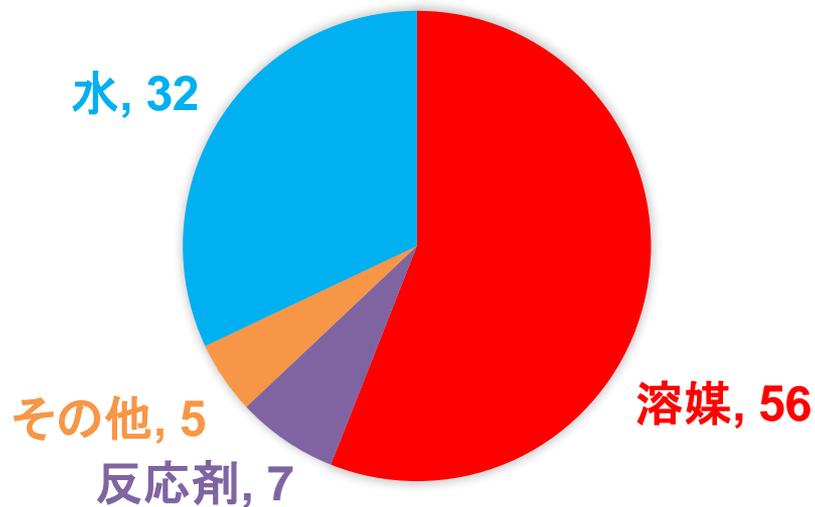


# シクロペンチルメチルエーテル(CPME)および 4-メチルテトラヒドロピラン(4-MeTHP)の 基本有機化学特性と反応溶媒としての応用

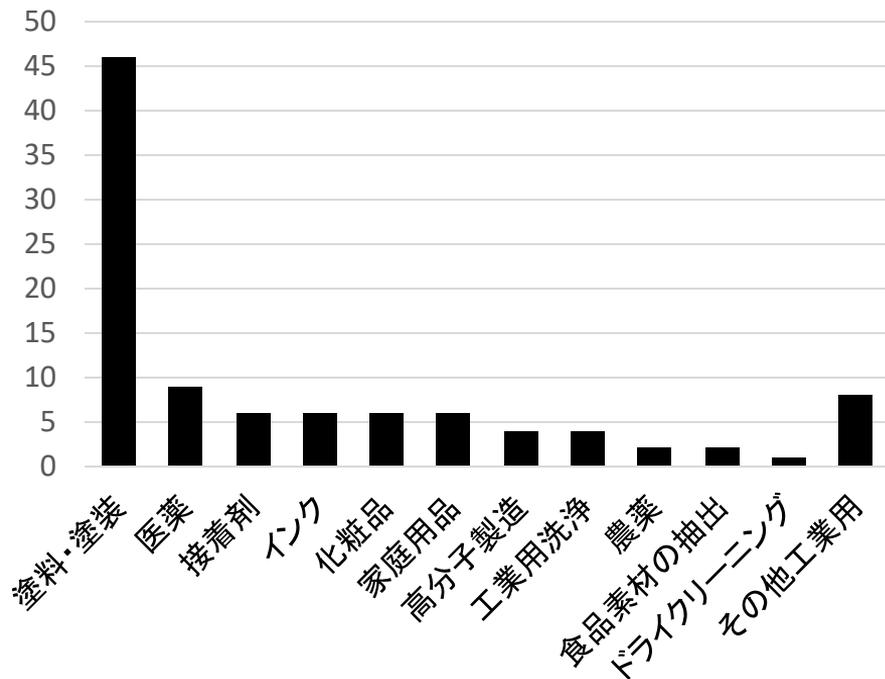
**小林 正治**

**(工学部応用化学科・准教授)**

原薬の製造で使われる  
物質の重量割合(%)



