

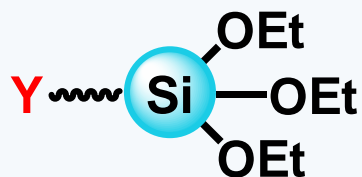
令和2年 12月16日
2020年度 中間成果報告会

有機ケイ素機能性化学品 製造プロセス技術開発

関西大学 大洞 康嗣

②-1 ケイ素-炭素結合形成技術 (関西大学グループ)

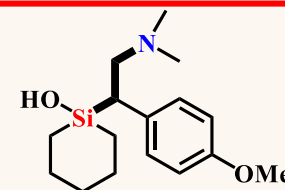
● 出口製品イメージ



シランカップリング剤



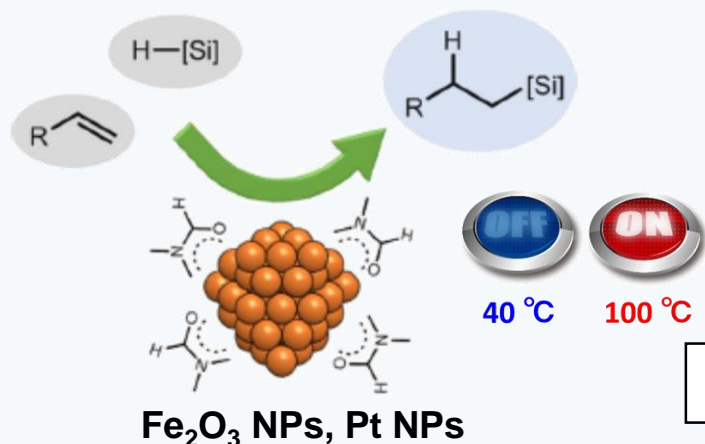
医薬品



(ノルアドレナリン再吸収阻害剤 etc.)

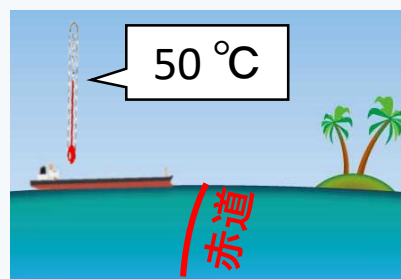
● それに向けたアプローチ

合成容易なDMF保護金属ナノ粒子触媒によるヒドロシリル化プロセス



機器分析による構造解析

cat. [Pt] \longrightarrow cat. [Fe]



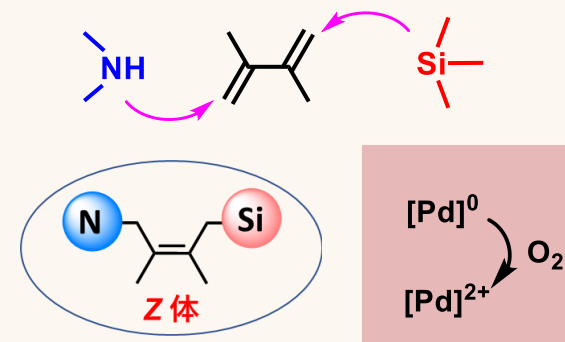
刺激応答型用
ヒドロシリル化触媒

生成物

ナノ粒子

触媒の分離・再利用の簡便化

分子状酸素を酸化剤とした酸化的カップリング法によるケイ素化合物合成

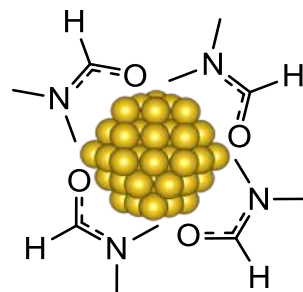
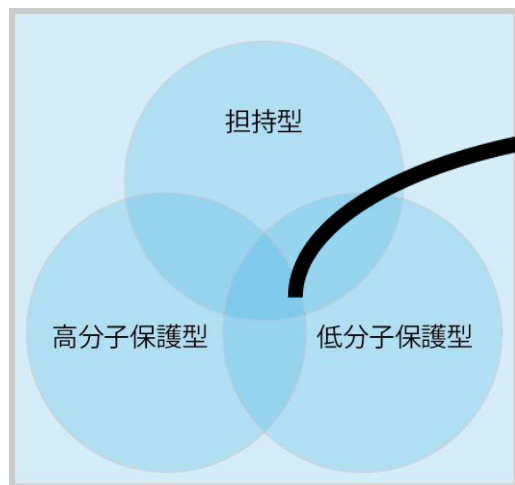


窒素の導入による
ケイ素剤の高機能化

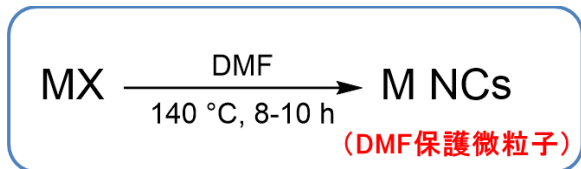
ChemCatChem, 2018, 10, 2378. 特許第6355078号, PCT/JP2017/046103, 特許第6635257号

プレスリリース: 関西大学、NEDO (2019.4.15). 新聞掲載記事4件、NDA1件、MTA4件

安定かつ再利用(リサイクル)可能な金属微粒子触媒を用いたヒドロシリル化



DMF保護金属微粒子 (Fe, Pt)



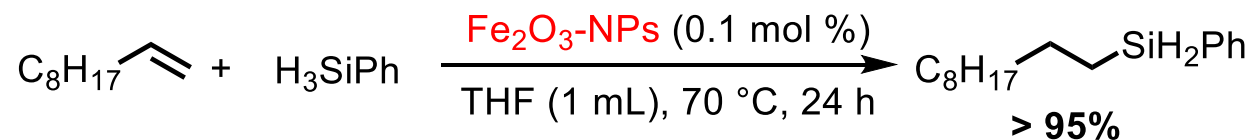
金属微粒子合成の特徴

- 保護剤・分散剤・還元剤フリー
- 少量でも高い触媒活性
- 様々な反応条件に耐える耐久性
- 触媒としてのリサイクルが可能
- シンプルな合成方法により得られる
- 混ぜ合わせることによる新たな触媒活性

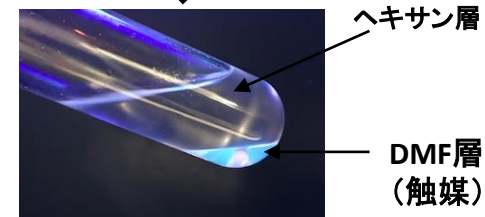
ヘキサン-DMF抽出操作のみ
で容易に触媒を分離でき、5回
以上の触媒再利用に成功

抽出による触媒回収率 >95%(Fe, Pt)

DMF保護鉄ナノ微粒子を用いたアルケンのヒドロシリル化反応(1級シラン)

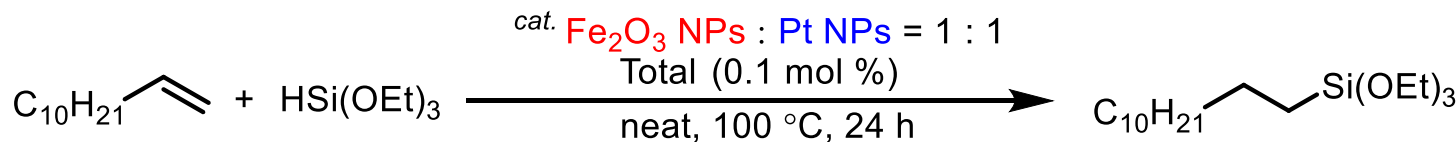


ChemCatChem. 2018, 10, 2378, 特許第6355078号(2018.6.22)



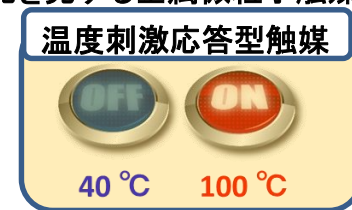
(ブラックライト照射で蛍光を発する金属微粒子触媒)

異種金属ナノ微粒子を用いたアルケンのヒドロシリル化反応(3級シラン)

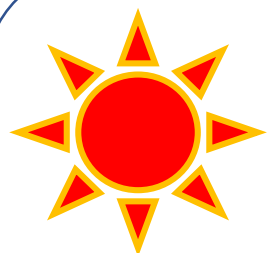


PCT/JP2017/046103 (2017.12.22) (US 16/509788)

>95%
 (触媒リサイクル後90%)



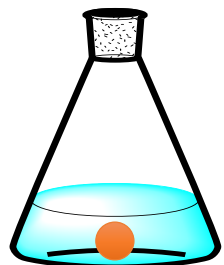
DMF保護ナノ粒子触媒による高品質な製品の合成および提供



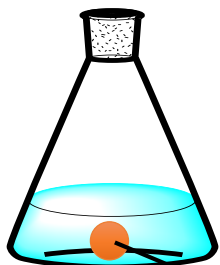
60°C以下の熱に影響を受けない



~~過剰反応
副反応
変色~~



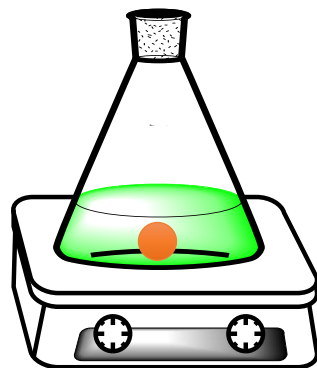
品質を保つ



反応溶液

DMF保護ナノ粒子

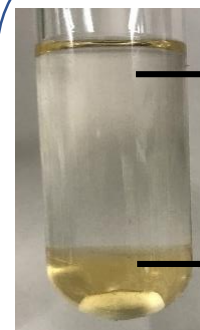
輸送



加熱のみで反応が進行

処理手順が容易

製造



ヘキサン層

- ・目的生成物
- ・副生成物

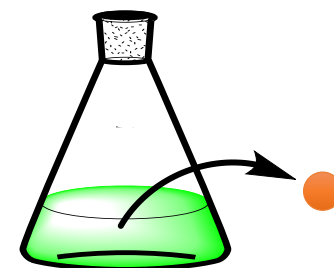
DMF層

- ・DMF保護ナノ粒子

DMFで触媒が抽出され、再度反応に利用可能

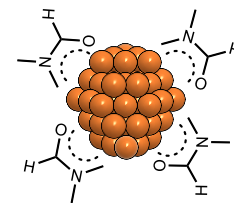
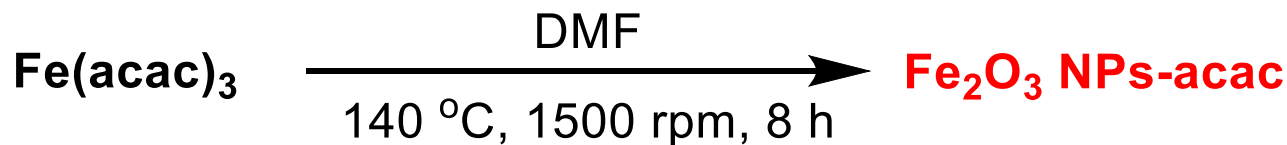
触媒のコスト削減

抽出

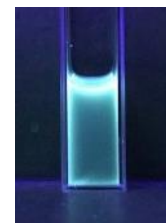


DMF保護酸化鉄ナノ粒子

◆ 鉄ナノ微粒子の合成

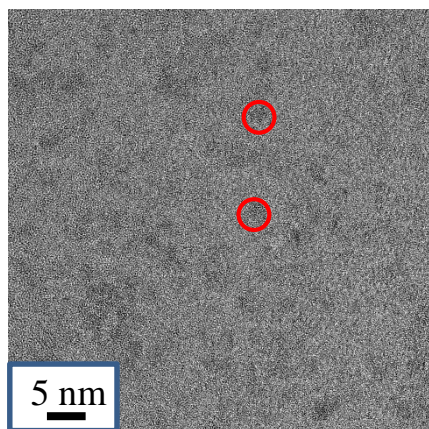


触媒合成法は極めてシンプル(鉄前駆体をDMFに溶解し、加熱攪拌するのみ)

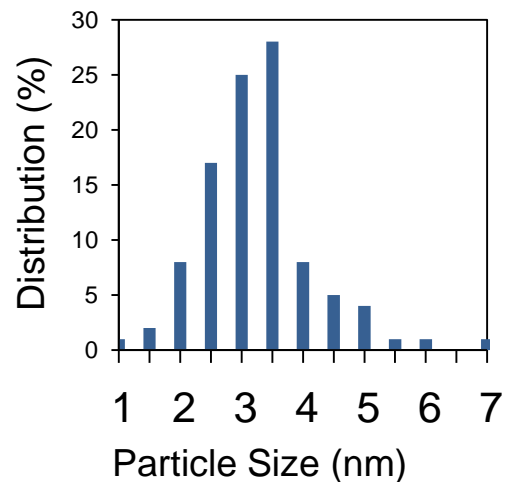


Black Light
(365 nm)

