), 4.89 (d, *J* 9 Hz, 1H, N(vinyl)-CH=CH₂), 4.72 (m, 1H, NCH₂), 4.07 (m, 1H, NCH₂), 1.57 (s, 15H, C₅Me₅), 1.47 (t, *J* 7 Hz, 3H, Me). ¹³C {¹H} NMR (125.65 MHz, CDCl₃): δ 158.0 (carbene), 136.4 (CH₂=CH-), 121.7 (CH₂=C), 118.5 (N(vinyl)-CH=CH-N(Et)), 101.3 (N(vinyl)-CH=CH-N(Et)), 89.2 (C₅Me₅), 43.3 (-CH₂-CH₃), 16.9 (-CH₂-CH₃), 9.1 (C₅Me₅). Anal. Calcd. for C₁₇H₂₅Cl₂N₂Ir: C, 39.23; H, 4.84; N, 5.38. Found: C, 39.06; H, 4.86; N, 5.20.

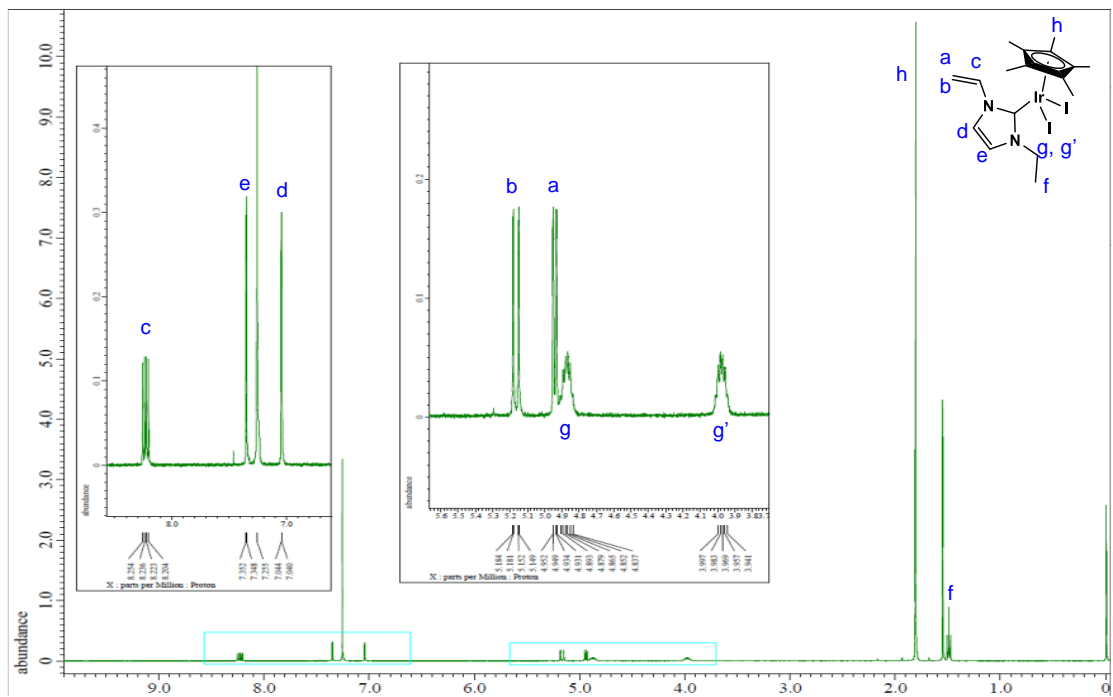


Figure 15. ^1H NMR spectrum of CM2.

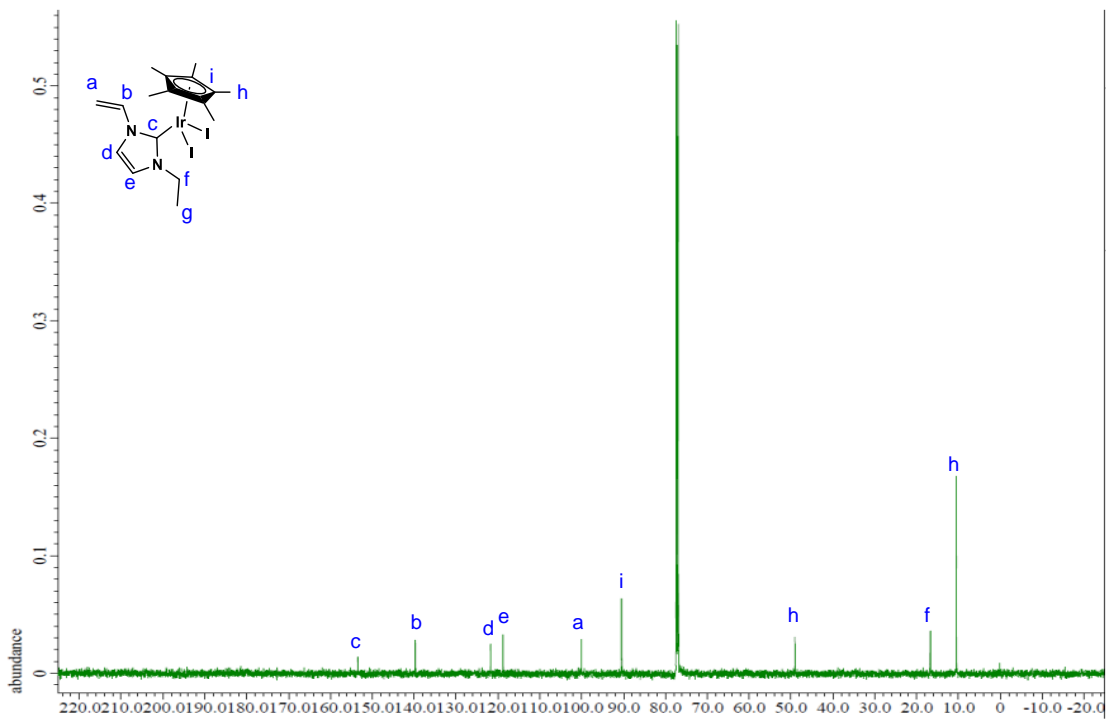


Figure 16. ^{13}C NMR of spectrum of CM2.

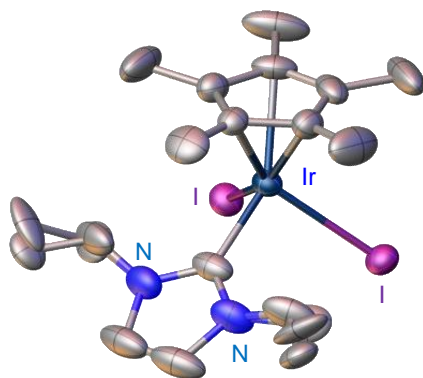


Figure 16. Structure of **CM2** obtained from X-ray diffraction. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Ethyl and vinyl groups on the imidazolidine ligand have a substitutional disorder with each other.

Table 6. Crystal data of **CM2**.

CCDC number	2237692
Empirical Formula	C ₁₇ H ₂₅ N ₂ IrI ₂
Formula Weight	703.39
Crystal Color, Habit	red, block
Crystal System	orthorhombic
Crystal Size (mm ³)	0.2 × 0.2 × 0.2
Lattice Parameters	
<i>a</i> (Å)	14.079(8)
<i>b</i> (Å)	16.359(9)
<i>c</i> (Å)	8.675(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1997.9(19)
Space Group	<i>Pnma</i> (#62)
<i>Z</i> value	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	2.338
<i>F</i> ₀₀₀	1296
Radiation	MoK α (λ = 0.71075 Å) graphite monochromated
Temperature (°C)	-100
θ range for data collection	3.4° < θ < 27.5°
No. of Reflections Measured	Total: 15600
Structure Solution	Direct Methods (SHELXT ver. 2015)
Refinement	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² (SHELXL ver. 2015)
No. Observations (All reflections)	2348
No. Variables	128
No. Restraints	16
Reflection/Parameter Ratio	18.34
Residuals: <i>R</i> ₁ ; <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2.00 σ (<i>I</i>))	0.0509; (0.1196)
Residuals: <i>R</i> ; <i>wR</i> ₂ (All reflections)	0.0576; (0.1240)
Goodness of Fit Indicator	1.137
Max Shift/Error in Final Cycle	0.001
Maximum peak in Final Diff. Map (e ⁻ Å ⁻³)	2.597
Minimum peak in Final Diff. Map (e ⁻ Å ⁻³)	-1.736

PDMAAm macro-CTA

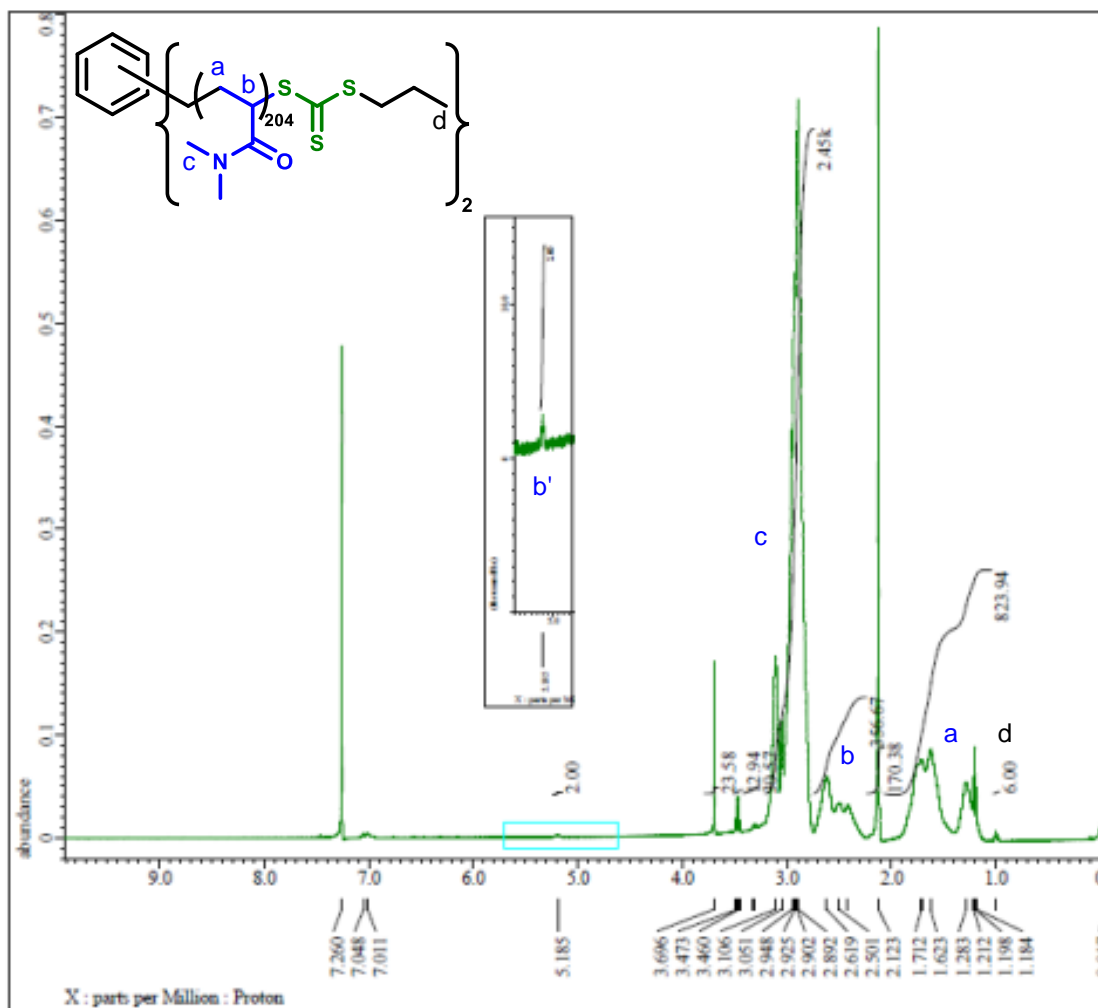


Figure 17. ^1H NMR spectrum of PDMAAm macro-CTA. $\text{DP}_{n, \text{NMR}}$ was calculated using the peak intensity of c and b' (methyne protons of terminal DMAAm units adjacent to trithiocarbonate groups). Reaction condition: PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: $[\text{DMAAm}] = 3000 \text{ mM}$, $[\text{CTA}] = 10 \text{ mM}$, $[\text{AIBN}] = 1.0 \text{ mM}$ in 1,4-dioxane at $60 \text{ }^\circ\text{C}$ for 160 h (monomer conversion: 90%).

PDMAAm macro-CTA と NIPAAm とイリジウム錯体モノマーのブロックポリマー

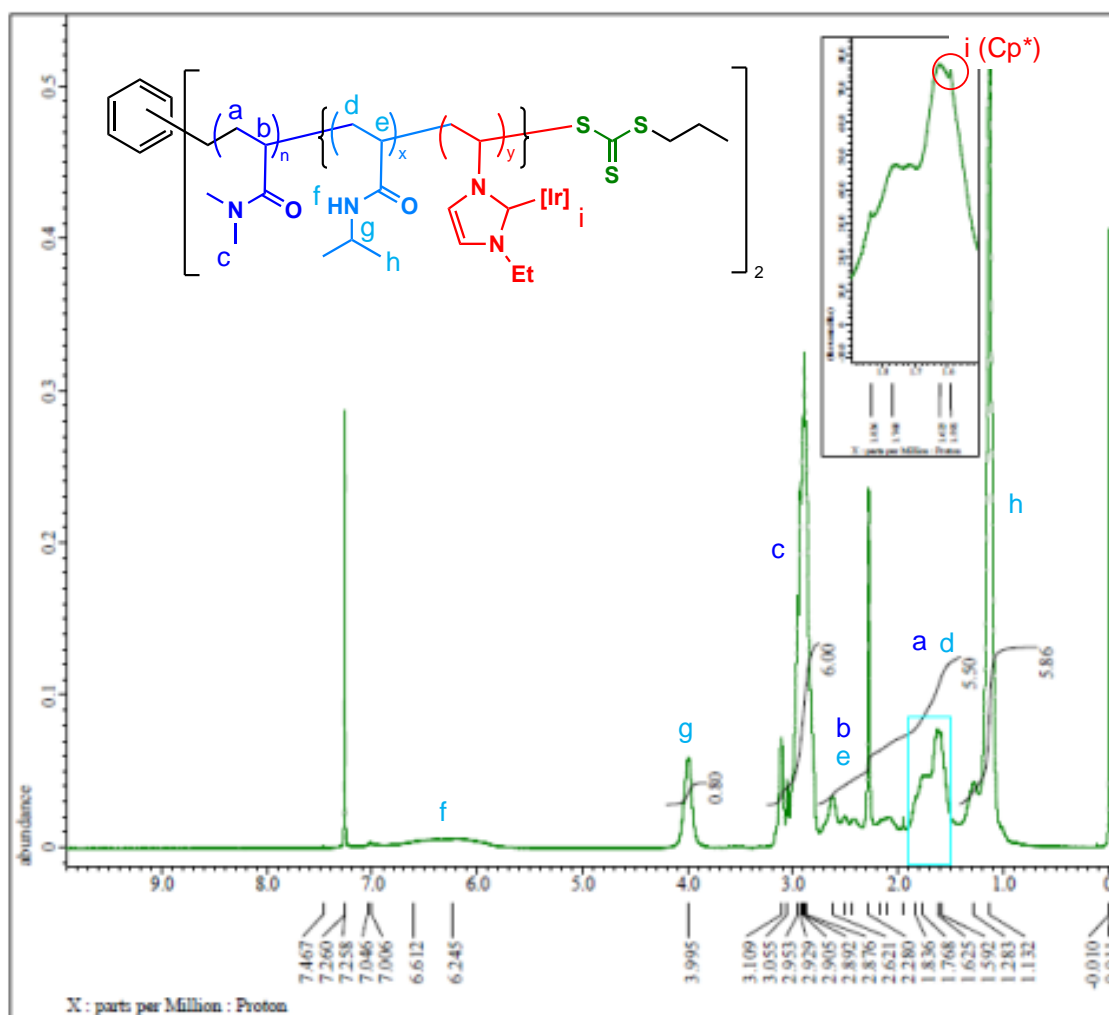
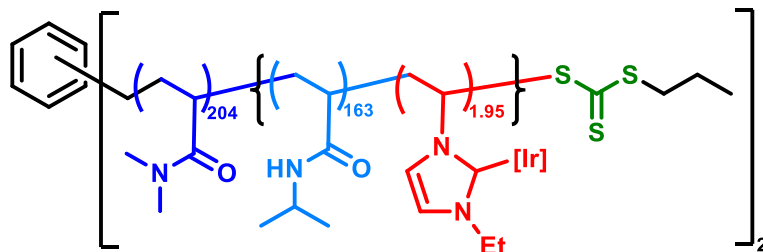


Figure 18. ^1H NMR of spectrum of the product polymer obtained by RAFT polymerization of **CM1** and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: PDMAAm macro-CTA [DMAAm] = 1000 mM, [NIPAAm] = 1000 mM, [**CM1**] = 15 mM, [AIBN] = 5.0 mM in DMF at 60 $^\circ\text{C}$ for 16 h (monomer conversion: 88%).

ICP 発光分光分析および元素分析によるイリジウム錯体モノマーの導入率の算出

PDMAAm macro-CTA を用いて **CM1** と NIPAAm を RAFT 重合した反応生成物（反応条件: Figure 18）を ICP 発光分光分析および元素分析を行った。ICP 発光分光分析の結果、生成ポリマーにはイリジウム原子が 0.95wt%含まれており、元素分析の結果、Cl 原子の質量比は 0.35wt%であった。これらの値は、**CM1** ユニット中のイリジウム原子と Cl 原子のモル比（Ir : Cl = 1 : 2）とよく一致した。さらに、生成ポリマーは 1 鎖あたり 326 個の NIPAAm ユニットと 408 個の DMAAm ユニットを含んでおり、これは ^1H NMR スペクトルにおける DMAAm ユニットと NIPAAm ユニットの積分比から計算された（Figure 18）。これらの結果

から、鎖中のイリジウム錯体モノマーユニットの平均数は 3.9 と推定され、これは供給イリジウム錯体モノマーの 64%に相当した（イリジウム錯体モノマーの供給濃度は macro-CTA 中の DMAAm ユニットに対して 1.5 mol%であり、定量反応では 6.12 ユニットが取り込まれた）。



Estimated structure of the product polymer.

Calculated mass ratio: C 61%, H 9.3%, Cl 0.35%, Ir 0.95%, N 13%, O 15%, S 0.24%

Experimental: (ICP) Ir 0.95%, (Elemental analysis) C 58%, H 9.1%, N 12%, Cl 0.35%

3.5. 参考文献

- [1] a) Y. Osada, J. Gong, *Prog. Polym. Sci.* **1993**, *18*, 187-226. b) S. A. Hoffman, *Macromol. Symp.* **1995**, *98*, 645-664. c) A. Kikuchi, T. Okano, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 53-77. d) D. T. Eddington, D. J. Beebe, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 199-210. e) S. Chaterji, I. K. Kwon, K. Park, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 1083-1122. f) S. Dai, P. Ravi, K. C. Tam, *Soft Matter* **2009**, *5*, 2513-2533. g) E. Caló, V. V. Khutoryanskiy, *Eur. Polym. J.* **2015**, *65*, 252-267. h) M. Mahinroosta, F. Z. Jomeh, A. Allahverdi, Z. Shakoori, *Mater. Today Chem.* **2018**, *8*, 42-55. i) J. Chen, Q. Peng, X. Peng, L. Han, X. Wang, J. Wang, H. Zeng, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2020**, *2*, 1092-1107. j) X. Lin, X. Wang, L. Zeng, Z. L. Wu, H. Guo, D. Hourdet, *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 7633-7656.
- [2] a) A. K. Means, M. A. Grunlan, *ACS Macro Lett.* **2019**, *8*, 705-713. b) H. Fan, J. P. Gong, *Macromolecules* **2020**, *53*, 2769-2782. c) L. K. Rivera-Tarazona, Z. T. Campbell, T. H. Ware, *Soft Matter* **2021**, *17*, 785-809.
- [3] a) X. Zhao, X. Chen, H. Yuk, S. Lin, X. Liu, G. Parada, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4309-4372. b) B. V. K. J. Schmidt, *Macromol. Rapid Commun.* **2022**, *43*, 2100895.
- [4] a) R. Yoshida, T. Takahashi, T. Yamaguchi, H. Ichijo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5134-5135. b) Y. S. Kim, R. Tamate, A. M. Akimoto, R. Yoshida, *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 38-54. c) R. Yoshida, *Polym. J.* **2022**, *54*, 827-849.
- [5] A. V. Zhukhovitskiy, M. Zhong, E. G. Keeler, V. K. Michaelis, J. E. P. Sun, M. J. A. Hore, D. J. Pochan, R. G. Griffin, A. P. Willard, J. A. Johnson, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 33-41.
- [6] a) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem Rev.* **2009**, *109*, 583-593. b) Z. Wang, H. Liu, H. Cui, M. Zhang, Z. Zhang *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, *54*, 7219-7225. c) H. Seto, H. Matsumoto, Y. Miura, *Polym J.* **2020**, *52*, 671-679. d) C. M. Brown, D. J. Lundberg, J. R. Lamb, I. Kevlishvili, D. Kleinschmidt, Y. S. Alfaraj, H. J. Kulik, M. F. Ottaviani, N. J. Oldenhuis, J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13276-13284.
- [7] M. Chen, S. Deng, Y. Gu, J. Lin, M. J. MacLeod, J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2257-2266.
- [8] a) J. Jeong, K. I. Fujita, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202101499. b) T. Tanaka, A. Enomoto, S. Furukawa, K. I. Fujita, *Catalysts* **2021**, *11*, 1200. c) J. Jeong, K. I. Fujita, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4053-4060. d) T. Shimbayashi, K. I. Fujita, Taylor, J. C., Ed. NOVA Science Publishers: New York, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *48*, 213-258. e) G. Toyooka, A. Tuji, K. I. Fujita, *Synthesis* **2018**, *50*, 4617-4626. f) K. I. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu, R. Yamaguchi, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1993-1997. g) R. Kawahara, K. I. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161-1168.

- [9] a) S. Ida, H. Kitanaka, T. Ishikawa, S. Kanaoka, Y. Hirokawa, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 1701-1709. b) S. Ida, M. Morimura, H. Kitanaka, Y. Hirokawa, S. Kanaoka, *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 6122-6130. c) M. Morimura, S. Ida, M. Oyama, H. Takeshita, S. Kanaoka, *Macromolecules* **2021**, *54*, 1732-1741. d) S. Ida, T. Okuno, M. Morimura, K. Suzuki, H. Takeshita, M. Oyama, K. Nakajima, S. Kanaoka, *Polym. Chem.* **2022**, *13*, 3479-3488. e) S. Ida, *Polym. J.* **2019**, *51*, 803-812.
- [10] a) G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379-410. b) G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1402-1472. c) A. Gregory, M. H. Stenzel, *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 38-105.
- [11] GS. Misra, SN. Bhattacharya, *Eur. Polym. J.* **1979**, *15*, 125-128.
- [12] A. M. Bivigou-Koumba, J. Kristen, A. Laschewsky, P. Müller-Buschbaum, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 565-578.
- [13] R. G. Ball, W. A. G. Graham, D. M. Heinekey, J. K. Hoyano, A. D. McMaster, B. M. Mattson, S. T. Michel, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2023-2025.
- [14] S. Berdzinski, B. Strehmel, V. Strehmel, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*, 714-725.
- [15] O.V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.*, **2009**, *42*, 339-341.
- [16] a) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2015**, *A71*, 3-8. b) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2015**, *C71*, 3-8

第 4 章

イリジウム錯体を含む架橋ドメインを有する
高分子ゲルを触媒とする選択的 N-アルキル化反応

概要

本研究で、著者は第3章で合成したイリジウム錯体を導入した架橋ドメイン(CD)構造を有する高分子ゲルを触媒として用いることで、第二級アミンの選択的なN-アルキル化を開発した (Figure 1)。第2章では溶媒効果や反応条件の最適化による選択的な第二級アミン合成を実現しているが、一方で、高活性な触媒を用いていることから、ジアルキル化体である第三級アミンの副生も確認されていた。しかし、本触媒系は、イリジウム錯体が導入された高分子ゲル内部の CD 構造の網目サイズの立体効果により、基質の活性部位へのアクセスを制御することが可能となった。それにより、嵩高い第三級アミンの副生を抑制できる反応進行度 (モノアルキル化、ジアルキル化) を制御した第二級アミンの選択的合成を達成した。