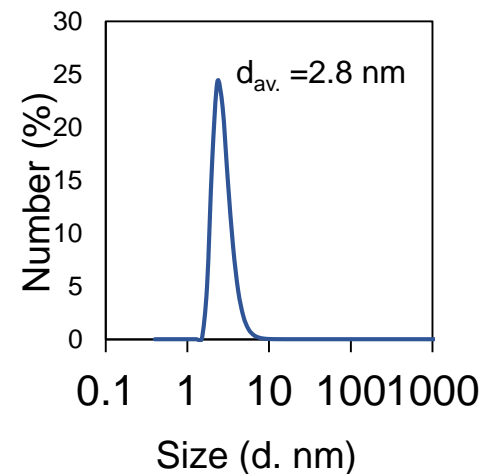
◆ Fe NPs-acacの粒子径



TEM image

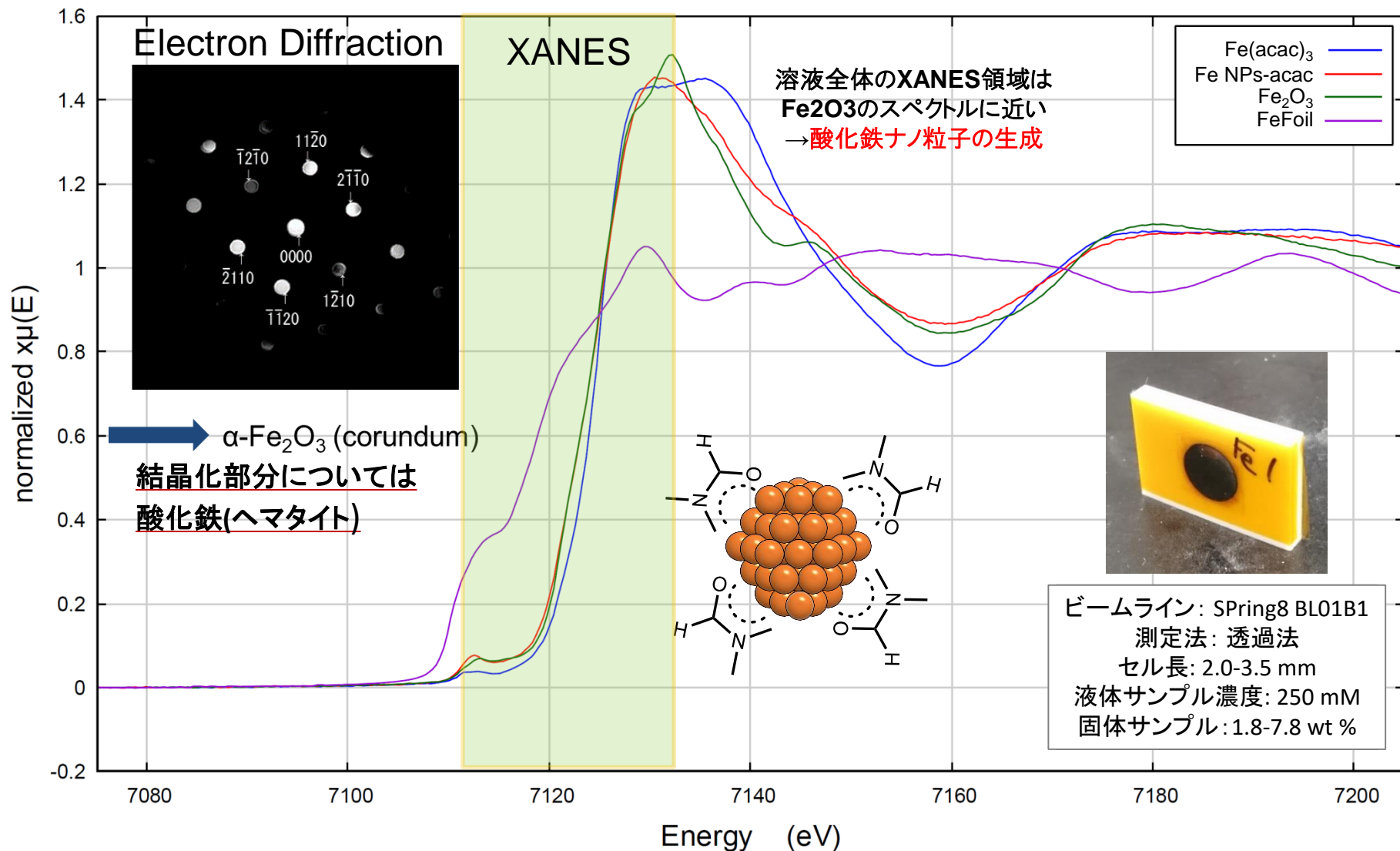


Particle Size Distribution



DLS

DMF保護酸化鉄ナノ粒子の電子線回折像 ならびにQXAFS測定によるXANESスペクトル



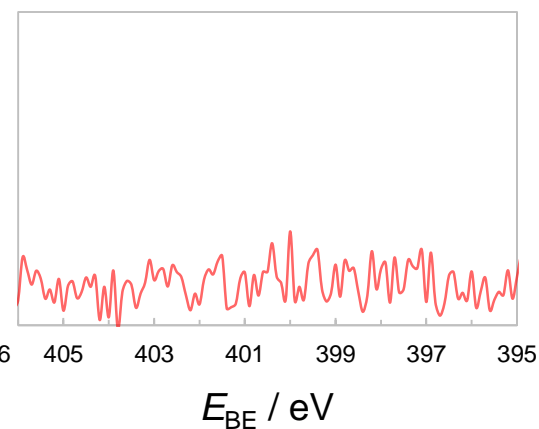
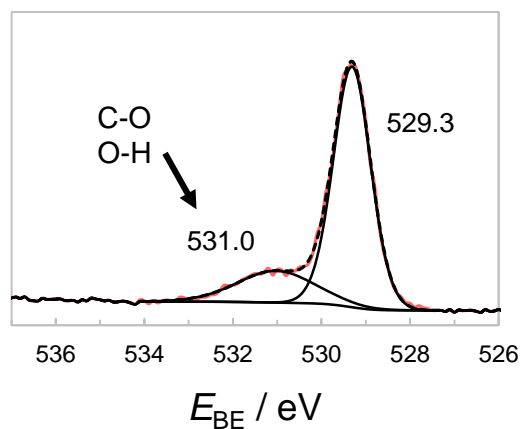
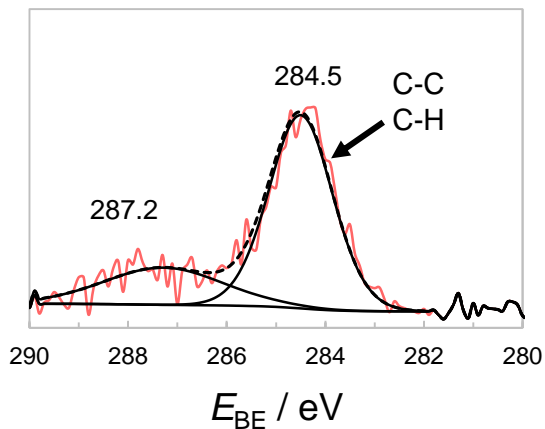
DMF保護鉄ナノ粒子のXPSスペクトル

C1s

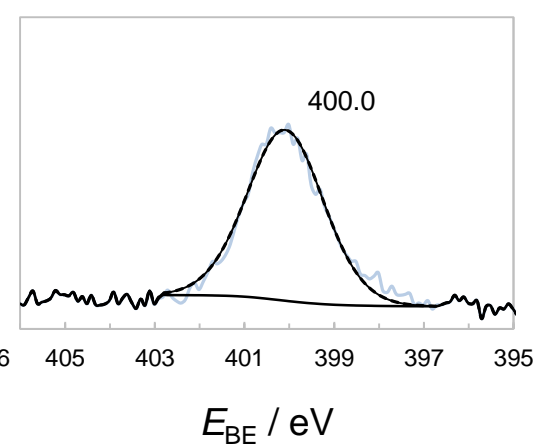
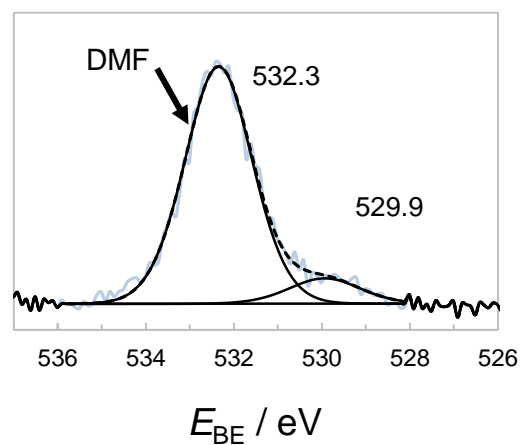
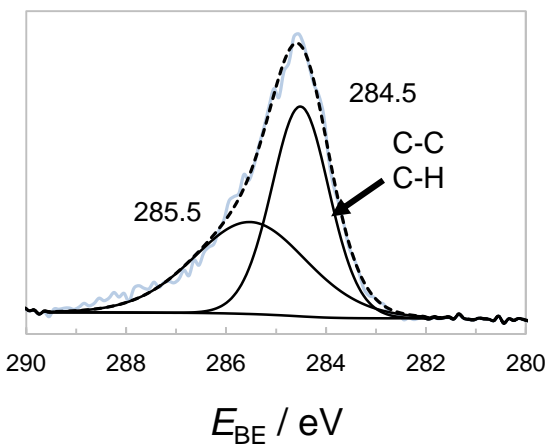
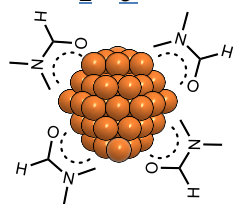
O1s