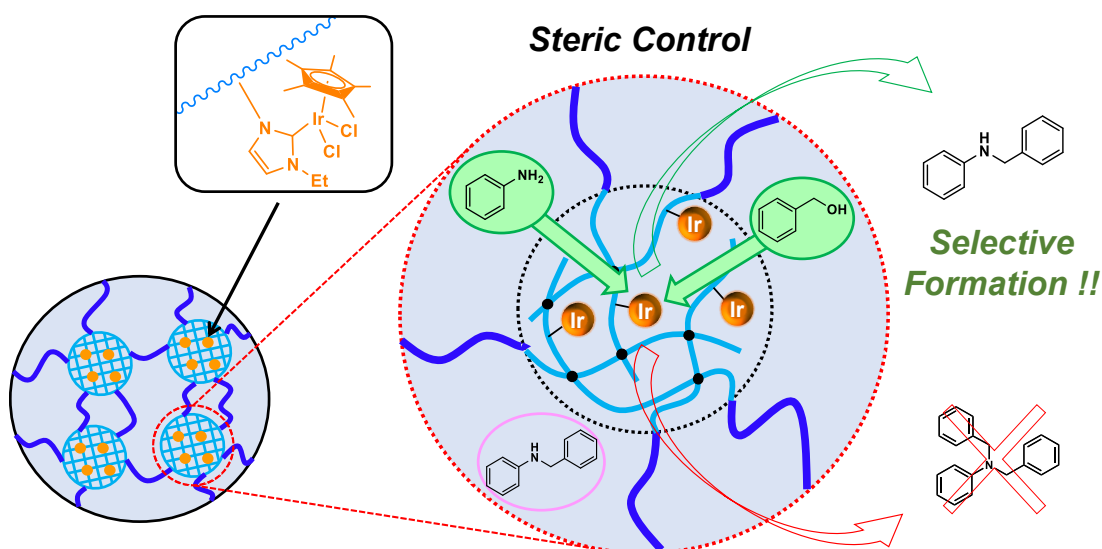


Figure 1. Selective N-Alkylation reaction catalyzed by polymer gels with crosslinked domains containing iridium complexes.

4.1. 序論

高分子ゲルは、固体成分 (ポリマー鎖) と液体成分 (内部溶媒) の協奏効果に由来するユニークな特性により、様々な用途に用いられている魅力的な材料である。^[1]特に、高分子ゲルの興味深い用途の一つは、内部空間を有することと湿潤な状態であるにもかかわらず不溶性という性質を利用した機能性分子の担体としての利用である。ネットワーク構造中に有機金属錯体を含むゲル触媒は、不均一系触媒^[2,3]としての回収・再利用の点で優れており、例えば、鈴木-宮浦カップリング反応^[2]や金触媒による環化反応^[3]などへの利用が報告されている。更に、反応部位周辺の構造や高分子鎖と基質との親和性を適切に設計することで、反

応性や反応選択性において特徴を有する反応系を開発することを期待できる。しかし、高分子ゲルの構造設計に基づく新規ゲル触媒の開発は今までにほとんど進められていない。

高選択的な反応系を実現する高度なゲル触媒の開発には、高分子ゲルの内部ナノ構造を上手に設計し、精密に構築することが必要である。第3章で述べた通り CD 構造が均一に分散した両親媒性高分子ゲルを既に伊田らは報告しており、触媒反応における高性能が期待できる。^[4]このタイプのゲルは、例えば、熱応答性 CD と、CD 間をつなぐ親水性ポリマー鎖から構成され、透明性と巨視的体積を維持したまま、水中で特徴的な膨潤挙動を示し、空气中で熱応答性の機械的強靭化を示す。さらに、この CD ゲルは機能性分子との組み合わせることが可能である。例えば、蛍光性カーボンドットを含む CD ゲルは、温度変化に応答して機械的性質と発光特性を同時に変化させた。^[5]さらに最近では、設計したイリジウム錯体モノマーを用いて、温度応答性 CD に共有結合でイリジウム錯体を組み込んだ新しい高分子ゲルを合成した (Figure 2a)。^[6]この高分子ゲルは、水中でアンモニア分子の可視的な分子認識材料として機能し、アニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化に潜在的な触媒活性を示したが、詳細な研究は行われていない状況であった。^[6]

前回の報告で CD ゲルへの組み込みを検討したイリジウム錯体モノマーは、環境に優しい反応系を実現する触媒として所属研究室において開発された錯体^[7]である。この錯体は、1,2,3,4,5-ペンタメチルシクロペンタジエニル(Cp*)、窒素複素環カルベン(NHC)および2つの配位子交換が容易なハロゲン配位子から構成されており、高い空気安定性および水安定性からハイドロゲルへの導入に適していると考えられる。この錯体は、第一級アミン化合物とアルコールとの N-アルキル化に高い活性を示すが、この触媒反応では、第二級アミン生成物だけでなく、副生成物として第三級アミンが生成することがあった。これは反応系中で生成した第二級アミンがアルコールとの N-アルキル化における窒素源となり得るため生じてしまう。^[7]反応選択性の観点から、このような副反応を抑制するためには、イリジウム触媒の反応部位の設計が重要であり、明確なナノ空間を有する高分子ゲルは、高選択的な反応を実現するための金属触媒のプラットフォームとなる可能性が期待された。

本研究では、イリジウム錯体を導入した CD ゲルのナノ構造のサイズを変化させることにより、基質であるアミンとアルコールの触媒的 N-アルキル化の活性と選択性を制御することを目的とした。特に、高分子ゲル中の CD 構造のサイズを制御することで、錯体周辺の立体環境が触媒反応に及ぼす影響を調査した (Figure 1b)。

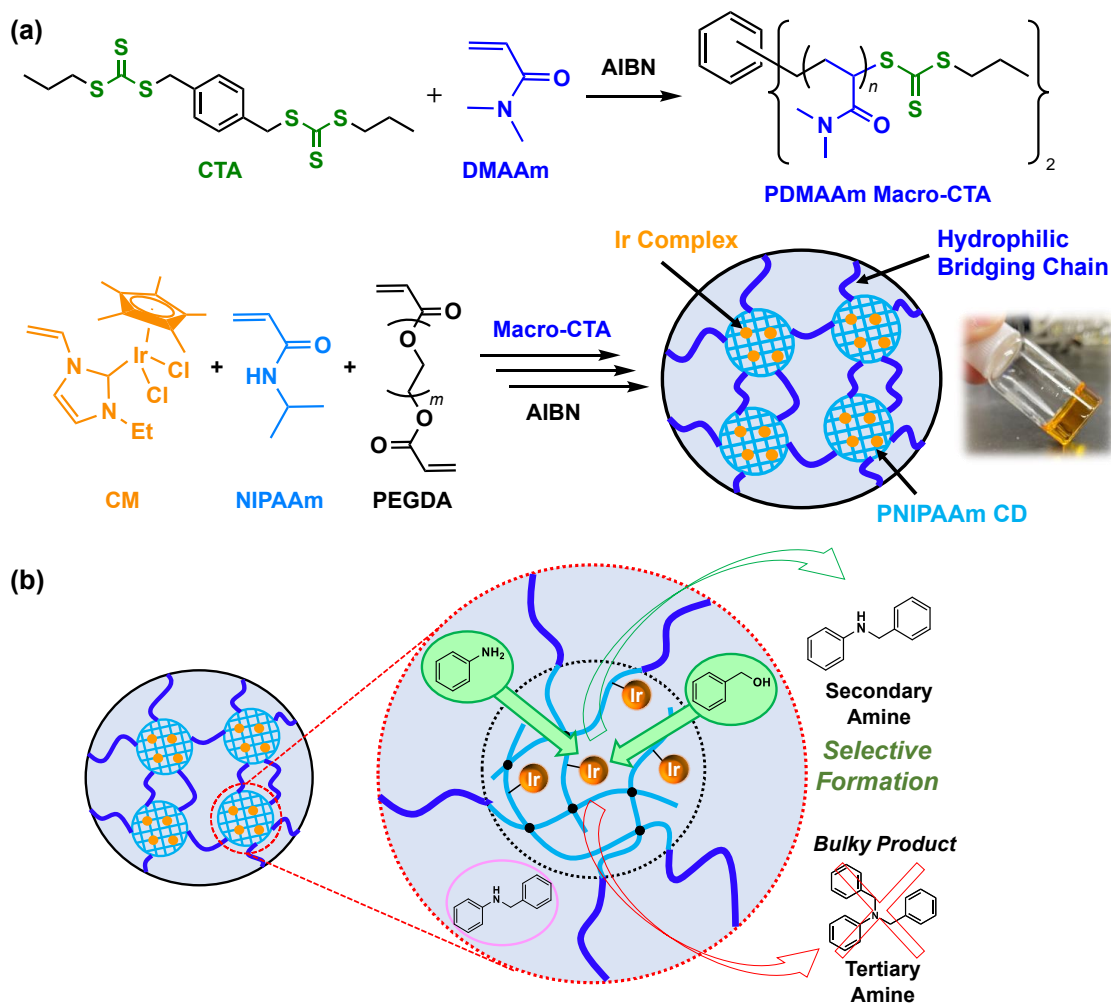


Figure 2. (a) Synthetic scheme of amphiphilic gel with CD structure containing iridium complexes and (b) selectivity control of the catalytic N-alkylation of benzyl alcohol with aniline using a CD gel containing iridium complexes.

4.2. 結果と考察

4.2.1. イリジウム錯体を導入した高分子ゲルの合成

まず、Figure 2a^[6]に示すような2官能性CTAを用い、可逆的付加-開裂連鎖移動 (RAFT) 重合によりポリ(*N,N*-ジメチルアクリルアミド) (PDMAAm) macro連鎖移動剤 (macro-CTA) を合成した (Figure 2a)。^[6] [重合度 (DP_n) = 403、数平均分子量 (*M_n*) = 40,300、いずれも ¹H NMR 分析により算出；多分散性指数 (*M_w/M_n*) = 1.16、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) 測定により得られた：これは、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) 測定により得られた多分散性指数 (*M_w/M_n*) = 1.16 である。次に、得られたマク

ロ CTA を、架橋剤としてポリエチレングリコールジアクリレート (PEGDA) の存在下、*N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm) と塩素配位子を有するイリジウム錯体モノマー **CM** を、DMAAm ユニットと NIPAAm モノマーの濃度比を変えながら RAFT 重合することにより、ゲル合成を試みた (Figure 2a, Table 1)。Table 1 に示すように、本研究で検討したすべての条件で、組成比に関係なくゲル合成に成功した (得られたゲルは、NIPAAm の供給濃度を用いて **G**₅₀₀、**G**₇₅₀、**G**₁₀₀₀ と表記)。比較のため、**G**₁₀₀₀ と同じ NIPAAm と架橋剤濃度の条件で、NIPAAm と **CM** のフリーラジカル共重合によるゲルも合成した (この得られたゲルを **NG**₁₀₀₀ と表記)。

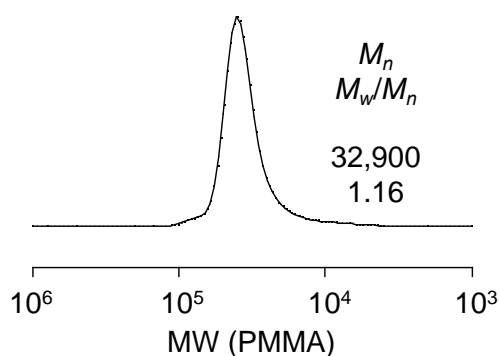


Figure 3. SEC curve of PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: [DMAAm] = 3000 mM, [CTA] = 10 mM, [AIBN] = 1.0 mM in 1,4-dioxane at 60 °C for 72 h (monomer conversion: 90%).

Table 1. Synthesis of amphiphilic polymer gels with iridium complexes introduced into the CD structure; **G**₅₀₀, **G**₇₅₀, and **G**₁₀₀₀ were synthesized by RAFT polymerization method using Macro-CTA. *D* and *r_n* were analyzed by SAXS measurements. ^[8] **NG**₁₀₀₀ was synthesized by free radical polymerization.