N1s

Fe_2O_3

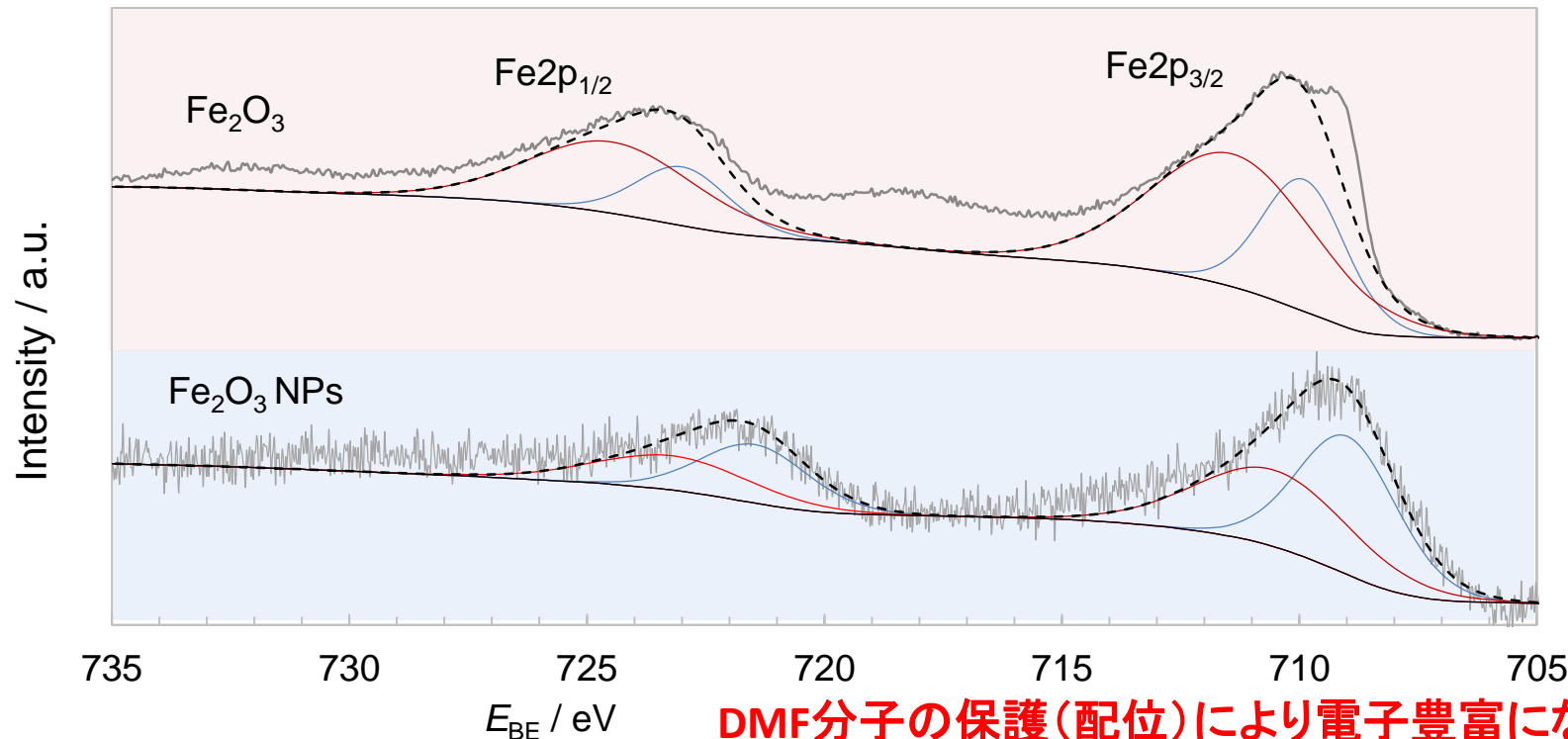


Fe_2O_3 NPs



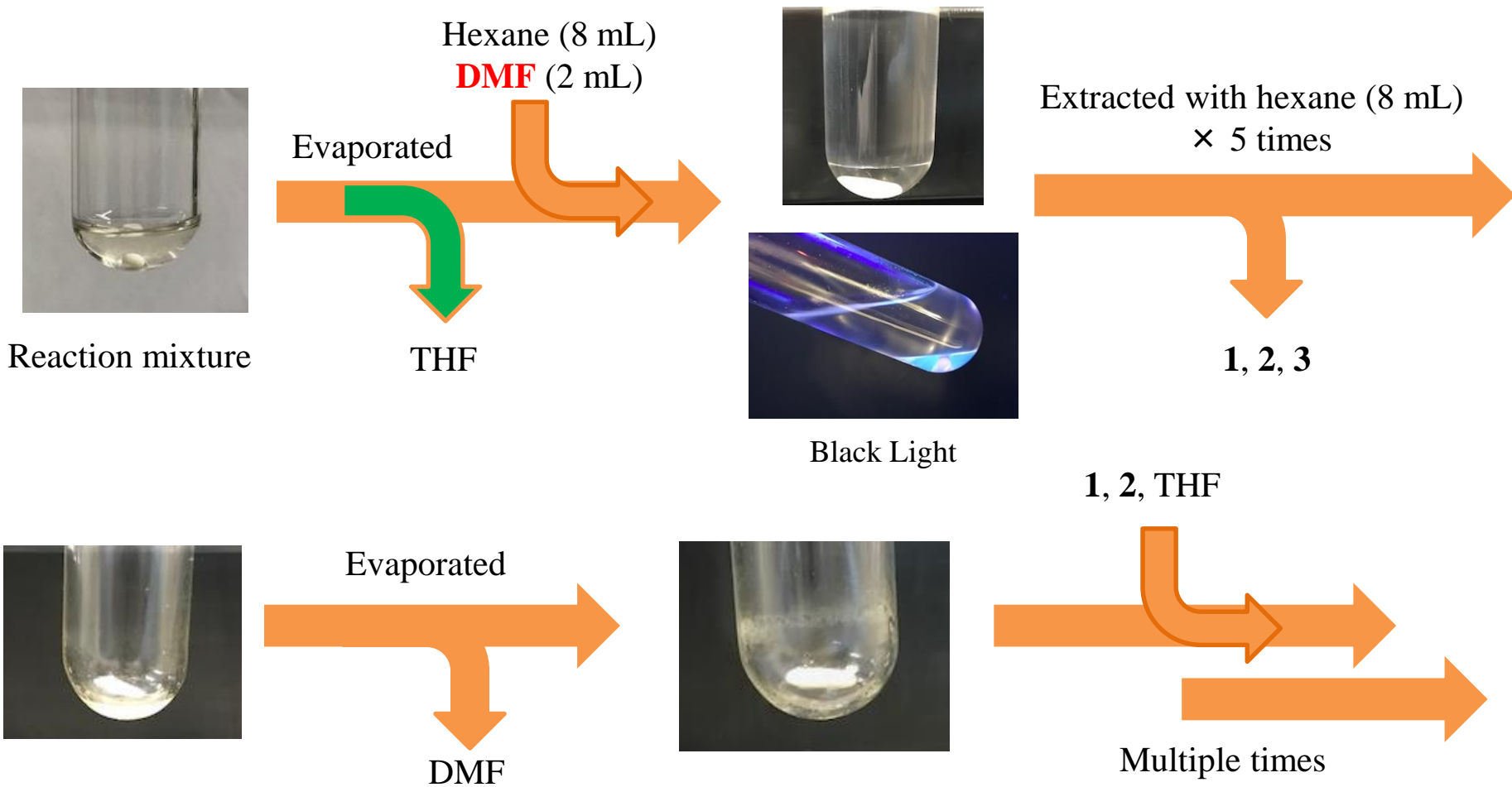
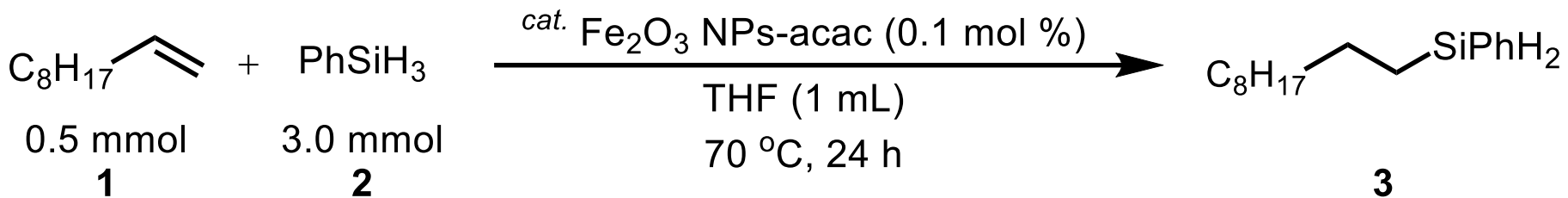
cf) Y. J. Kim, C. R. Park, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 6211-6216.
T. Yamashita, P. Hayes, *Surf. Sci.*, **2008**, 254, 2441-2449.

DMF保護鉄ナノ粒子のXPSスペクトル(Fe2p)

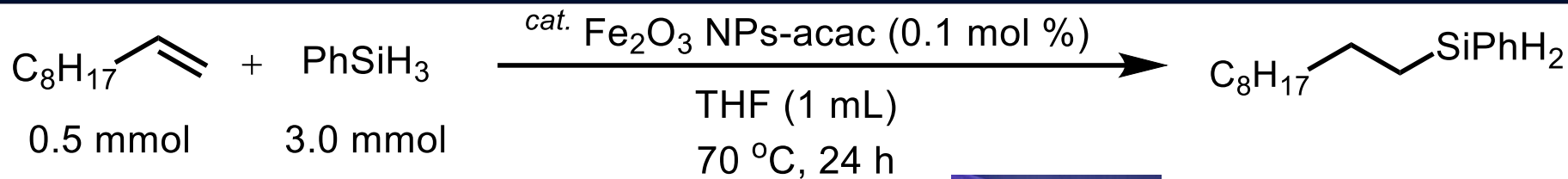


Fe2p _{3/2} level	Fe ₂ O ₃		Fe ₂ O ₃ NPs	
	Energy (eV) [FWHM]	Area (%) (2p _{3/2} +2p _{1/2})	Energy (eV) [FWHM]	Area (%) (2p _{3/2} +2p _{1/2})
<u>Fe²⁺</u>	709.9 [2.1]	33	709.2 [2.7]	54
<u>Fe³⁺</u>	711.4 [4.1]	67	710.9 [4.1]	46

Fe₂O₃ NPs-acacのリサイクル検討



Fe₂O₃ NPs-acacのリサイクル結果



1回目

98



3回目

96

96



5回目

99

84

Yield (%)

1

2

3

4

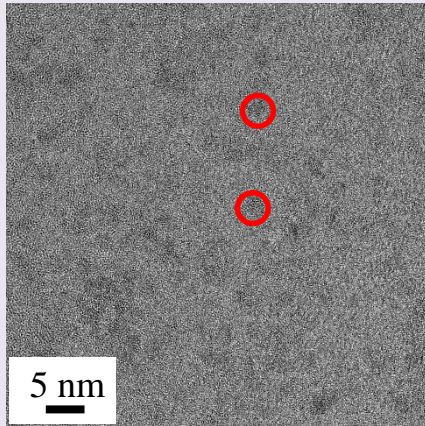
5

Recycling (run)

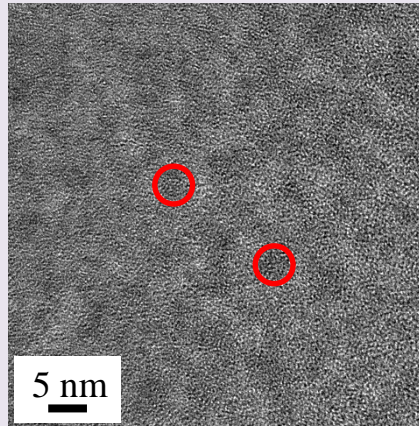
反応前後における鉄ナノ粒子の粒子径変化

HRTEM Images

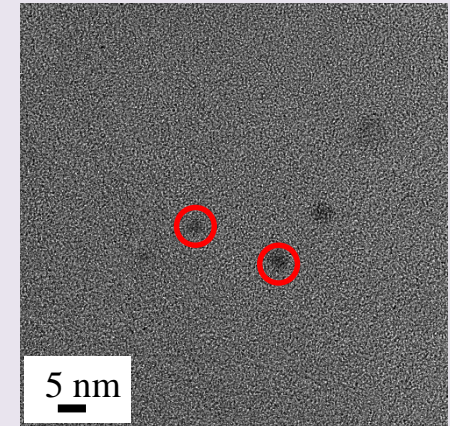
Before Reaction



After Reaction



After the 5th Run



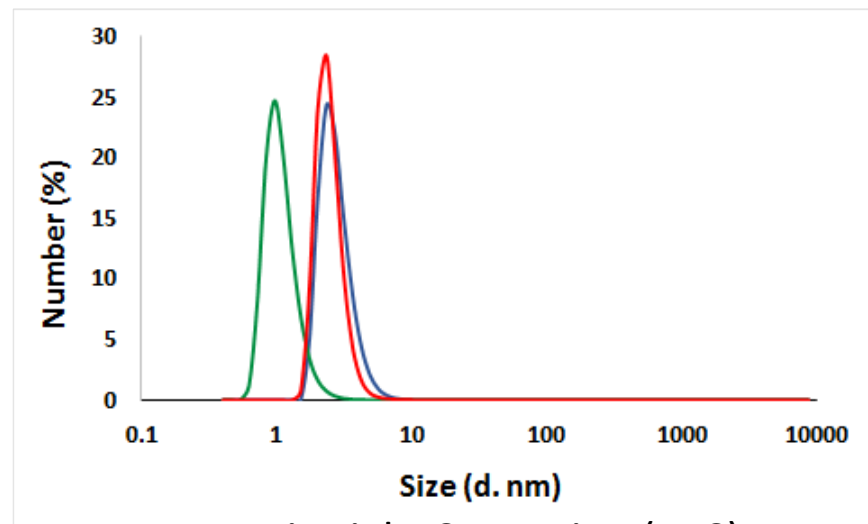
DLS Measurement

Average of particle size

Before Reaction : 5-6 nm

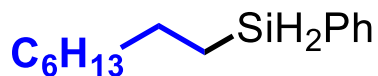
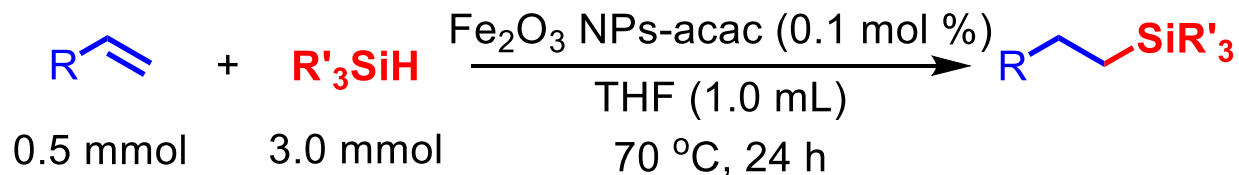
After Reaction : 1-2 nm

After the 5th Run : 5-6 nm

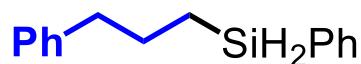


Dynamic Light Scattering (DLS)

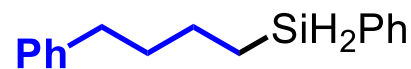
基質の適用範囲 (シランの限界)



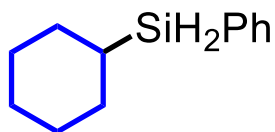
84 %



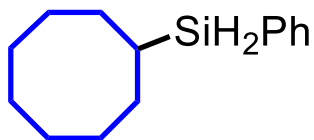
73 %



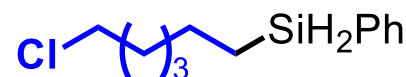
71 %



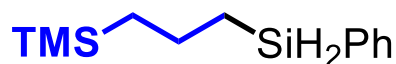
57 %



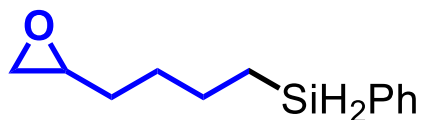
77 %



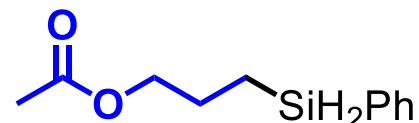
59 %



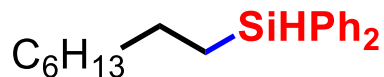
68 %



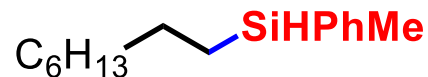
69 %



39 %



62 %^a



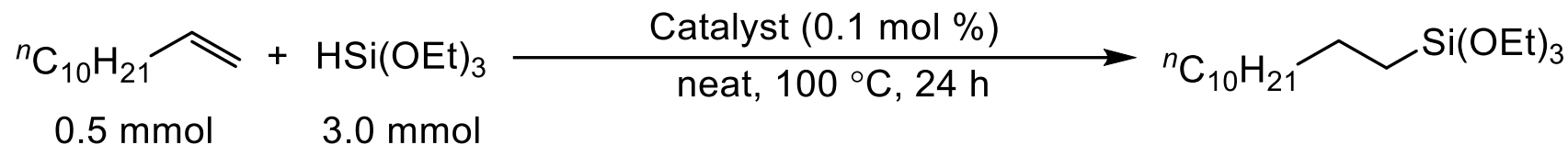
51 %^{a,b}

^a) GC Yield. Condition: neat, 100 °C, 24 h. ^b) 48h.

Unreactive Silanes

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SiH}_3$ PhMe_2SiH , Ph_2MeSiH , Et_3SiH , $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$

鉄-白金混合ナノ粒子触媒を用いた アルケンと3級シランのヒドロシリル化反応



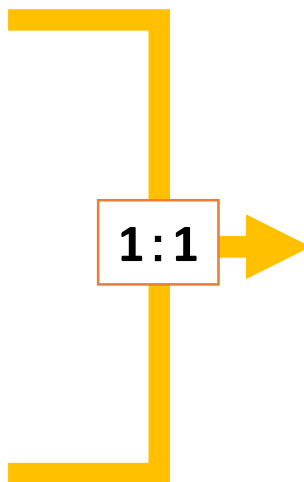

触媒活性なし

cat. Fe NPs




触媒活性なし

cat. Pt NPs



Catalyst	Yield (%)
Fe ₂ O ₃ NPs	n.d.
Pt NPs	n.d.
Fe ₂ O ₃ NPs & Pt NPs	99

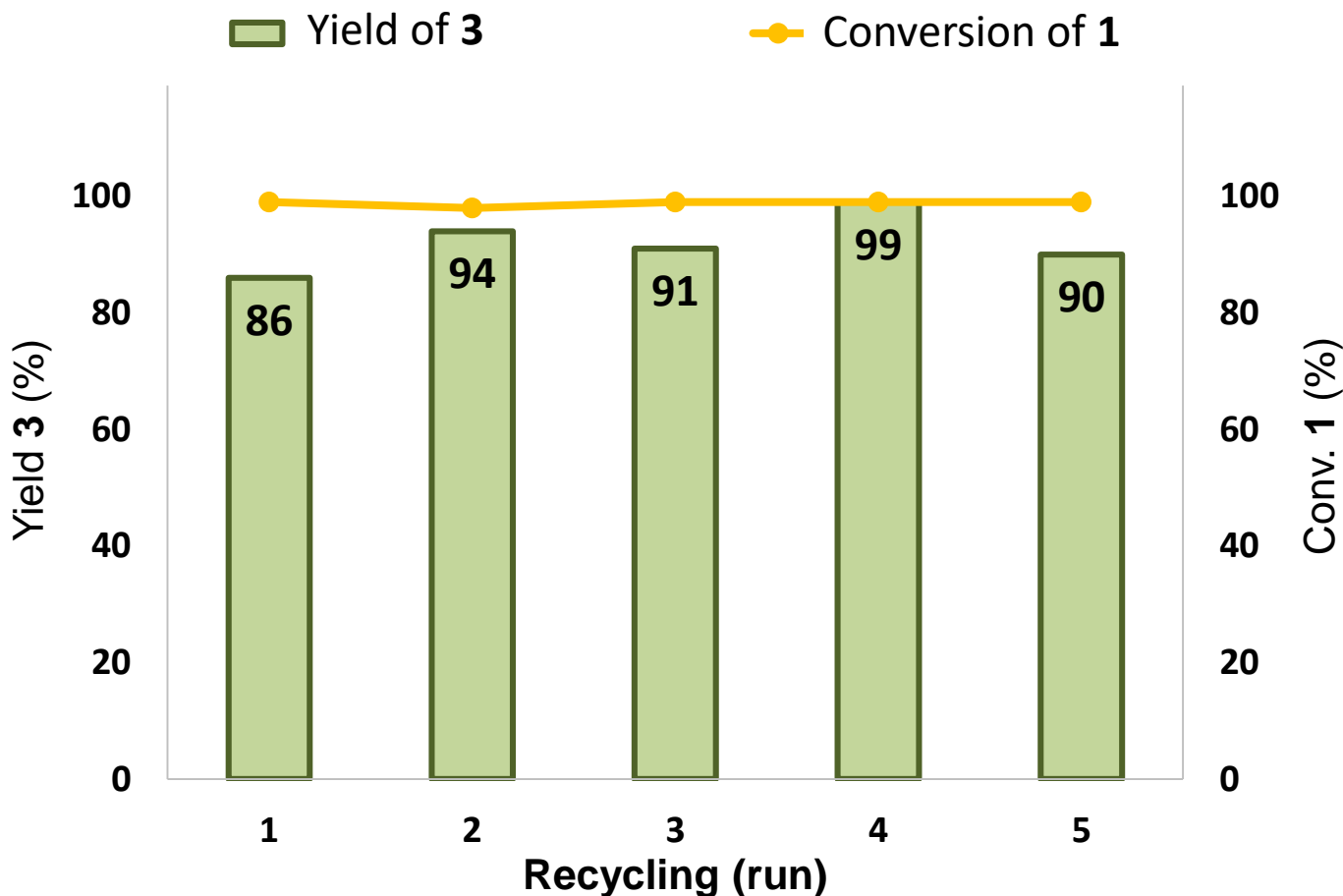
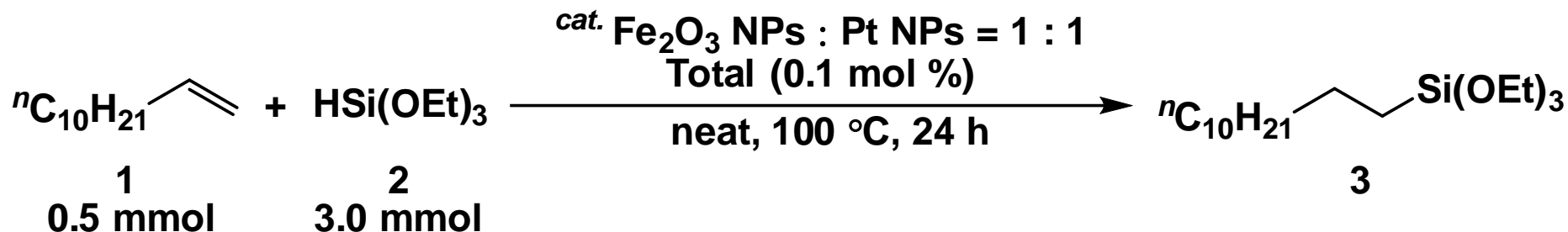


混ぜ合わせることにより高い触媒活性を発現

cat. Fe₂O₃ NPs & Pt NPs

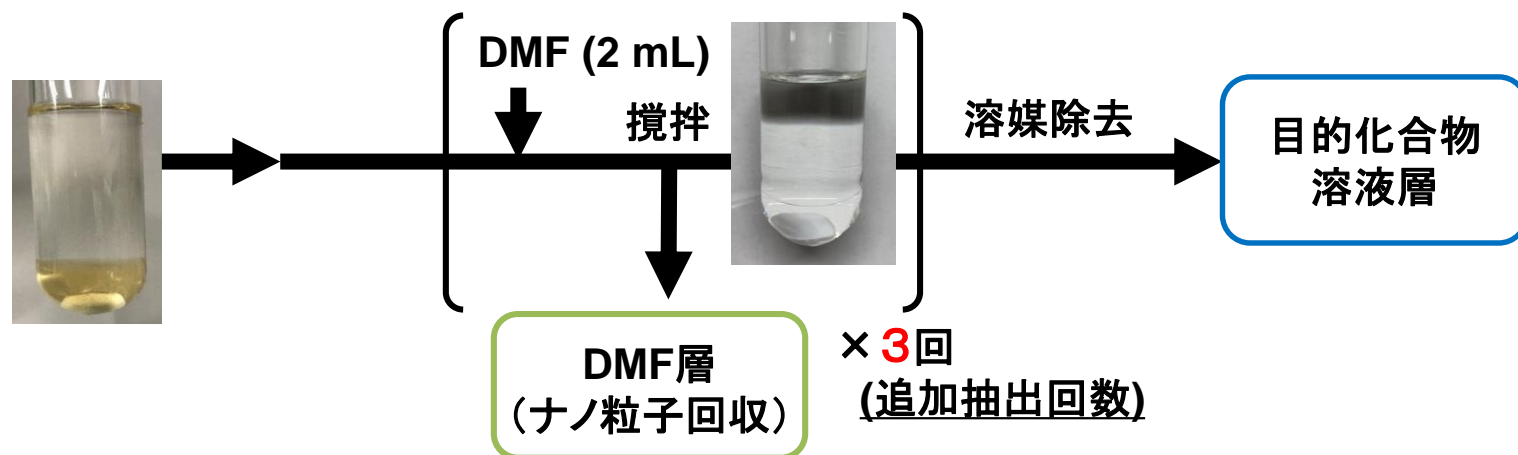
✓ 不活性ガス雰囲気での操作を必要としない。

Fe-Pt混合ナノ粒子触媒のリサイクル



溶媒抽出法による金属ナノ粒子回収 (ICP分析)

ヘキサン層をDMFにより繰り返し抽出



ICP-AES分析

DMF層
(ナノ粒子回収層)
金属量

Fe : 2.1 ppm, Pt : 4.7 ppm

ヘキサン層
(目的化合物層)
金属量

Fe : <0.0005 ppm, Pt : 0.046 ppm

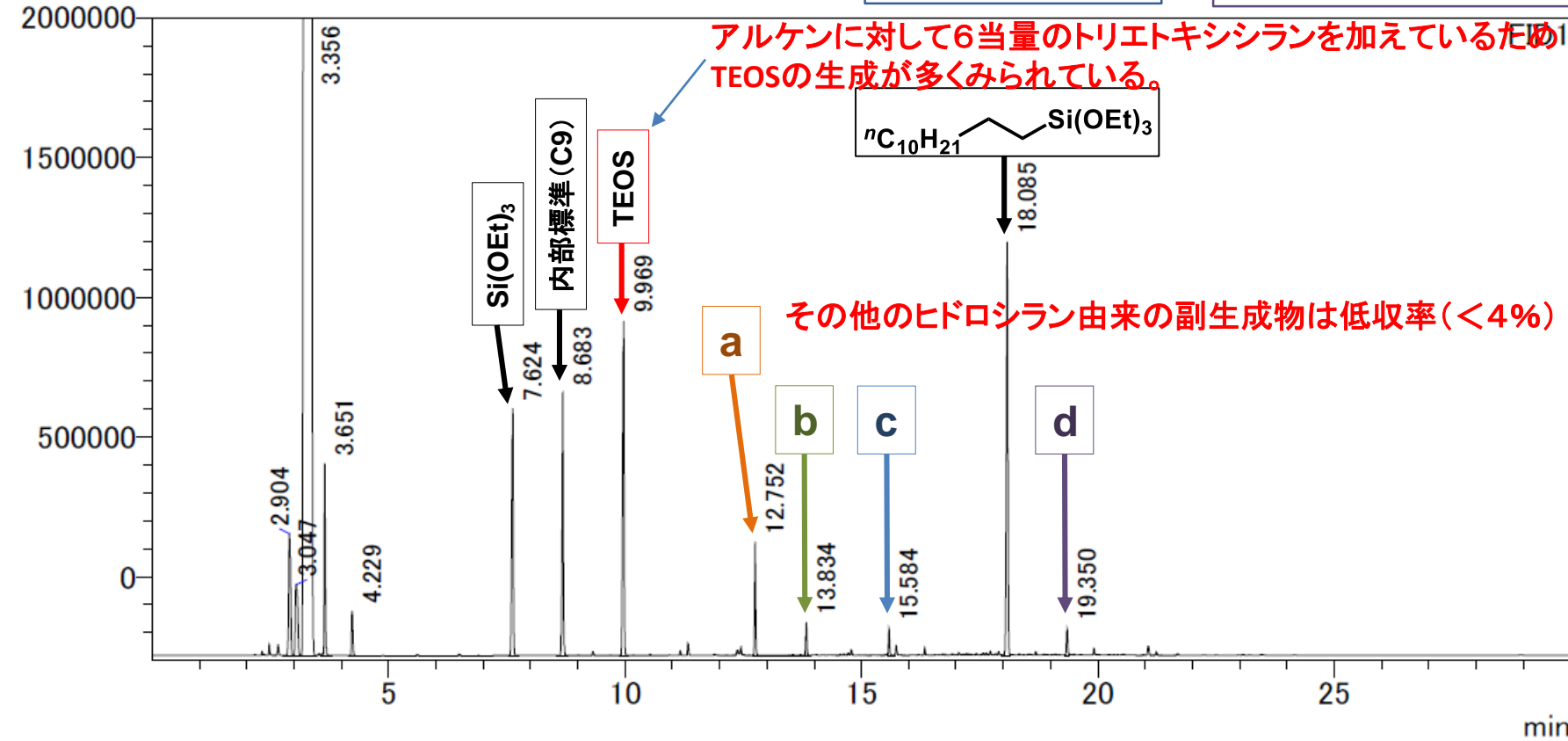
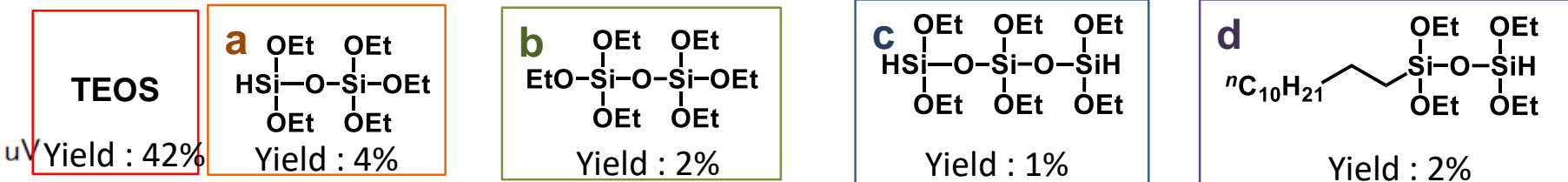
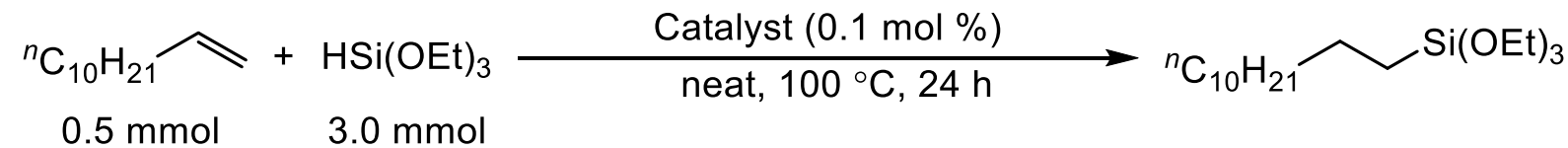
ヘキサン層への触媒金属
のコンタミはほとんどない!