Entry	[monomer unit] (mM)		Gel Code	<i>q</i> _{max} (nm ⁻¹)	Cross-linked Domein Size	
	NIPAAm	DMAAm			<i>D</i> (nm)	<i>r_n</i> (nm)
1	500	1,500	G ₅₀₀	0.222	28.3	6.86
2	750	1,250	G ₇₅₀	0.212	29.6	7.52
3	1,000	1,000	G ₁₀₀₀	0.212	29.6	7.52
4	1,000	-	NG ₁₀₀₀	-	-	-

4.2.2. X 線小角散乱測定 (SAXS)

次に、高分子ゲル (G_{500} 、 G_{750} 、 G_{1000}) の内部構造は、X 線小角散乱 (SAXS) 測定により評価した (Figure 4)。ゲルの散乱プロファイルはすべて、約 0.2 nm^{-1} の散乱ベクトル(q)で明確な強度極大を示し、すべてのゲルがほぼ一定の距離をもつ電子密度の高い内部粒子構造をもつことが示された (Table 1, Table 2)。このように、得られたゲルでは、組成比にかかわらず、均質に分散した CD 構造が形成されていることが示された。隣接する内部粒子間の平均距離 $D (= 2\pi/q_{\text{max}})$ を各ゲルについて決定し、これらの値から CD の半径(r_{CD})を第 3 章での記載した方法に従って計算した。その結果、NIPAAm 含量が最も低いゲル(G_{500})は、ほぼ同程度のサイズ(7.5 nm)の CD をもつ G_{750} や G_{1000} よりも小さな CD (6.9 nm)であった (Table 1, Table 2)。NIPAAm モノマーの供給濃度が高いほど、より大きな CD が形成され、同時に 1 つの CD に接続する macro-CTA の数が少なくなったと考えられる。これらのバランスが CD 構造の大きさを決定していると考えられる。また、PEGDA 架橋剤の濃度を一定にしてゲルを調製することで、ゲル中の CD 構造の架橋密度を変化させた。

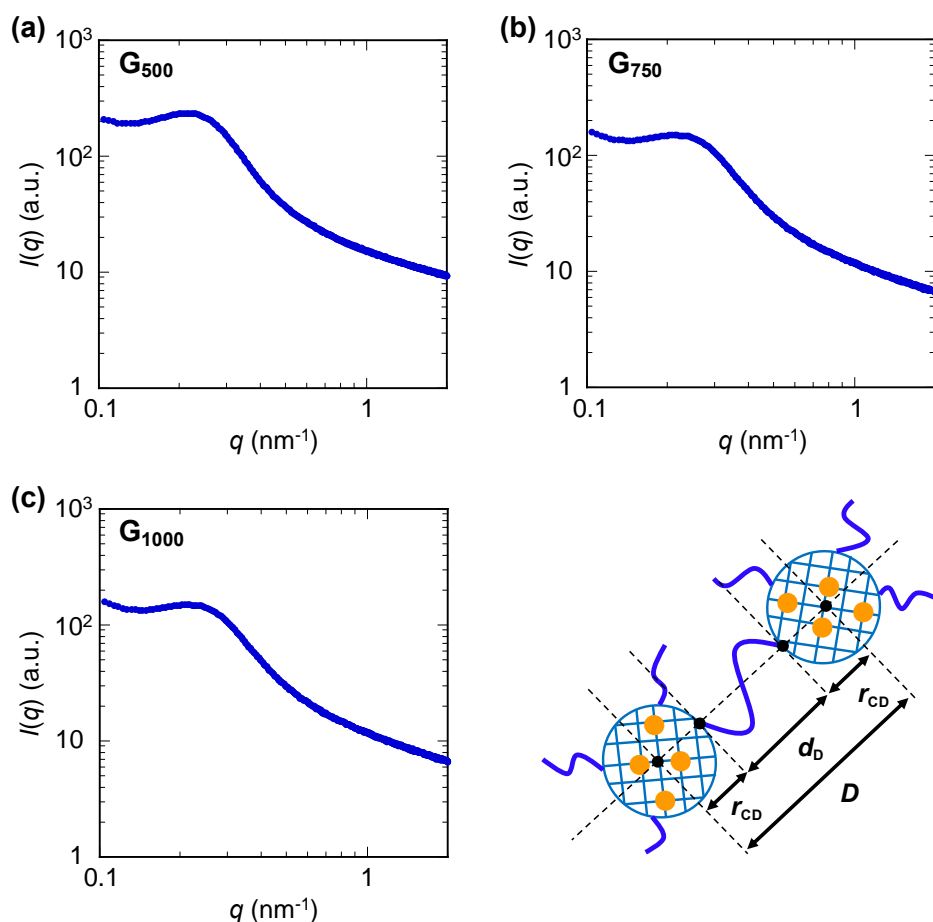


Figure 4. SAXS profiles of (a) G_{500} , (b) G_{750} and (c) G_{1000} .

Table 2. Structural parameters of the gels with CD structure obtained from SAXS analysis.^a

Gel code	q_{\max} (nm ⁻¹)	D (nm) ^b	r_{CD} (nm) ^c	C_{CD} (mM) ^d	N_{PDMAAm} ^e
G₅₀₀	0.22	28	6.9	0.31	24
G₇₅₀	0.21	30	7.5	0.35	18
G₁₀₀₀	0.21	30	7.5	0.47	11

^a The calculation method of each parameter is described in our previous study [4]. ^b The distance between CDs obtained from SAXS profile ($= 2\pi/q_{\max}$). ^c The average radius of CD, which is calculated from D and the end-to-end distance of PDMAAm with $\text{DP}_n = 403$, d_D ($= 14.6$ nm; this value corresponds to the value of polyacrylamide with same DP_n in water [5]): $r_{\text{CD}} = (D - d_D)/2$. ^d The concentration of CD in the network, which is calculated from the volume of a single CD and volume fraction of CDs in the network on the assumption that each CD is spherical and the volume fraction corresponds to the molar ratio of monomeric units. ^e The average number of PDMAAm chains connected to one CD, which is calculated from C_{CD} and the feed concentration of PDMAAm macro-CTA at the gel preparation.

4.2.3. 錯体モノマーの高分子鎖への導入調査

次に、**G₅₀₀** と **G₇₅₀** と同じモノマー濃度条件において、架橋剤を用いずに重合を行い、各 CD ゲルに導入されるイリジウム錯体モノマー量を見積もった (Scheme 2, Table 3; **G₁₀₀₀** のモデル反応は第 2 章で記述)。この反応では、制御された重合が進行すると、外側の A ブロックが P(NIPAAm/CM) からなり、内側の B ブロックが PDMAAm からなる ABA トリブロックポリマーが生成した。得られたポリマーの分子量分布は比較的狭く、macro-CTA よりも明らかに高分子量領域にピークトップを示したが、NIPAAm 濃度が高い条件での生成物にはわずかに低分子量化合物が観察された (Figure 5) これらの結果から、NIPAAm と CM の重合は、モノマー濃度条件に関係なく、macro-CTA の両末端から制御された形で進行することが示された。この制御された重合により、SAXS プロファイルで観察されたように、均質に分散した CD 構造が生成されたと考えられる (Figure 4) さらに、得られたポリマーの ¹H NMR スペクトル、元素分析および誘導結合プラズマ (ICP) 分析の結果から、CM の導入率を計算したところ、約 60%であった (Table 3; 計算の詳細は、化合物データに記載)。このように、PDMAAm macro-CTA を用いた RAFT 重合により、イリジウム錯体の導入に成功したことが確認された。

Scheme 2. RAFT random polymerization of **CM** and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA in the absence of the crosslinker as a model reaction for gel synthesis.

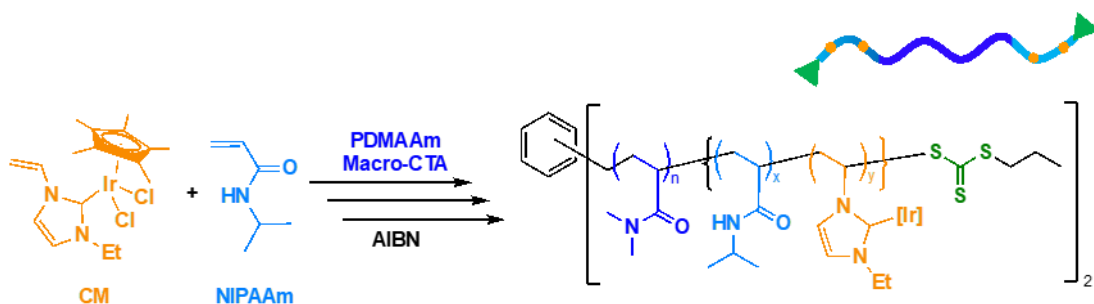


Table 3. The molecular weights and the incorporation ratio of iridium complex of the polymers obtained by the model reaction of the gel synthesis. ^a

Code	[NIPAAm] (mM)	[DMAAm unit] (mM)	M_n^b	M_w/M_n^b	Ir incorporation (%)
BP₅₀₀	500	1500	38,500	1.25	58
BP₇₅₀	750	1250	35,700	1.43	60
BP₁₀₀₀^c	1000	1000	33,300	1.64	64

^aReaction condition: [CM] = 15 mM, [AIBN] = 5.0 mM in DMF at 60 °C for 16 h (monomer conversion: 88% for **BP₅₀₀** and 88% for **BP₇₅₀**). ^bMeasured by SEC analysis. ^cThe values are from our previous report. ^[9]

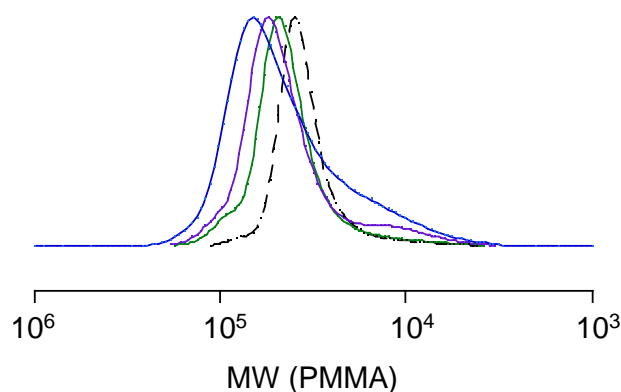


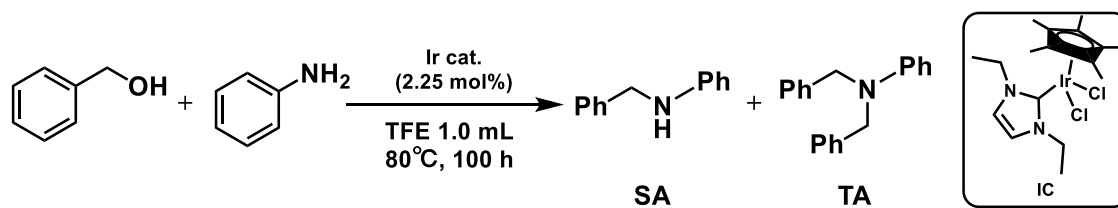
Figure 5. SEC curves of PDMAAm macro-CTA (black dashed line) and the product polymers (green: **BP₅₀₀**, purple: **BP₇₅₀**, and blue: **BP₁₀₀₀**) obtained by RAFT polymerization of **CM** and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA. Reaction conditions: see Table 4.