触媒金属回収率

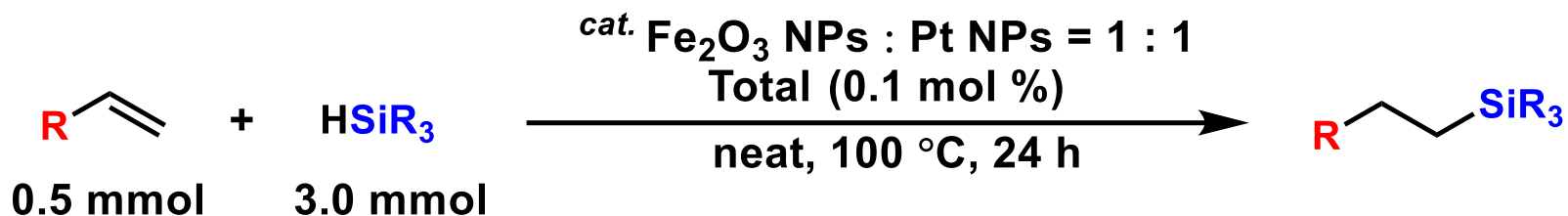
Fe : >99%, Pt : 96%

【Theoretical Value】 Fe : 1.4 ppm, Pt : 4.9 ppm
【detection limit】 Fe : 0.0004 ppm, Pt : 0.01 ppm

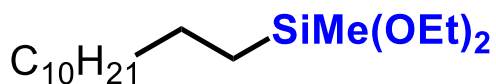
モデル反応 (Vi:H=1:6)での副生成物の特定



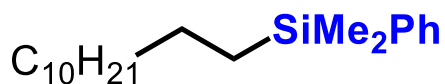
基質擴張



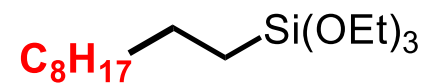
Product / Isolated yield



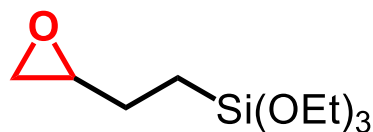
94%



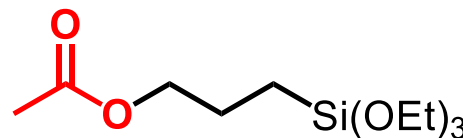
69%



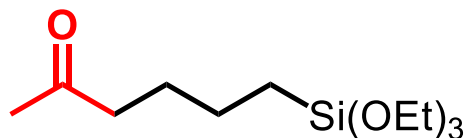
84%



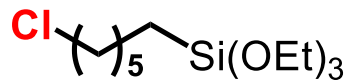
73%



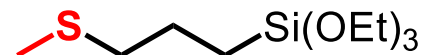
62%



55%



43%^a

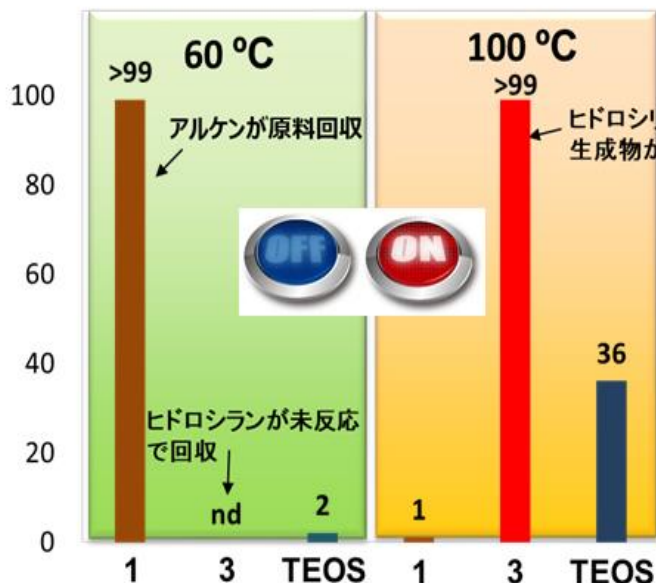
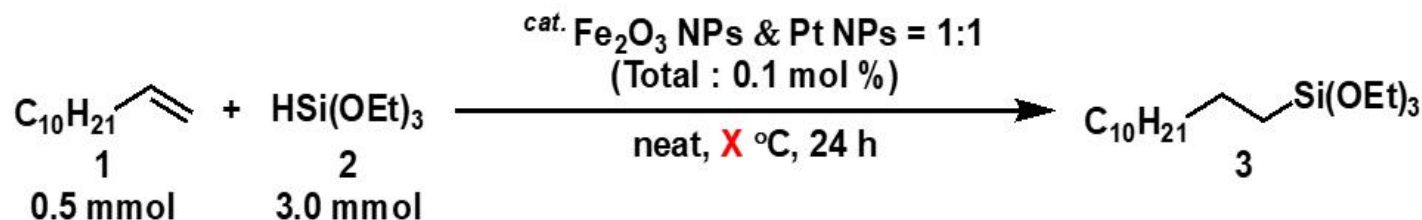


9%^b

^a Fe₂O₃ NPs : Pt NPs = 4 : 1 (0.1 mol %), Reaction time (48 h)

^b The amount of catalyst (0.5 mol %), Reaction temperature (90 °C)

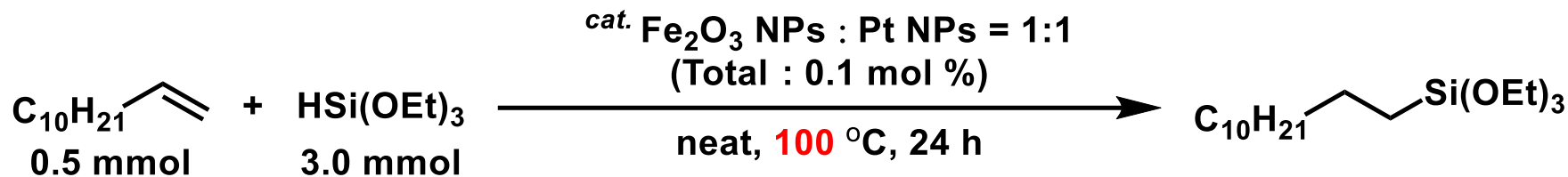
外部刺激応答型ヒドロシリル化触媒としての利用



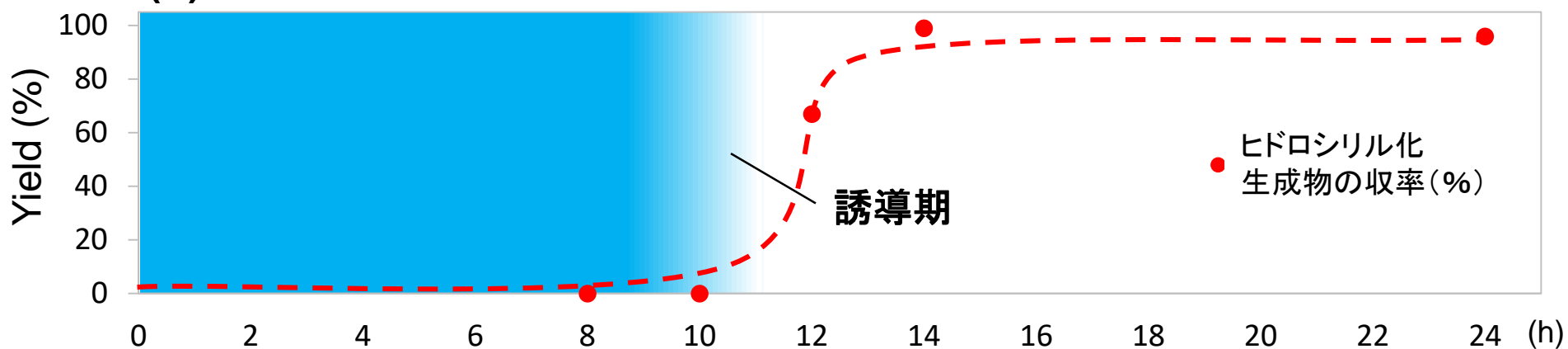
外部刺激応答型ヒドロシリル化触媒としての鉄-白金混合金属微粒子触媒 (左図: 60°Cでの反応、右図: 60°Cで24時間反応後100°Cでの反応; 縦軸は化合物1の原料回収(%), 化合物3およびテトラエトキシシラン(TEOS)の収率(%)を示す)

本触媒系は60°Cでは全く反応せず、シラン、アルケンともに原料回収するが触媒は失活せず、その溶液を100°Cに加温することにより、定量的に反応は進行する。
 →温度刺激応答型ヒドロシリル化触媒として利用可能

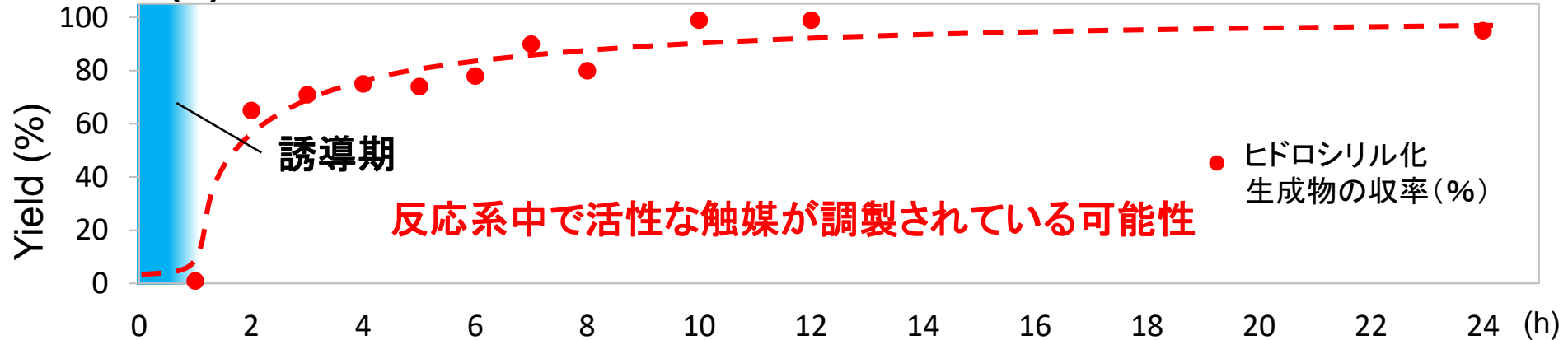
鉄-白金混合ヒドロシリル化触媒におけるタイムコース検討: 未使用触媒と再利用触媒での触媒活性を示すまでの誘導期



(A) 未使用触媒



(B) 1回再利用触媒



ヒドロシリル化のスケールアップにおける課題

1. ヒドロシランの使用量(Vi:H比)の低減化

過剰量のヒドロシランの使用は不均化物の副生によってシランガス等の生成を誘発する恐れがある。本反応系では、モデル反応(0.5mmolスケール)ではアルケンに対して大過剰量(6当量; Vi:H=1:6, 1:2(再利用触媒))のヒドロシランを用いているため、スケールアップ実験においては、シラン量を減らした反応系の収率向上が課題である。

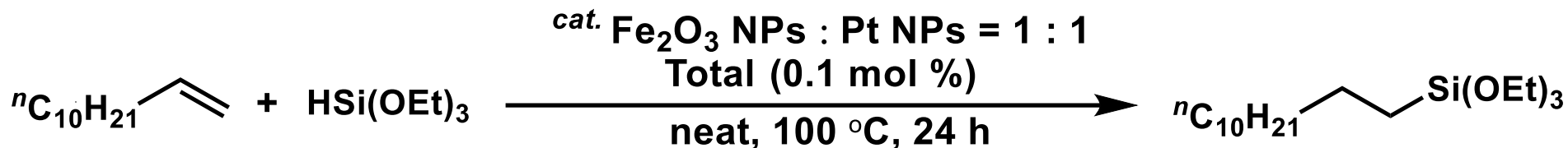
2. 安全性・経済性の高いヒドロシリル化手法の開発

1) スケールアップ合成では、大量のヒドロシランを反応剤として用いる必要があり、バッチスケールでの反応を安全に行うためには、モデル条件で行っている、ヒドロシランとアルケンを同時に混合して行う反応に代わり、ヒドロシランをアルケンに滴下して安全に反応を行う必要がある。