4.2.4. 高分子ゲル触媒を用いた反応調査

続いて、イリジウム触媒を用いたアニリンとベンジルアルコールの N-アルキル化における反応性に及ぼす CD 構造の影響を調査した (Scheme 1, Table 4)。比較のため、CD 構造をもたないイリジウム錯体を導入した PNIPAAm ゲル **NG₁₀₀₀** と、対応する低分子のイリジウム錯体 (Table 4 の **IC**) を用いた反応も検討した。**G₅₀₀** から **G₁₀₀₀** へ CD の網目サイズを大きくすると、基質であるベンジルアルコールの転化率および目的とする第二級アミン生成物である *N*-ベンジルアニリン (**SA**) の収率が増加した (Table 4, entry 1-3)。このような反応性の傾向は、**G₁₀₀₀** のような大きな網目サイズの CD では、基質が触媒活性部位に容易にアクセスできるためと考えられる。注目すべきことは、CD ゲル触媒を用いた反応では、第三級アミンである *N,N*-ジベンジルアニリン (**TA**) が生成しなかったのに対し、網目サイズが不均一な **NG₁₀₀₀** ではかなりの量の **TA** が生成したことである (Table 4, entry 4; Scheme 3) **NG₁₀₀₀** と同様の挙動は、対応する低分子触媒 **IC** を用いた均一系反応でも観察された (Table 4, entry 7)。**TA** の生成は、Scheme 4 と Scheme 5 に示すように、アニリンのベンジルアルコールによる N-アルキル化によって生成した **SA** とのさらなる反応により副成したものと考えられる。これらの結果は、CD 構造の内部ナノ空間が、イリジウム触媒への **SA** のアクセスを制限し、それによって反応生成物に高い選択性をもたらしたことを示している。

反応選択性に対する CD 構造の影響をさらに調査するため、2 倍量のベンジルアルコールを用いて反応を行った (Table 4, entry 5, 6)。この条件下では、**G₁₀₀₀** を触媒として用いた場合には **SA** のみが生成したが、**NG₁₀₀₀** では副生成物である **TA** の収率が増加した。

Table 4. N-Alkylation of benzyl alcohol with aniline catalyzed by gel catalysts embedding iridium catalysts^a

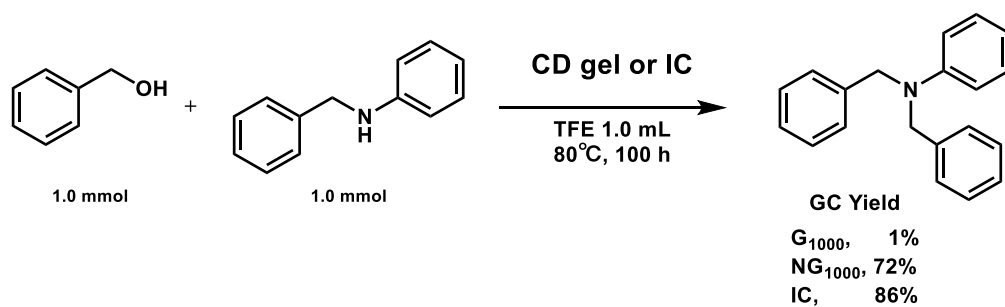


Entry	Ir cat.	Cross-linked Domain size		Benzylalcohol (mmol)	Aniline (mmol)	conv.	SA yield (%)	TA yield (%)
		D (nm)	r _n (nm)					
1	G ₅₀₀	28.3	6.86	1	1	11	1	N.D.
2	G ₇₅₀	29.6	7.52	1	1	17	5	N.D.
3	G ₁₀₀₀	29.6	7.52	1	1	42	37	0
4	NG ₁₀₀₀	-	-	1	1	99	60	28
5	G ₁₀₀₀	29.6	7.52	2	1	29	26	0
6	NG ₁₀₀₀	-	-	2	1	88	9	60
7 ^b	Cat. 1	-	-	1	1	99	67	18

(a) Determined by GC analysis. (b) Using the catalyst **1** (1.0 mol%) for 20 hours.

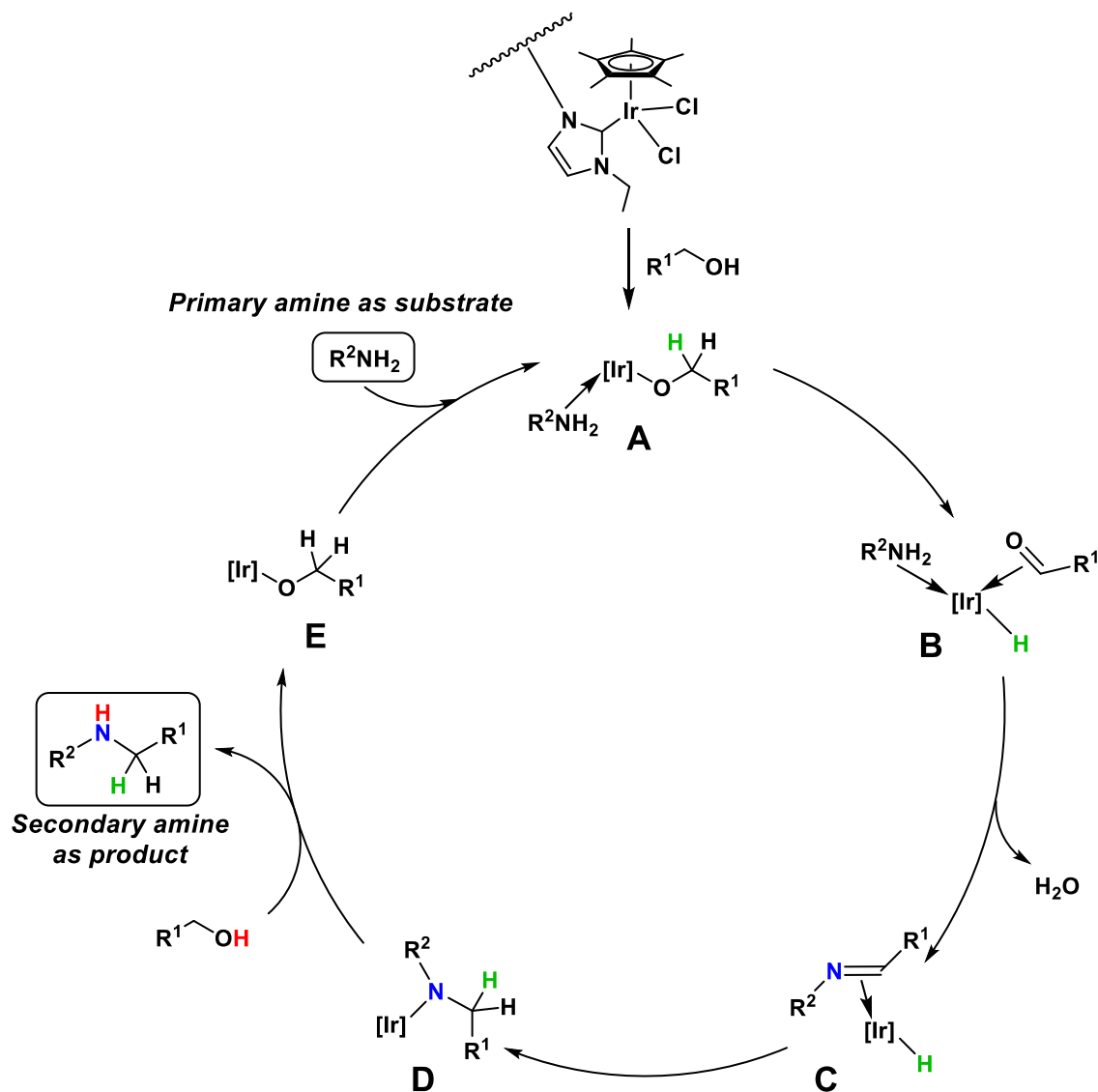
また、SA を基質とし、ベンジルアルコールとの反応を Scheme 3 に示す G₁₀₀₀, NG₁₀₀₀, IC を用いて調査したところ、G₁₀₀₀ を用いた場合は、TA はほとんど生成しなかったのに対して、NG₁₀₀₀, IC を用いた場合では、高収率で TA が生成した。これらの結果は、高分子ゲル中の CD 構造の内部ナノ空間が、触媒活性部位への基質のアクセス性を立体的に制御し、生成物の選択性を向上させるという上記の議論を支持するものであった。

Scheme 3. N-Alkylation of benzyl alcohol with secondary amines of bulky structure catalyzed by G₁₀₀₀, NG₁₀₀₀, IC.



4.2.5. 推定反応機構

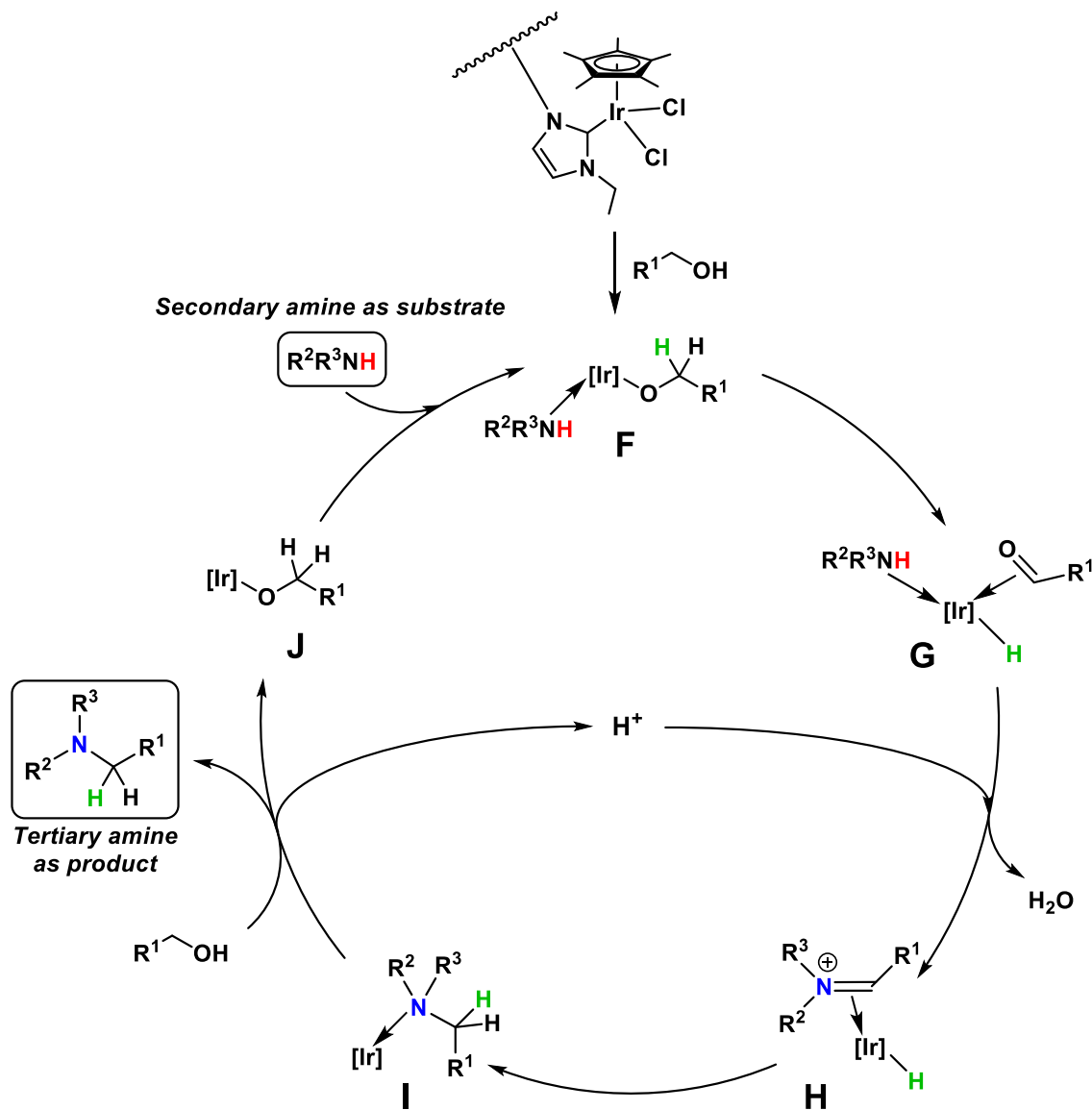
Scheme 4. Possible mechanism for the N-alkylation of primary amines with alcohols catalyzed by iridium complex. ^[10]



イリジウム錯体触媒による第一級アミンとアルコールの N-アルキル化の想定されるメカニズムを Scheme 4 に示す。^[10]反応の第一段階では、アミンと配位したアルコキシイリジウム種 **A** が形成される。アルコキシ部分の β -水素脱離が起こり、アミンとアルデヒドに配位したイリジウム水素化物 **B** が生成する。イミンの C=N がイリジウム-水素化物結合に挿入されると、アミド-イリジウム種 **D** が生成する。生成物（第二級アミン）の遊離を伴う **D** のアミド-アルコキシド交換と、アミンの **E** への配位が連続して起こり、触媒活性種 **A** が再生す

る。

Scheme 5. Possible mechanism for the N-alkylation of secondary amines with alcohols catalyzed by iridium gel complex. [10]



イリジウム錯体触媒による第二級アミンとアルコールの N-アルキル化の推定メカニズムを Scheme 5 に示す。[10]このメカニズムは第一級アミンの反応と同様である。しかし、第二級アミンとアルデヒドの縮合はプロトンの影響を受け、イミニウムイオンと配位したイリジウム水素化物 **H** を生成する。次いで、イミニウムイオンの C=N がイリジウム-水素化物結合に挿入されることにより **I** が生成し、続いて生成物（第三級アミン）の遊離、活性種 **J** の再生が連続的に起こる。

4.3. 結論

第 3 章で合成に成功したイリジウム錯体を導入した CD 構造を有する高分子ゲルを用いてベンジルアルコールとアニリンの触媒的 N-アルキル化反応において選択的な第二級アミン合成に成功した。本触媒系は、新規高分子ゲル触媒の内部の CD 構造の網目サイズを変化させることで、基質の触媒活性部位へのアクセスを制御することが可能であることを実証した。従来のアルコールとアミンの触媒的 N-アルキル化においては、生成する第二級アミンもアニリンと競合する基質となり、続く反応により第三級アミンも生成される可能性が残されていた。しかし、本触媒系は、精密に設計された高分子ゲルの内部構造へ局所的にイリジウムを導入することにより高分子ゲル内部の立体構造を活用した新たな反応場を設計することができ、立体的に嵩高い第三級アミンの生成を抑制することに成功した。これは、従来の配位子設計のみによる反応系の設計の価値観を広げる触媒系であり、本反応系以外の基礎的な分子変換反応へも応用の可能性を感じさせる結果と言える。

4.4. 実験項

4.4.1. 実験条件

試薬・原料

N-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm; Wako, >98.0%)は、トルエン/*n*-ヘキサンからの再結晶により精製した。分子内に2つのトリチオカーボネート基を有する RAFT 重合用連鎖移動剤 (CTA) [8]、イリジウム錯体モノマー[Cp*Ir(NHC-vinyl)Cl₂; **CM**] [6]およびイリジウム錯体[Cp*Ir(NHC-ethyl)Cl₂; **IC**] [10]は文献で報告されているように調製した。*N,N*-ジメチルアクリルアミド (DMAAm; TCI, >98.0%)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN; Wako, >98.0%)、ポリ(エチレングリコール)ジアクリレート (PEGDA; Aldrich, *Mn* = 250, >99.0%)、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(テトラリン; Aldrich, 99.0%)、1,4-ジオキサン(和光, 有機合成用, >99.5%)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF; 和光, 99.5%)、ジエチルエーテル (ナカライ, >99.0%)、アニリン (和光, >99.0%)、ベンジルアルコール (ナカライ, >99.0%)、*N*-ベンジルアニリン (TCI, >99.0%) およびトリフルオロエタノール (TFE; TCI, >99.0%) は購入品を使用した。

測定と特性評価

高分子の数平均分子量(*Mn*)および多分散性指数(*Mw/Mn*)は、ポリスチレンゲルカラム (Shodex KF-805L)3 本を用いて、溶離液として 10 mM LiBr を含む DMF 中、40°Cでサイズ排除クロマトグラフィー(SEC; LC-20AD 精密ポンプと RID-20A 屈折率検出器からなる島津プロミネンスシステム)により測定した(流速: 1.0 mL/min)。カラムは、標準ポリ(メチルメタクリレート) サンプル (Agilent, *Mn* = 1.86 × 10³ ~ 1.68 × 10⁶) に対して較正した。

¹H および ¹³C {¹H}核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、JEOL ECX-500 および ECS-400 スペクトロメーターで記録した。

ガスクロマトグラフィー (GC) 分析は、キャピラリーカラム (InertCap for Amines または InertCap Pure WAX) を備えた GL-Sciences GC-4000 Plus で行った。

誘導結合プラズマ(ICP)発光分光分析は、東芝ナノアナリシス(株)で日立 PS3520UVDD II を用いて測定した。

元素分析は京都大学微量分析センターで行った。

X線小角散乱 (SAXS) 実験は、つくば市にある高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所フォトンファクトリーのビームライン BL-6A において、放射光を用いて行った。二次元散乱画像は Dectris PILATUS 1M 検出器で収集した。一次元 SAXS プロファイルは、二次元画像の放射状平均によって得られた。散乱角は、5.838 nm の周期構造をもつペヘン酸銀を用いて校正した。散乱ベクトルは $q = (4\pi/\lambda)\sin(\theta/2)$ と定義した。ここで、 λ と θ はそれぞれ散乱角と入射 X 線の波長である。

PDMAAm macro-CTA^[4]の合成

DMAAm (7.7 mL, 75 mmol)、CTA (102 mg, 0.250 mmol)、AIBN (4.1 mg, 0.025 mmol)、テトラリン (0.50 mL)および1,4-ジオキサン (11.6 mL)を50 mL丸底フラスコに加え、窒素で10分間バブリングした。その後反応混合物を60 °C、72時間加熱攪拌し、反応混合物を-196 °Cに冷却することにより反応を終了した。モノマー転化率は、内部標準(テトラリン)を基準として¹H NMRで測定した残留モノマー濃度から決定した。その後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、精製PDMAAm (7.17 g)を得た。

RAFT 重合による PDMAAm macro-CTA を用いた NIPAAm とイリジウム錯体モノマーの重合

典型的な例として、**BP₅₀₀**の合成を以下に示す。PDMAAm macro-CTA [重合度(DP_n)=403、*M_n*=40,300、いずれも¹H NMR分析により算出；DMAAmユニットを4.5 mmol含む macro-CTA 450 mg, 0.011 mmol]、NIPAAm (170 mg, 1.50 mmol) および **CM** (23.4 mg, 0.045 mmol)をDMF 2.7 mLに溶解した。この溶液に、0.30 mLのAIBNのDMF溶液(0.030 mmolのAIBNを含む)を加え、混合物をアルゴンで10分間バブリングした。反応混合物をオイルバス中60 °Cで16時間保持した後、反応混合物をジエチルエーテルに注ぎ、生成物**BP₅₀₀** (0.390 g)を得た。

イリジウム錯体を導入した CD ゲルの合成

典型的な例として、**G₅₀₀**の合成を以下に示す。PDMAAm macro-CTA [DP_n=403、*M_n*=40,300、いずれも¹H NMR分析により算出；DMAAmユニット2.3 mmolを含む macro-CTA 225 mg, 5.6 × 10⁻³ mmol]、NIPAAm (85 mg; 0.75 mmol)、**CM** (11.7 mg; 0.023 mmol)、PEGDA (0.19 mL; 0.060 mmol)を蒸留DMF 1.35 mLに溶解した。この溶液に、AIBNのDMF溶液(7.5 × 10⁻³ mmolのAIBNを含む) 0.15 mLを加え、混合物をアルゴンで10分間バブリングした。反応混合物をオイルバス中60 °Cで16時間保持し、ゲル化状態に到達させた。

イリジウム錯体を導入した PNIPAAm ゲルの合成

NIPAAm (170 mg; 1.5 mmol)、**CM** (11.7 mg; 0.023 mmol)、PEGDA (0.19 mL; 0.060 mmol)を1.35 mLの蒸留DMFに溶解した。この溶液に、AIBNのDMF溶液(7.5 × 10⁻³ mmolのAIBNを含む) 0.15 mLを加え、混合物をアルゴンで10分間バブリングした。反応混合物をオイルバス中60 °Cで16時間保持し、ゲル化状態に到達させた。

イリジウム錯体含有高分子ゲル触媒による N-アルキル化

イリジウム錯体を含む高分子ゲルを上記手順と同量で調製した。生成ゲルを高濃度のクロロホルムに24時間(2回)浸漬することを繰り返して洗浄し、乾燥した。乾燥ゲル、ベンジアルアルコール(1.0-2.0 mmol)、アニリン(1.0 mmol)およびTFE(1.0 mL)をバイアルに入れた。

生成物をクロロホルム(50 mL)で抽出し、ビフェニルを内部標準として GC 分析で評価した。
モデル反応では、ゲル触媒の代わりに IC を使用した。

4.4.2. 化合物情報

ブロックポリマーの ^1H NMR データ

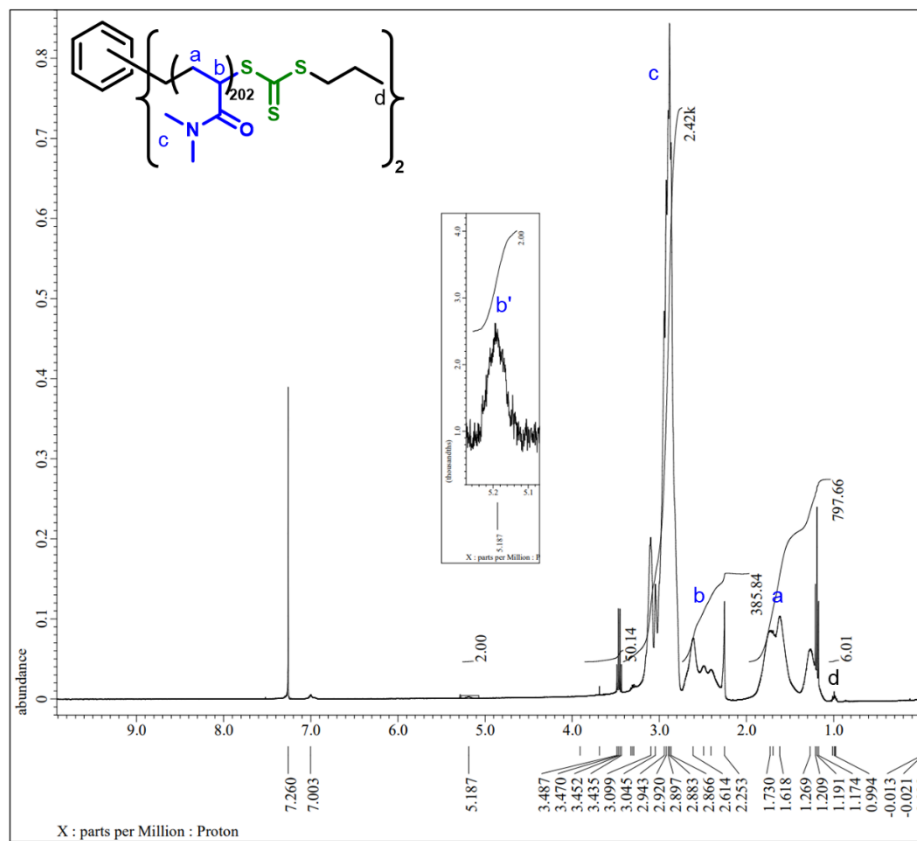


Figure 5. ^1H NMR spectrum of PDMAAm macro-CTA. $\text{DP}_{n, \text{NMR}}$ was calculated using the peak intensity of c and b' (methyne protons of terminal DMAAm units adjacent to trithiocarbonate groups). Reaction condition: see Figure 2.