2) 反応プロセスの経済性の観点から、反応に用いる触媒量の更なる低減化が必要である。

スケールアップにおける課題抽出

~モデル条件(0.5 mmol (~100mg)スケールでの)シラン量検討~



0.5 mmol

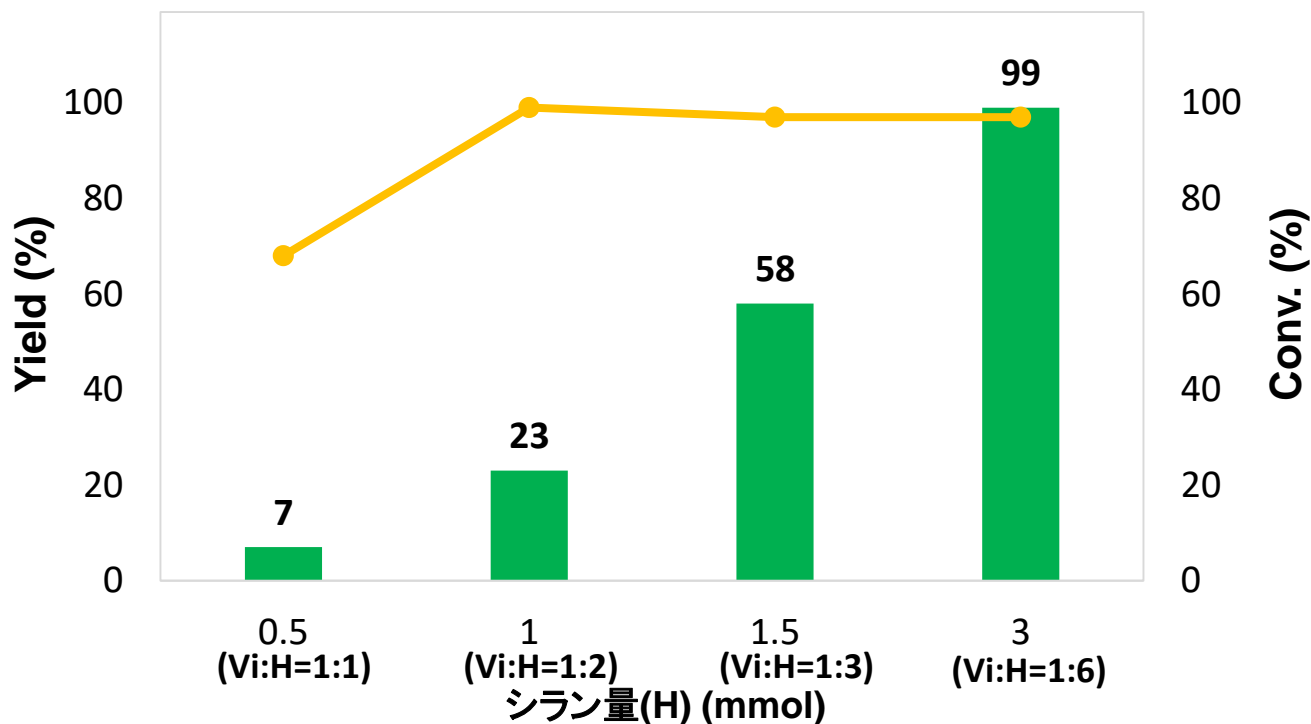
X mmol

Vi

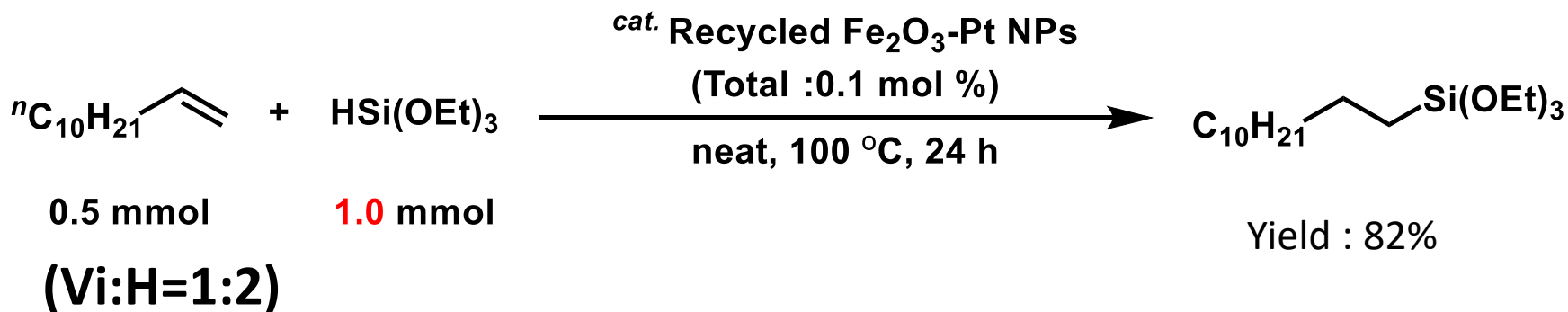
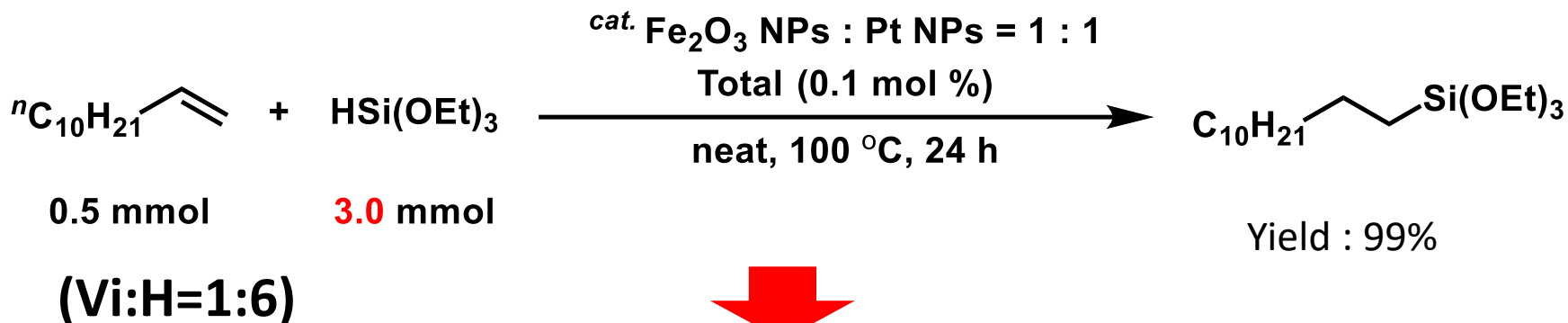
H

■ 目的生成物の収率

● 1-ドデセンの転化率

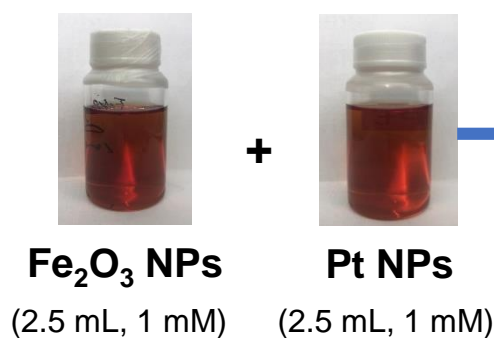
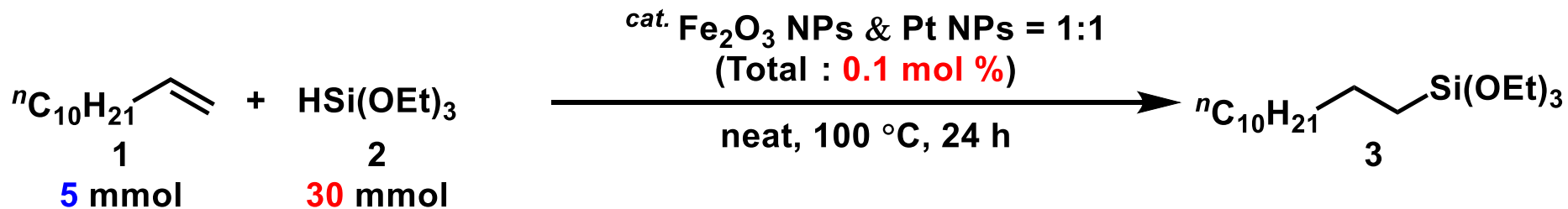


課題抽出から得られた成果



・オレフィンに対するヒドロシランの量を**6当量から2当量**まで低減化することに成功した。

スケールアップ検討：1グラムスケールでの実験手順（モデル条件での10倍スケールアップ）



真空留去

DMF



DMFを留去

基質
1, 2

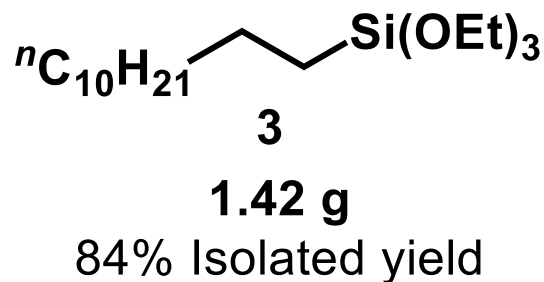


加熱攪拌

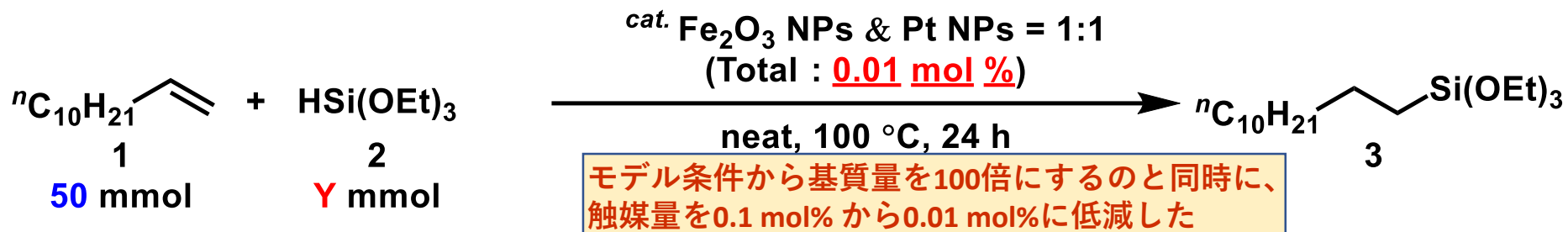
反応後



・粒子がわずかに分散している



スケールアップ検討：10グラムスケールでの実験結果(トリエトキシシラン)(Vi:H=1:2と1:1.2)



Entry	Alkene X mmol	Hydrosilane Y mmol	Yield (%) ^a
			3
1	50 mmol (50.31 mmol, 8.47 g)	100 mmol	86%
2	50 mmol (50.94 mmol, 8.57 g)	60 mmol	92 [85] ^b (14.31 g)

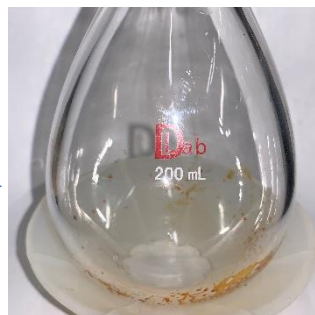
a)GC Yield, b)The number in square bracket shows isolated yield.

Fe_2O_3 NPs (2.5 mL, 1 mM) Pt NPs (2.5 mL, 1 mM)

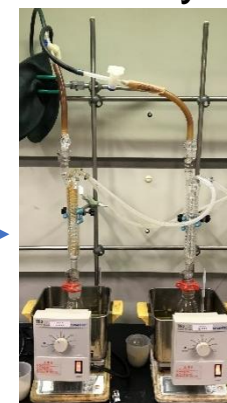


真空留去

DMF



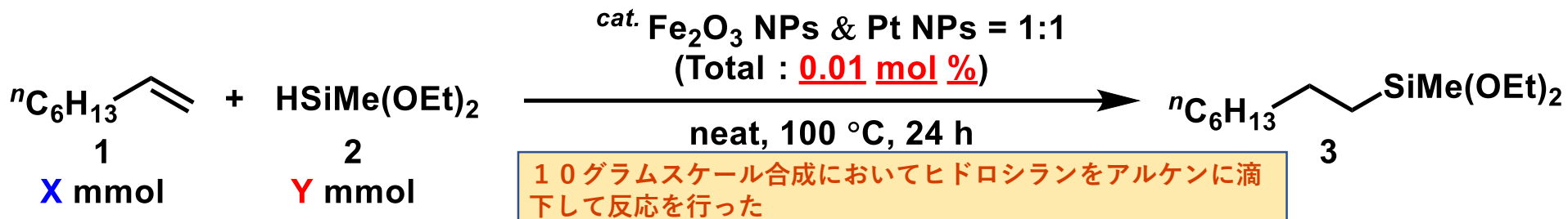
基質



加熱攪拌

・DMFを十分に留去する

スケールアップ検討：10グラムスケールでの実験結果 (ジエトキシメチルシラン滴下)(Vi:H=1:1.2と1.2:1)



Entry	Alkene X mmol	Hydrosilane Y mmol	Yield (%) ^a
			3
1	50 mmol (49.77 mmol, 5.59 g)	60 mmol	83% (10.15 g)
2	60 mmol	50 mmol (49.98 mmol, 6.71 g)	95% (11.70 g)

a) Isolated yield

シランに対してアルケン過剰の条件でも95%単離収率

Fe_2O_3 NPs
(2.5 mL, 1 mM)
 Pt NPs
(2.5 mL, 1 mM)

真空留去

DMF

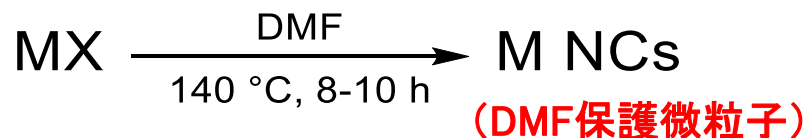
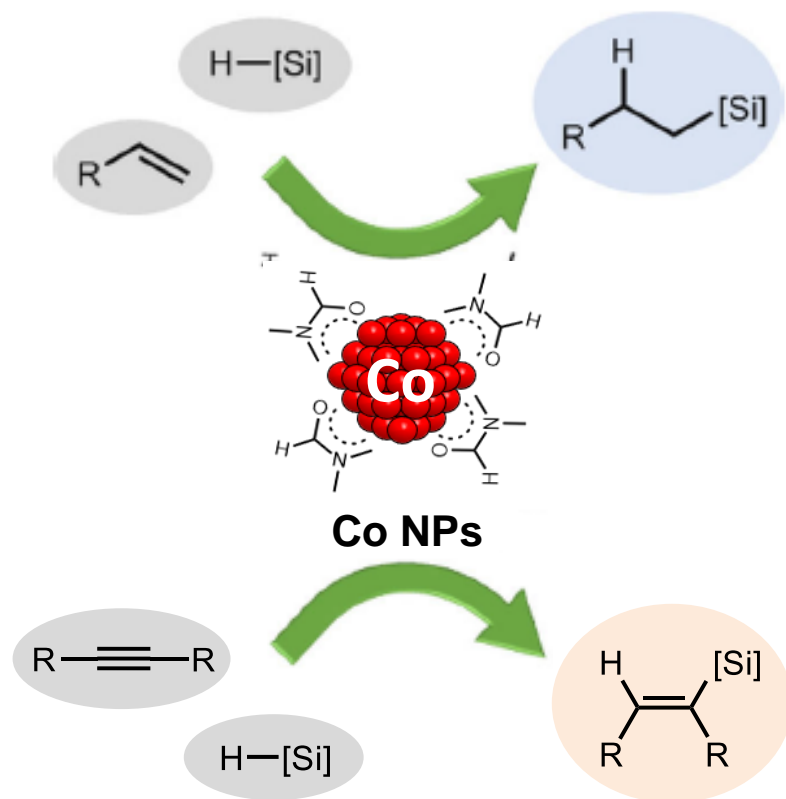
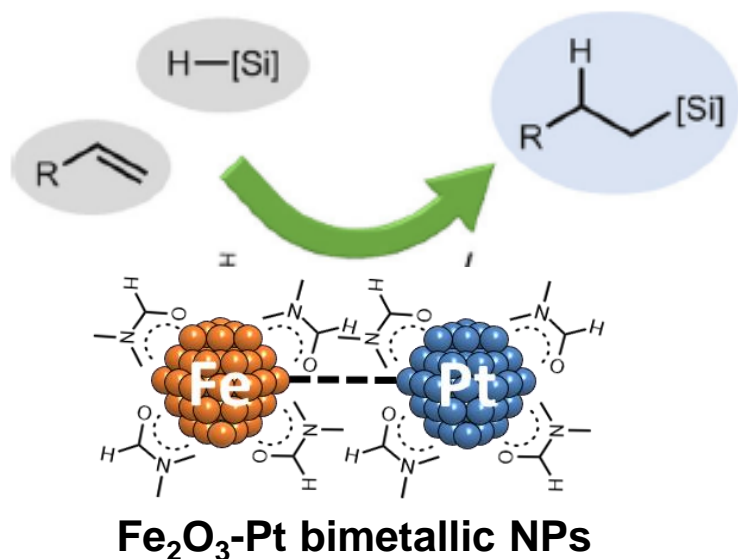


基質滴下
 ヒドロシラン
 30分



加熱攪拌

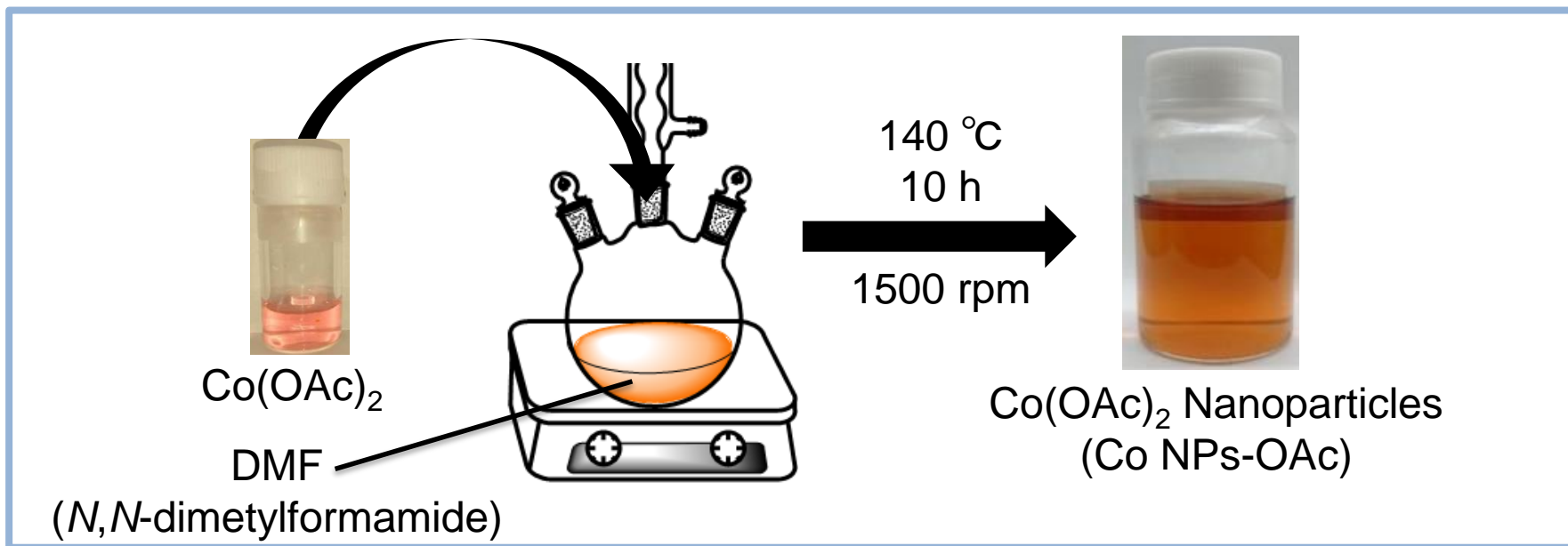
DMF保護鉄ナノ粒子触媒を用いたヒドロシリル化



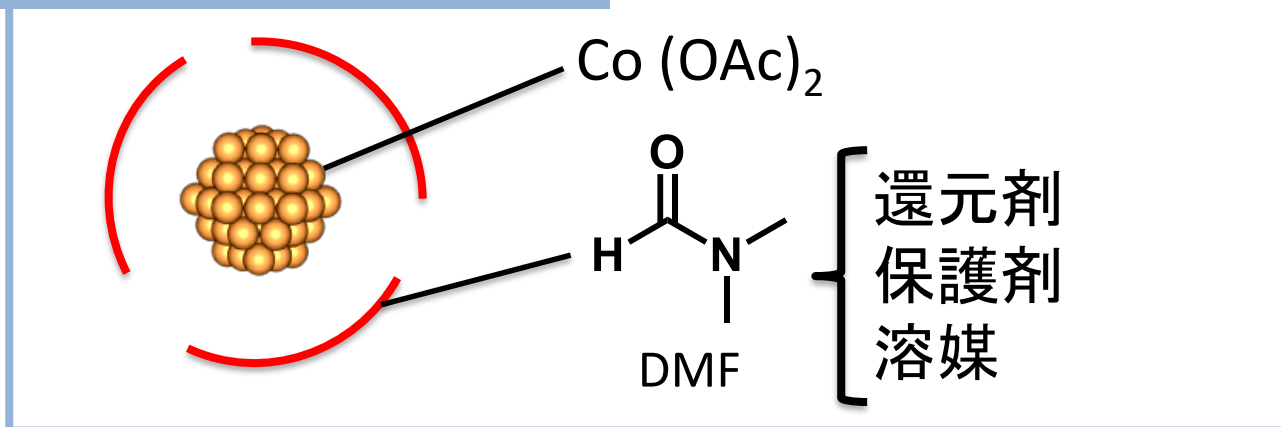
特開2020-132628 (2020.8.31)

- 保護剤・分散剤・還元剤フリー
- シンプルな合成方法により得られる
→ 触媒の原料は錯体とDMFでの加熱のみ
- 少量でも高い触媒活性
- 様々な反応条件に耐える耐久性
- 混ぜ合わせることによる新たな触媒活性
- 触媒としてのリサイクルが可能
- 刺激応答型触媒としての利用

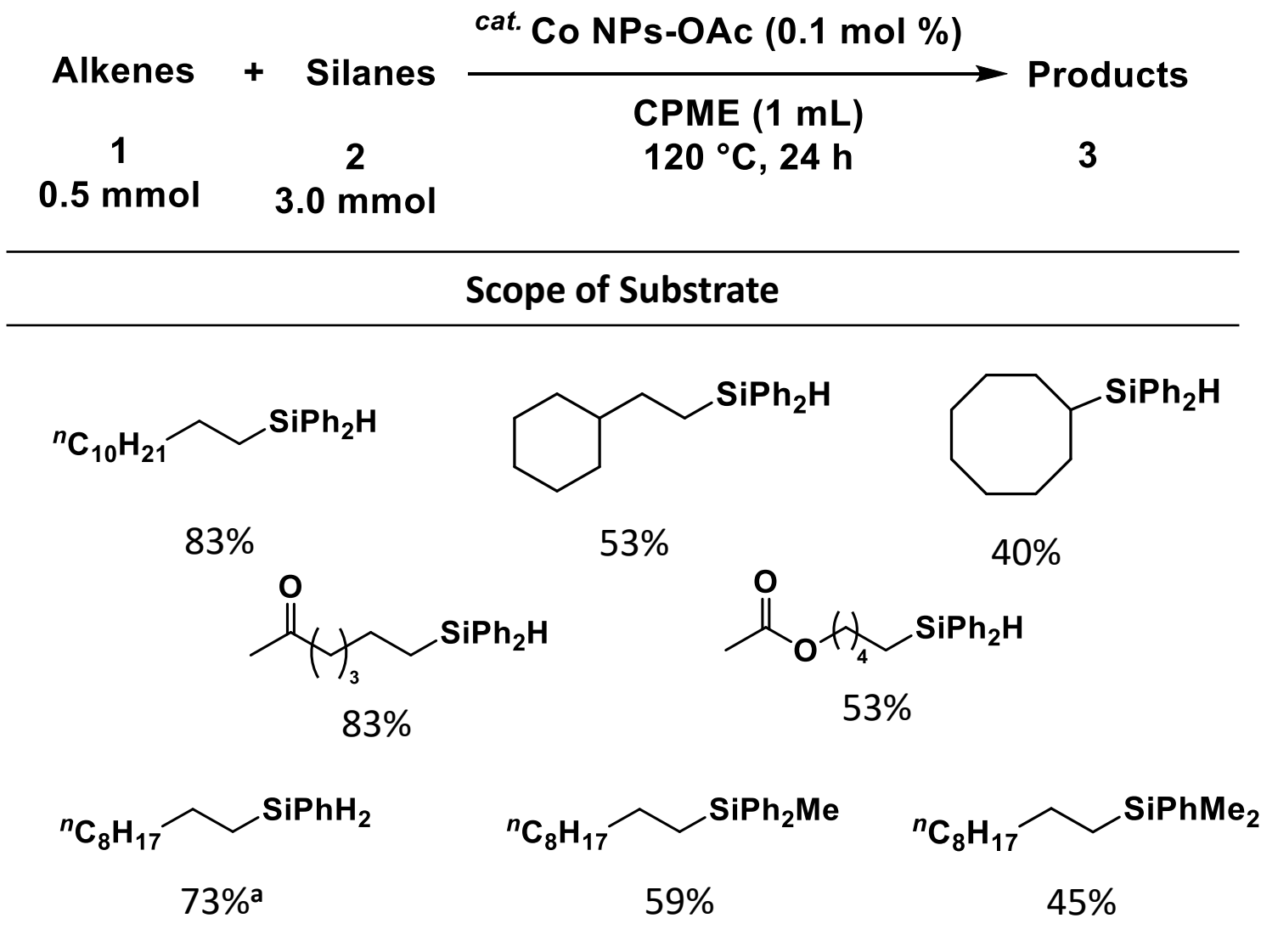
DMF保護コバルトナノ粒子の合成法



State of DMF-protected NPs

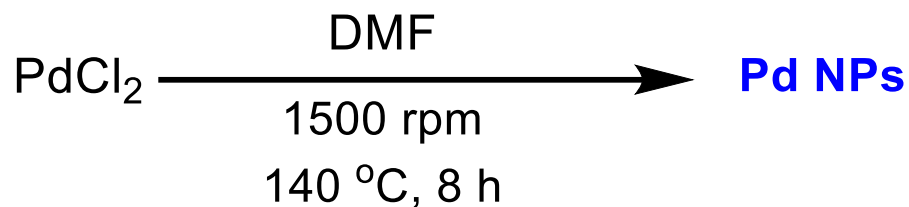


基質擴張



a: 100 °C, 8 h

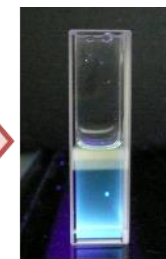
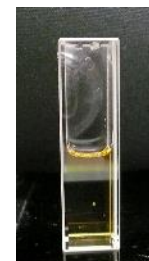
DMF保護Pd微粒子触媒を用いたクロスカップリングによる ケイ素-炭素結合形成反応



Chem. Commun. **2011**, 47, 5750.

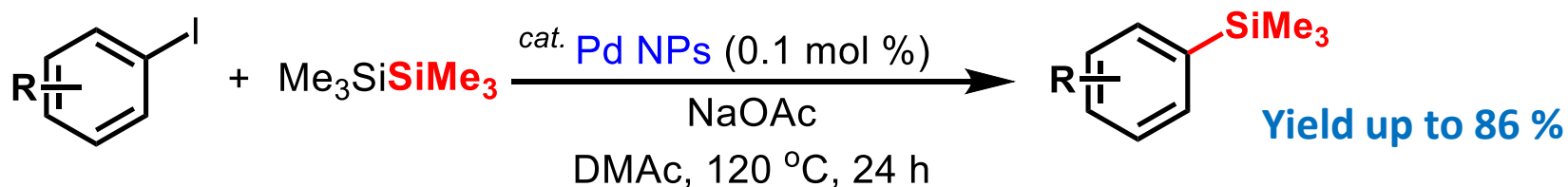
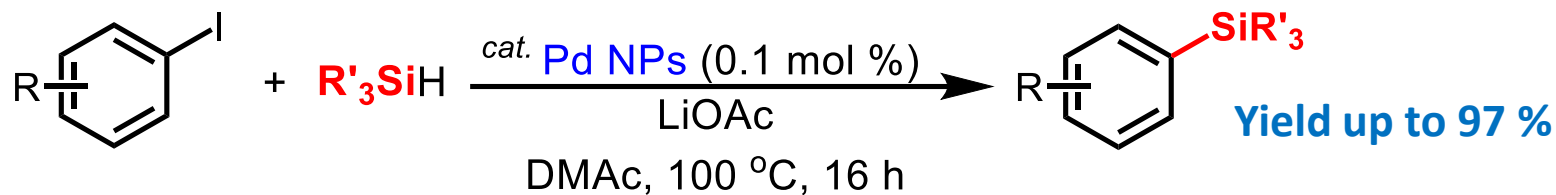


Pd NPs



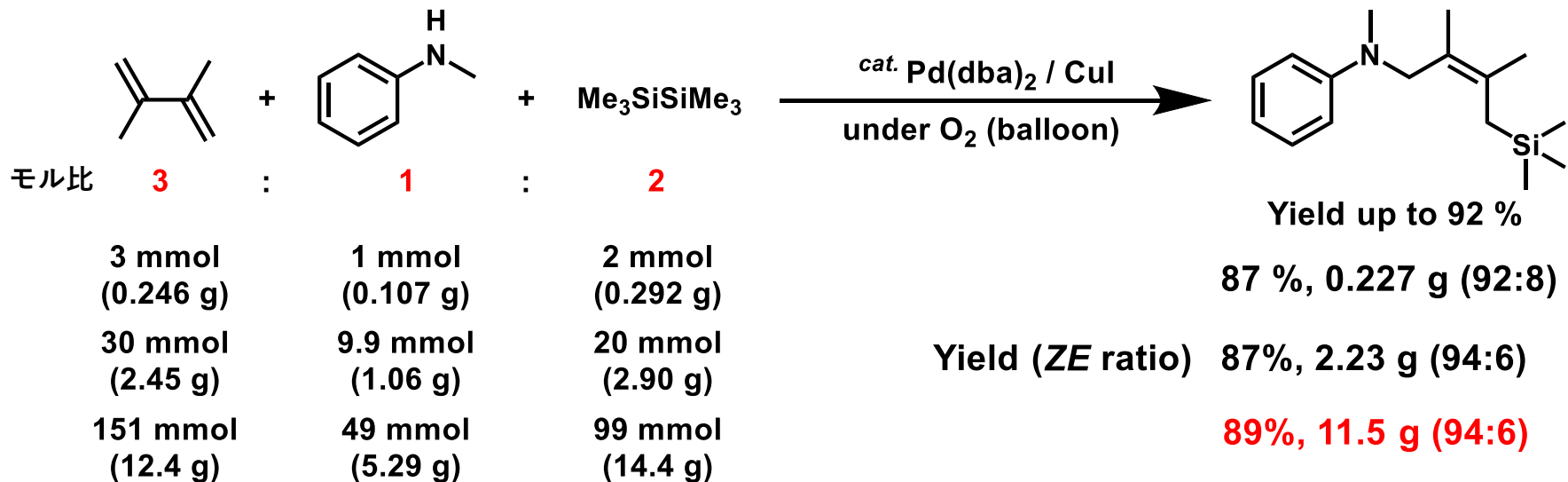
Light Emitting

溶液中で長時間安定

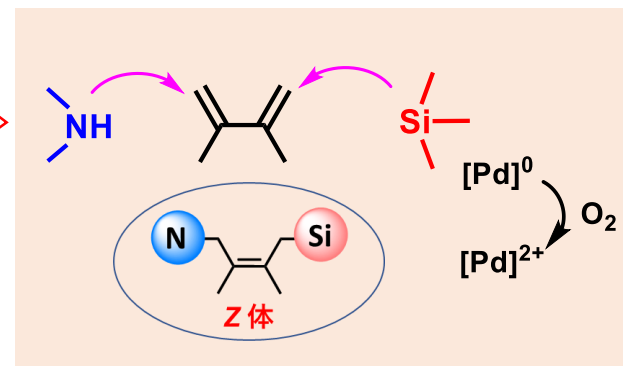


RSC Adv. **2019**, 9, 17425. 特許第6459126号(2019.1.11)