ブロックポリマーの ^1H NMR データ

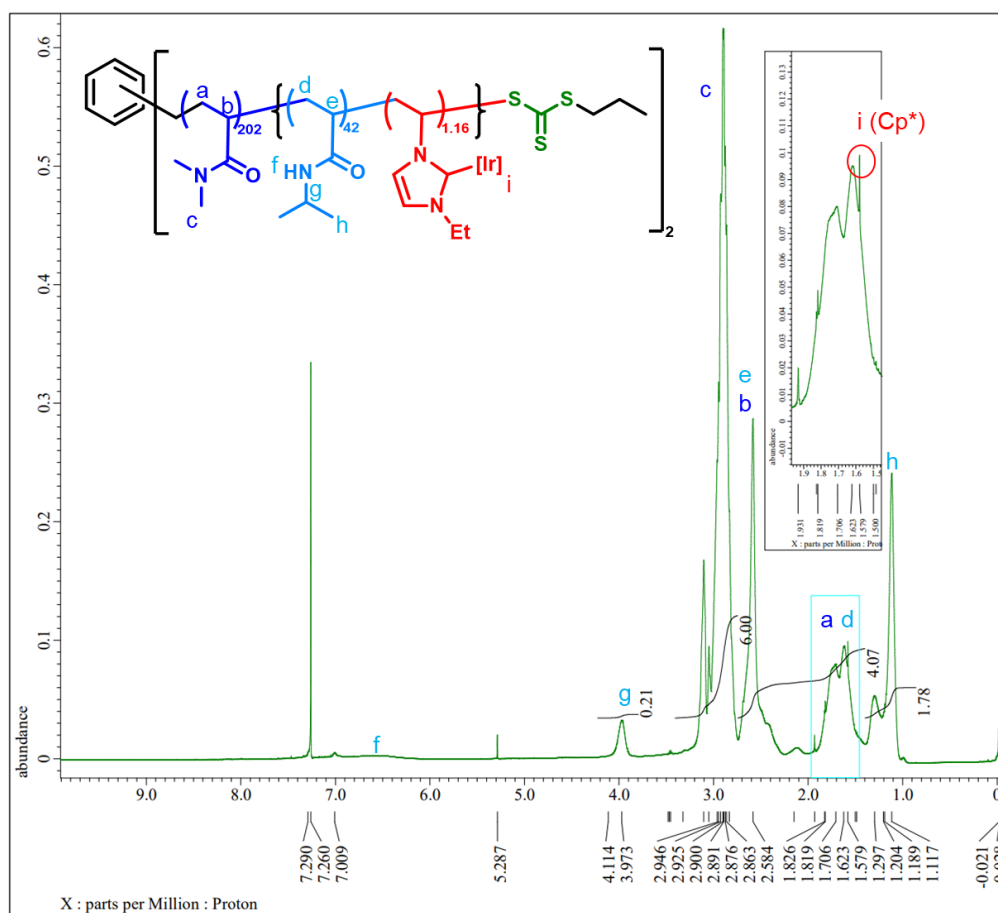


Figure 6. ^1H NMR spectrum of the product polymer (BP₅₀₀) obtained by RAFT polymerization of CM and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: see Table 3.

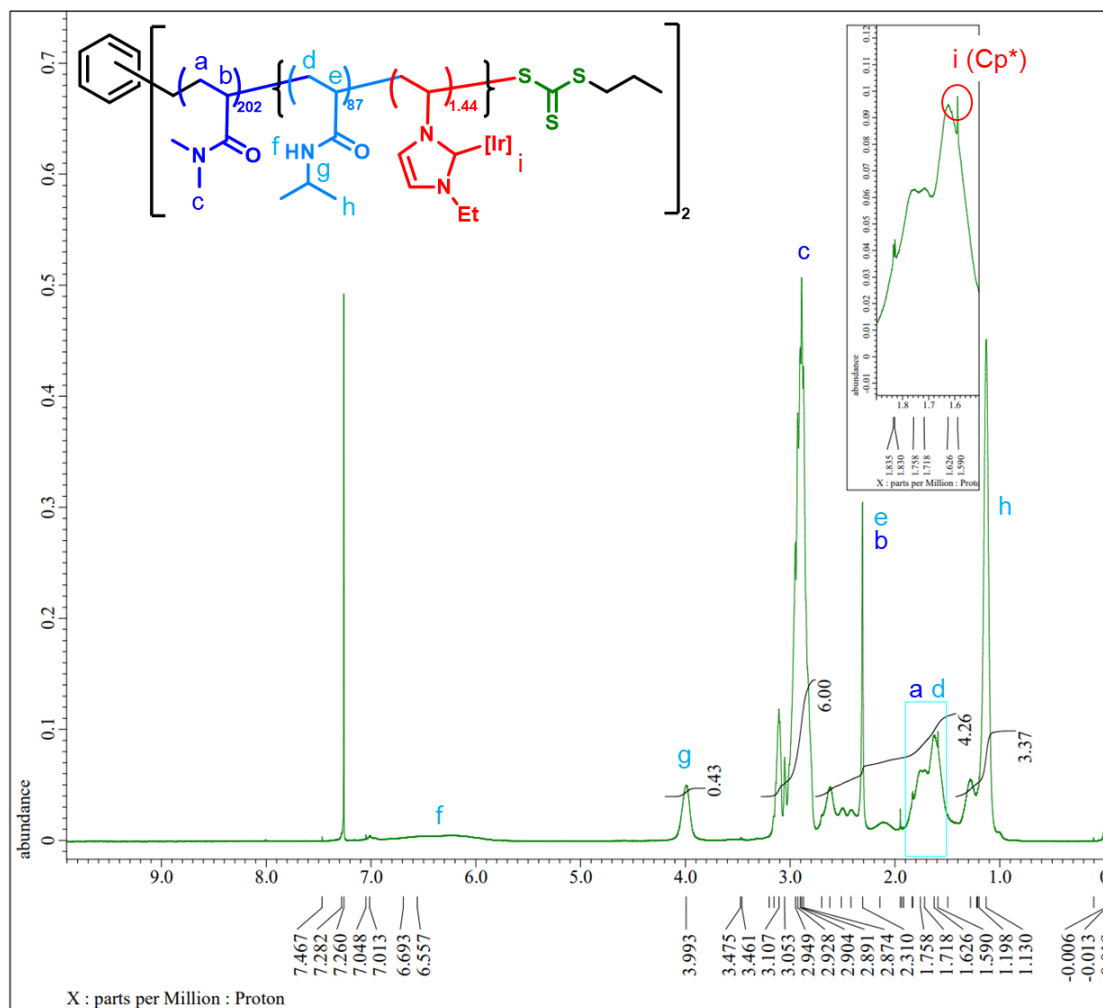


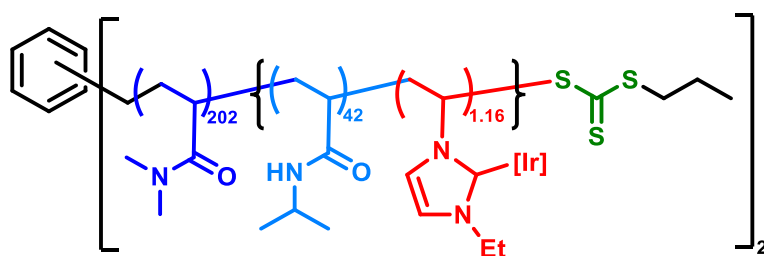
Figure 7. ^1H NMR spectrum of the product polymer (**BP₇₅₀**) obtained by RAFT polymerization of **CM** and NIPAAm using PDMAAm macro-CTA. Reaction condition: see Table 3.

ICP 発光分光分析および元素分析によるイリジウム錯体モノマーの導入率の算出

PDMAAm macro-CTA を用いた **CM** と NIPAAm の RAFT 重合の反応生成物（反応条件を Table 3 に示す）を ICP 発光分光分析と元素分析を行った。ICP 発光分光分析の結果、生成ポリマーにはイリジウム原子が 0.87wt% と 0.90wt% 含まれており、元素分析の結果、Cl 原子の質量比は **BP₅₀₀** が 0.33wt%、**BP₇₅₀** が 0.35wt% であった。これらの値は、**CM** ユニット中のイリジウム原子と Cl 原子のモル比 ($\text{Ir} : \text{Cl} = 1 : 2$) とよく一致していた。さらに、生成ポリマーは **BP₅₀₀** と **BP₇₅₀** でそれぞれ 84 と 173 の NIPAAm 単位を含み、1 鎖あたり 403 の DMAAm ユニットを含んでいた。これは、 ^1H NMR スペクトルにおける DMAAm ユニットと NIPAAm ユニットの積分比から計算された (Figure 6, 7)。これらの結果を用いると、鎖中のイリジウム

ム錯体モノマーユニットの平均数は 2.32 および 2.88 と推定され、これは供給イリジウム錯体モノマーのそれぞれ **BP₅₀₀** および **BP₇₅₀** の 58% および 60% に相当した (イリジウム錯体モノマーの供給濃度は、macro-CTA 中の DMAAm ユニットに対して 1.5 mol% であった)。

BP₅₀₀

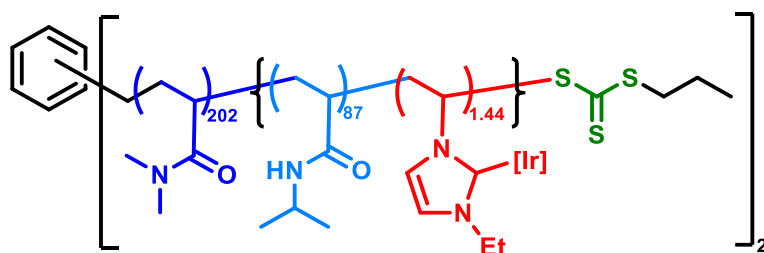


Estimated structure of the product polymer.

Calculated mass ratio: C 61%, H 9.1%, Cl 0.32%, Ir 0.87%, N 13%, O 15%, S 0.38%

Experimental: (ICP) Ir 0.87%, (Elemental analysis) C 56%, H 9.4%, N 12%, Cl 0.33%

BP₇₅₀



Estimated structure of the product polymer.

Calculated mass ratio: C 61%, H 9.2%, Cl 0.33%, Ir 0.90%, N 13%, O 15%, S 0.31%

Experimental: (ICP) Ir 0.90%, (Elemental analysis) C 58%, H 9.9%, N 13%, Cl 0.33%

N-アルキル化反応の GC 分析結果

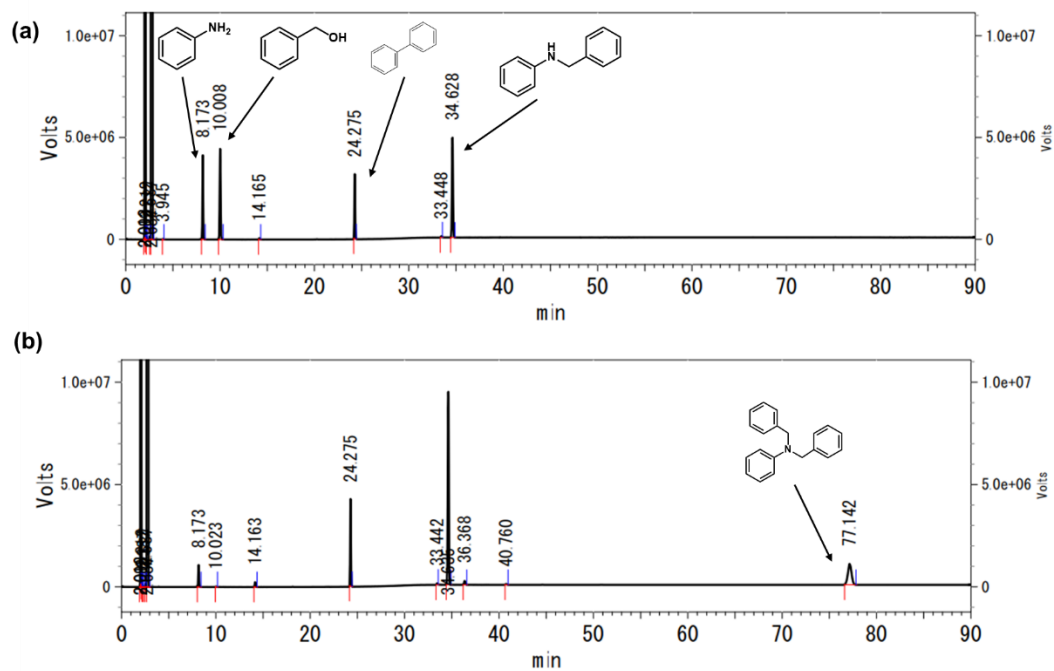


Figure 8. GC charts for the N-alkylation reactions: (a) entry 3 and (b) entry 4 in Table 4.

4.5. 参考文献

- [1] a) E. Caló, V. V. Khutoryanskiy, *Eur. Polym. J.* **2015**, *65*, 252-267. b) M. Mahinroosta, Z. F. Jomeh, A. Allahverdi, Z. Shakoori, *Mater Today Chem.* **2018**, *8*, 42-55.
- [2] a) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem Rev.* **2009**, *109*, 583-593. b) C. Boztepe, A. Künkül, N. Gürbüz, İ. Özdemir, *Int. J. Chem. Kinet.* **2019**, *51*, 931-942. c) C. Boztepe, A. Künkül, S. Yaşar, N. Gürbüz., *J Organomet Chem.* **2018**, *872*, 123-134. d) Y. Wang, J. Zhang, W. Zhang, M. Zhang., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1923-1931.
- [3] C. M. Brown, D. J. Lundberg, J. R. Lamb, I. Kevlishvili, D. Kleinschmidt, Y. S. Alfaraj, H. J. Kulik, M. F. Ottaviani, N. J. Oldenhuis, J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13276-13284.
- [4] a) S. Ida, H. Kitanaka, T. Ishikawa, S. Kanaoka, Y. Hirokawa, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 1701-1709. b) S. Ida, M. Morimura, H. Kitanaka, Y. Hirokawa, S. Kanaoka, *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 6122-6130. c) M. Morimura, S. Ida, M. Oyama, H. Takeshita, S. Kanaoka, *Macromolecules* **2021**, *54*, 1732-1741.
- [5] S. Ida, T. Okuno, M. Morimura, K. Suzuki, H. Takeshita, M. Oyama, K. Nakajima, S. Kanaoka, *Polym. Chem.* **2022**, *13*, 3479-3488.
- [6] S. Furukawa, T. Okuno, T. Shimbayashi, H. Takeshita, K. I. Fujita, S. Ida, *Polym. J.* **2023**, *55*, 945-955.
- [7] a) J. Jeong, K. I. Fujita, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202101499. b) T. Tanaka, A. Enomoto, S. Furukawa, K. I. Fujita, *Catalysts* **2021**, *11*, 1200. c) J. Jeong, K. I. Fujita, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4053-4060. d) T. Shimbayashi, K. I. Fujita, Taylor, J. C., Ed. NOVA Science Publishers: New York, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *48*, 213-258. e) G. Toyooka, A. Tuji, K. I. Fujita, *Synthesis* **2018**, *50*, 4617-4626. f) K. I. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu, R. Yamaguchi, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1993-1997.
- [8] A. M. Bivigou-Koumba, J. Kristen, A. Laschewsky, P. Müller-Buschbaum, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 565-578.
- [9] G. S. Misra, SN. Bhattacharya, *Eur. Polym. J.* **1979**, *15*, 125-128.
- [10] K. I. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 1943-1954.

第 5 章

結論

本論文では、現代社会が直面している環境問題や資源枯渇・エネルギー問題を解決し、持続可能な社会を目指す上で必要となる分子変換技術の基礎となるN-アルキル化における触媒系の開発に取り組んだ。それらの得られた結果について、これまでに記述してきた内容を以下にまとめる。

本論文の第2章では、「プロトン性溶媒中でのNHC配位子を有するイリジウム錯体を触媒としたアルコールとアミンの低温N-アルキル化反応」に関する研究を行い、含窒素複素環カルベン(NHC)配位子をもつイリジウム錯体触媒を用いてプロトン性溶媒中で様々なアルコールとアミンからの低温条件下でN-アルキル化を可能とする触媒系の開発に成功した。本触媒系は、毒性が低く入手が容易であるアルコール類をアルキル源としていることにより安全かつ経済的にも環境に配慮した優れた反応といえる。また、簡便な合成法により得られる錯体触媒をプロトン性溶媒と共に用いることにより、廃棄物となる塩基などの添加剤を用いることなく低温条件下で幅広い第二級、第三級アミン、及び環式アミンの合成を達成した。エネルギー的に効率が良い低温条件を達成するだけでなく、基質の適応範囲の広さや更に、シンプルな触媒を活用することでより汎用性がある触媒系とした。これは、有機合成における多くの課題を同時に解決できるグリーンケミストリーに則した価値ある反応と言える。

第3章では、「アンモニア検知および触媒的N-アルキル化のためのイリジウム錯体を導入した架橋ドメインを有する熱応答性高分子ゲルの合成」に関する研究を行った。両親媒性架橋ドメイン(CD)構造を有する熱応答性高分子ゲルと高性能なイリジウム錯体を組み合わせる設計を行うことで、N-アルキル化の触媒活性の高いことや配位子交換により色調変化といった機能をもつイリジウム錯体を高分子鎖へ導入した両親媒性CD構造を有する高分子ゲルの合成に成功した。この高分子ゲルは、イリジウム錯体の機能である配位子交換による可視的な色調変化を熱応答的にアンモニア分子の検知として活用できた。また、高分子ゲル触媒としてベンジルアルコールとアニリンの触媒的N-アルキル化反応にも機能を示した。本研究は、イリジウム錯体が構造を維持して高分子鎖へ導入できることを丁寧に評価することで、ラジカル重合においてこれらのイリジウム錯体モノマーを取り扱えることを実証でき、このことから高分子と金属錯体触媒を組み合わせた新たな分子設計の一助となるだろう。特に、ゲル内部のナノ構造を設計した高分子ゲルへ局所的にイリジウム錯体を導入することにより、熱応答性ゲルの機能を活用した新たな材料の開発をはじめ、錯体が有する機能の応用の幅を拡大する重要な結果であると言える。つまり、分子変換反応においても新たな触媒系への展開の可能性を示した結果である。

第4章では、「イリジウム錯体を含む架橋ドメインを有する高分子ゲルを触媒とする選択的N-アルキル化反応」の研究を行った。第3章で合成に成功したイリジウム錯体を導入したCD構造を有する高分子ゲルを用いてベンジルアルコールとアニリンの触媒的N-アルキル化反応において選択的な第二級アミン合成に成功した。本触媒系は、新規高分子ゲル触媒の内部のCD構造の網目サイズを変化させることで、基質の触媒活性部位へのアクセスを

制御することが可能であることを実証した。従来のアルコールとアミンの触媒的 N-アルキル化においては、生成する第二級アミンもアニリンと競合する基質となり、続く反応により第三級アミンも生成される可能性が残されていた。しかし、本触媒系は、精密に設計された高分子ゲルの内部構造へ局所的にイリジウムを導入することにより高分子ゲル内部の立体構造を活用した新たな反応場を設計することができ、立体的に嵩高い第三級アミンの生成を抑制することに成功した。これは、従来の配位子設計のみによる反応系の設計の価値観を広げる触媒系であり、本反応系以外の基礎的な分子変換反応へも応用の可能性を感じさせる結果と言える。

以上のように、本研究では、イリジウム錯体を用いた N-アルキル化における触媒系の高性能化を成し遂げた。環境負荷の低い原料であるアルコール類をアルキル源に用いた水素借用戦略による触媒的 N-アルキル化は高原子効率且つ環境に配慮された優れた反応であるため、持続可能な社会を実現するために必要となる分子変換反応の一つである。本研究で開発した触媒系は、環境問題や資源枯渇問題などの社会の課題を即座に解決するものではないが、持続可能な社会を目指す上で一助となるものと言える。今回開発した触媒系の実用化には、未だに解決すべき課題は多く残されているが、従来の触媒系よりも反応全体としての汎用性を拡大できたことや金属錯体分野と高分子分野の両分野において精密設計を行い、組み合わせた学際的な発展へも鑑みられた。この様に研究で得た結果は、同様の反応を開発する場合のみにかかわらず、他の合成反応においても展開できる可能性を示しているため、技術的な意義だけでなく、学術的にも意義が深いと言える。

総じて、本論文は、持続可能な社会を目指すのに必要である実用的な反応系を開発する上で、基礎的な知見や新たな視点を提供し、研究開発の進歩の一助となる成果を収めたと結論付けられる。

発表論文リスト

主論文

本論文の各章における研究成果は、次の学術雑誌に掲載されている。

第2章 「プロトン性溶媒中での NHC 配位子を有するイリジウム錯体を触媒としたアルコールとアミンの低温 N-アルキル化の開発」

”Low-Temperature N-Alkylation of Amines with Alcohols in Protic Solvents Catalyzed by Iridium Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbenes” S. Furukawa, N. Morishima, K. Fujita, *Eur. J. Org. Chem.*, Dec. **2023**, accepted for publication. DOI: 10.1002/ejoc.202301105

第3章 「アンモニア検知および触媒的 N-アルキル化のためのイリジウム錯体を導入した架橋ドメインを有する熱応答性高分子ゲルの合成」

”Synthesis of Thermoresponsive Polymer Gels with Crosslinked Domains Containing Iridium Complexes for Ammonia Sensing and N-Alkylation Catalysis” S. Furukawa, T. Okuno, T. Shimbayashi, H. Takeshita, K. Fujita, S. Ida, *Polym. J.*, **2023**, 55, 945-955.

第4章 「イリジウム錯体を含む架橋ドメインを有する高分子ゲルを触媒とする選択的 N-アルキル化反応」

”Selective N-Alkylation Catalyzed by Polymer Gels with Crosslinked Domains Containing Iridium Complexes” S. Furukawa, H. Takeshita, K. Fujita, S. Ida, *Polym. J.*, Dec. **2023**, accepted for publication. DOI: 10.1038/s41428-024-00885-x

その他の発表論文

1. “Long-Term Hydrogen Production from a Methanol–Water Solution Catalyzed by an Iridium Complex” S. Furukawa, K. Kubota, H. Wang, H. Gong, S. Kajita and K. Fujita, *Catalysts*, **2023**, *13*, 1027.
2. Synthesis of 2-Methylquinoxaline Derivatives from Glycerol and Diamines Catalyzed by Iridium Complexes Bearing an N-Heterocyclic Carbene Ligand” T. Tanaka, A. Enomoto, S. Furukawa, K. Fujita, *Catalysts*, **2021**, *11*, 1200.
3. “Iridium Complex Catalyzed Hydrogen Production from Glucose and Various Monosaccharides” K. Fujita, T. Inoue, T. Tanaka, J. Jeong, S. Furukawa and R. Yamaguchi, *Catalysts*, **2021**, *11*, 891.
4. “N-Alkylation of Aqueous Ammonia with Alcohols Leading to Primary Amines Catalyzed by Water-Soluble N-Heterocyclic Carbene Complexes of Iridium” K. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu and Ryohei Yamaguchi, *ChemCatChem*, **2018**, *10*, 1993-1997.
5. “成長する架橋剤-RAFT 重合によりビニル基間の鎖長を変化させる架橋剤の合成とそれを用いたゲル化” 伊田翔平, 古川翔一, 谷本智史, 廣川能嗣, 高分子論文集, **2015**, 72 巻, 7 号, pp440-446.

謝辞

本研究は京都大学大学院 人間・環境学研究科 相関環境学専攻 藤田研究室において行われたものです。

本研究を進めていくにあたり、終始御懇篤な御指導を賜りました京都大学大学院 人間・環境学研究科 教授 藤田健一先生および助教 新林卓也先生、共同研究者である滋賀県立大学 工学部 材料化学科 講師 伊田翔平先生に心より深く感謝申し上げます。

また、講義などでお世話になった京都大学大学院 人間・環境学研究科 教授 田村類先生、山本行男先生、小松直樹先生、津江広人先生、吉田寿雄先生、准教授 廣戸聡先生、助教 高橋弘樹先生、そして共に研究生生活を営んだ先輩である小林昌登氏、佐野隼人氏、白石巧充氏、田村竜一氏、同輩の相川卓也氏、後輩の田中雄飛氏、豊村一期氏、永野祐大氏、豊岡源基氏、清水嶺之氏、栢菅朋哉氏、小野田光貴氏、森島凡乃氏、丁在瑛氏、周鋭芒氏、伊東初氏、久野太希氏、桑葉達広氏、早崎直哉氏、吉田七瀬氏、今村裕太氏、石毛太陽氏、久保田開人氏、前田紘希氏、呂婧氏、新澤尊司氏、久保舞実氏、田中柚月氏、中牟田勇仁氏に厚く御礼申し上げます。

加えて、共同研究者として、実験、分析や測定にご協力頂いた滋賀県立大学 工学部 材料化学科 准教授 竹下宏樹先生、工学研究科 奥野敬裕氏に深く感謝申し上げます。また、化学実験や研究活動に関する基礎を築く機会を提供して頂いた滋賀県立大学 工学部 材料科学科 高分子機能設計 教授 廣川能嗣先生、准教授 谷本智史先生ならびに同研究室の皆様、そして陰ながら日々の生活を支えてくださった家族である妻の古川友里恵氏をはじめ、古川起弘氏(父)、古川貴志子氏(母)、古川結香子氏(妹)やすべての皆様心より感謝申し上げます。

最後に、私が学問の道を志すきっかけを与えていただいた祖父である永添秀男氏に心より深く感謝申し上げます。

令和6年 1月23日 古川 翔一