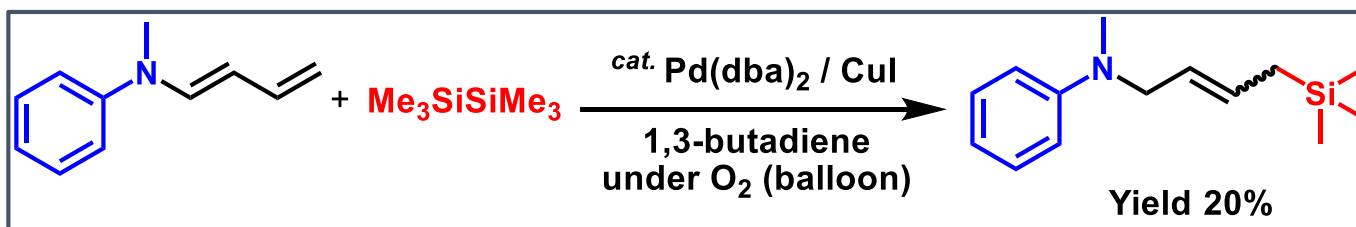
分子状酸素を酸化剤とする酸化的カップリングによる 1,3-ジエンへのアミノ基とシリル基の一段階導入



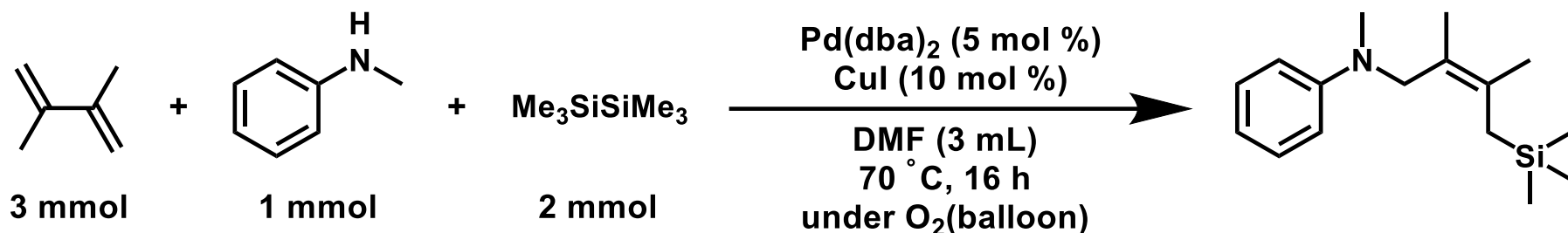
- 酸化的カップリングを経由した高原子効率反応
- 分子状酸素を再酸化剤として利用
- 高収率・高選択的に反応が進行
- 10グラムスケールでの合成にも対応



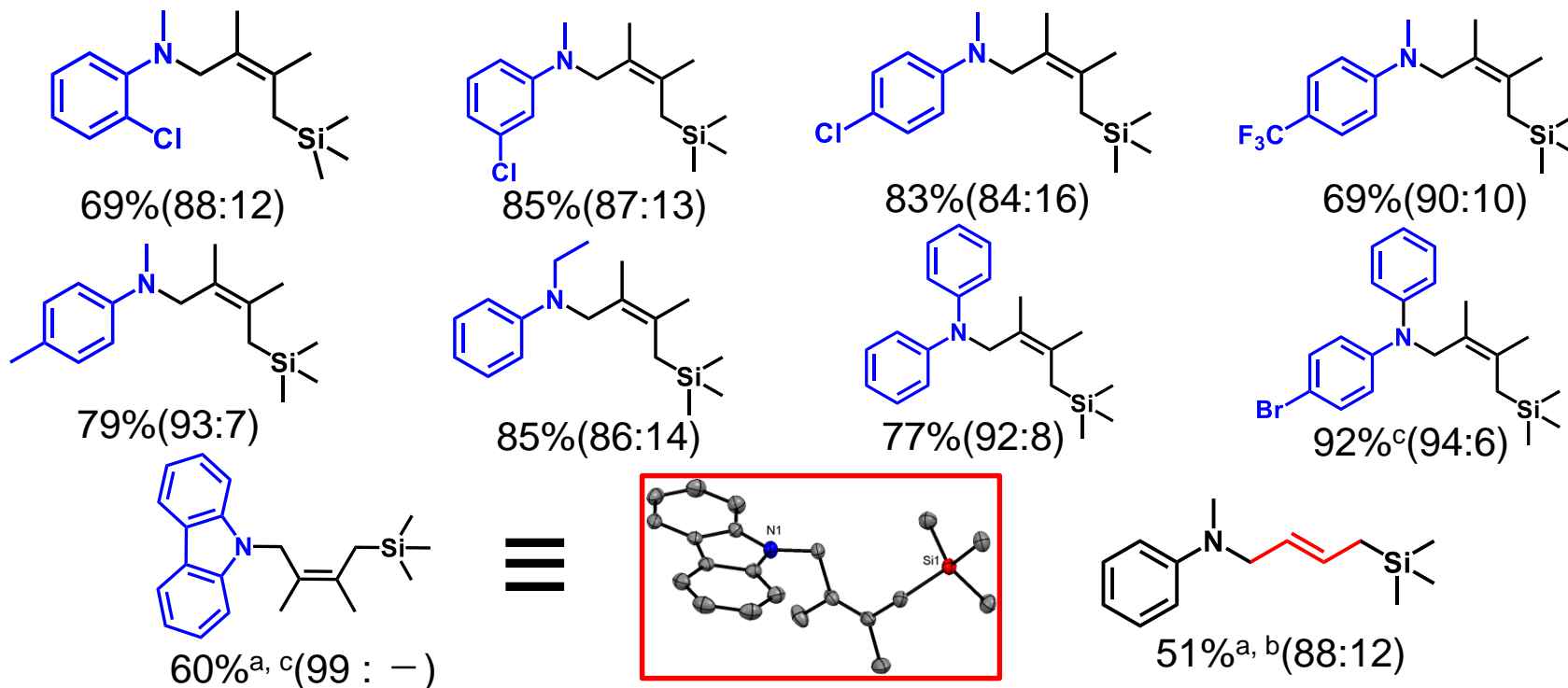
特許第6635257号(2019.12.27)



基質擴張

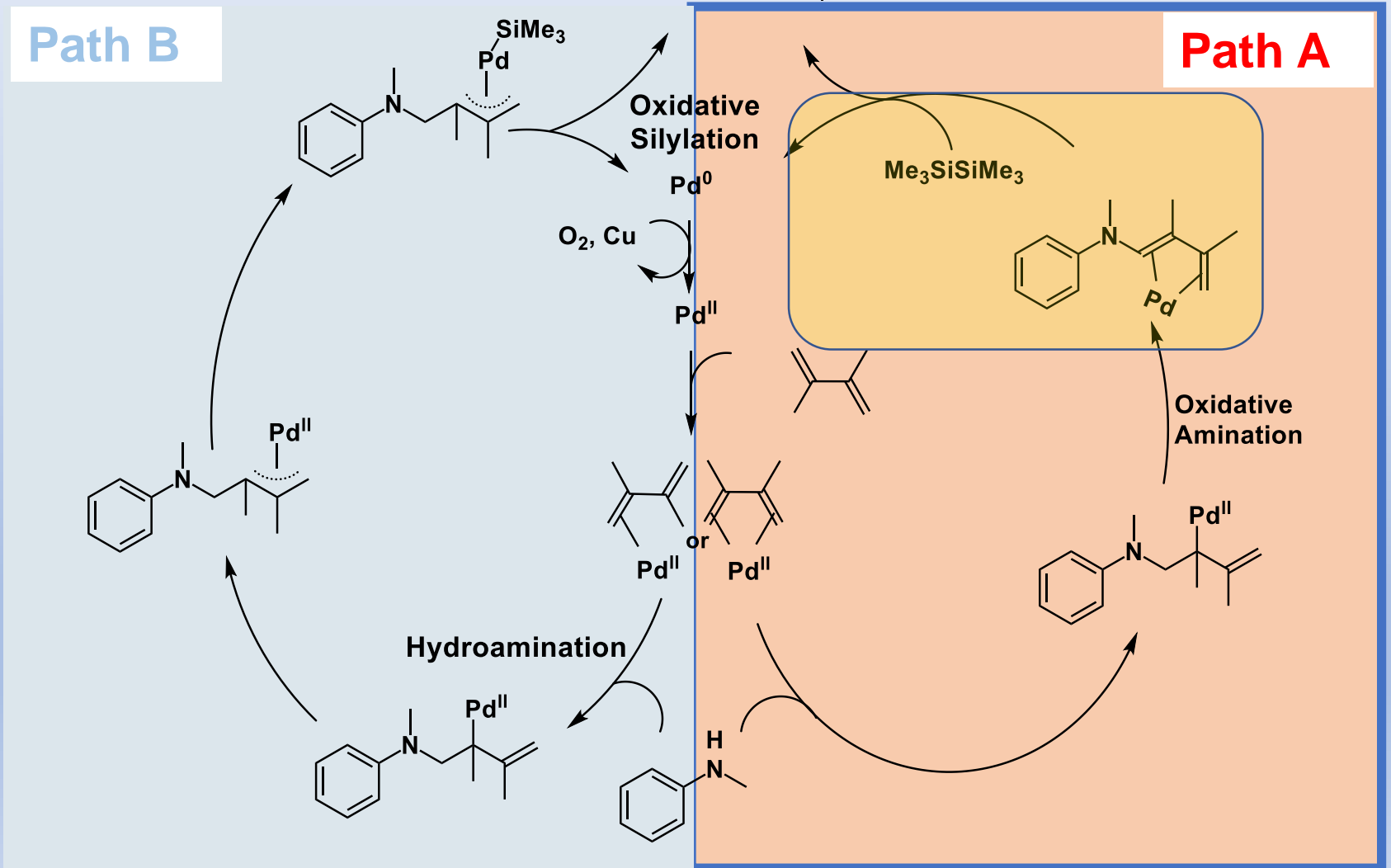


Product / Isolated Yield



a) Disilane (5 mmol), Cul (30 mol %) were used b) DMF (8 mL) was used c) Reacted for 2 days

想定反応機構



成果の概要

~ヒドロシリル化反応~

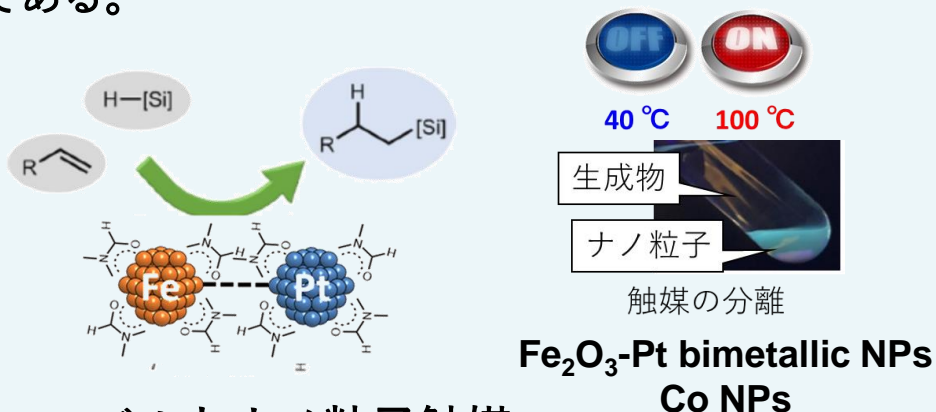
➤ 鉄-白金混合ナノ粒子触媒

本系が加熱により活性が制御される、温度刺激応答型触媒であることを明らかにした。

抽出を繰り返すことで、化合物層中の触媒濃度を99%以上削減することに成功した。

アルコキシシランを用いた1g, 10gスケールでの合成を達成した。

抽出操作により回収された本触媒は、活性を維持しており再び触媒として再利用することが可能である。

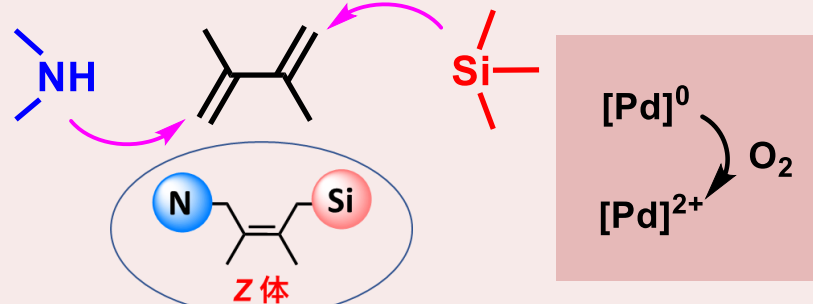


➤ コバルトナノ粒子触媒

DMF保護法によるコバルトナノ粒子の合成を行い、機器分析解析を行った。

二級、三級ヒドロシランを用いた反応の触媒に適用することに成功した。

~酸化的カップリングによる1,3-ジエンへのアミノ基とシリル基の一段階導入~



常圧酸素分子 (O₂) のみを酸化剤とする酸化的カップリング反応を伴う環境調和型二官能基同時導入反応を高収率かつ立体選択的に達成した。(単離収率 > 90%、Z選択的)

反応条件を最適化することにより、Pd(80%)・Cu (80%)・溶媒量(33%)の削減に成功した。

10グラムスケールでも良好に反応が進行し(単離収率89%)、さらなる大量合成が可能であることが示唆された。