溶媒の産業別使用割合



グラフは以下の文献データより作成。

R. K. Henderson *et al.*, *Green Chem.* **2011**, 13, 854.

グラフは以下の文献データより作成。

J. H. Clark *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, 16, 17101.

F. G. Calvo-Flores, *et al.*, *Top. Curr. Chem.* **2018**, 376, 18.

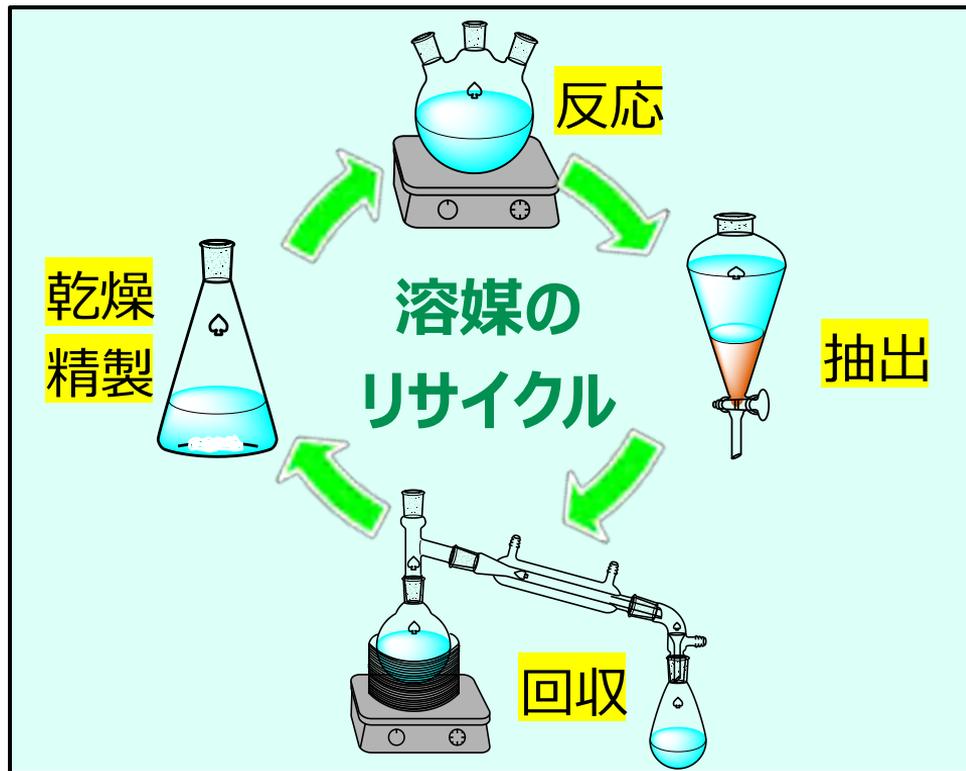
## ・反応溶媒として



## ・抽出や精製溶媒として



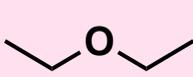
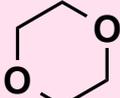
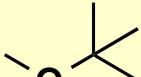
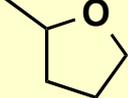
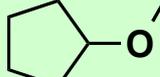
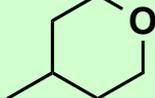
通常は使用後に廃棄・焼却



構造による分類	長所（短所にもなりうる）	短所（長所にもなりうる）
水・アルコール	安価、低毒性、極性物質の溶解性	高反応性、非極性物質の難溶解性
ケトン	安価、低毒性、良溶解性	高反応性、引火性
エステル	安価、低毒性、良溶解性	高反応性、引火性
エーテル	良溶解性、低反応性、高揮発性	高引火性
炭化水素	安価、高揮発性、低反応性	極性物質の難溶解性、毒性、高引火性
含ハロゲン	良溶解性、低反応性、揮発性	高毒性
非プロトン性極性	極性物質の溶解性	水溶性で高沸点なものが多く、リサイクル困難
酸・アミン	反応促進効果	分離に手間、水溶性でリサイクル困難
その他	-	-

\* 実験者の視点からの一般的な特徴を記しており、当てはまらない場合もある。

# 代表的なエーテル系溶媒\*

	 Et <sub>2</sub> O	 THF	 dioxane	 TBME	 2-MeTHF	 CPME	 4-MeTHP
沸点 (°C)	35	65	101	66	78	106	105
融点 (°C)	-116	-108	11	-108.5	-136	< -140	-92
水への溶解度 <sup>1)</sup>	6.5	∞	∞	4.8	14	1.1	1.5
引火点 (°C)	-45	-15	12	-28	-11	-1	6.5
LogPow <sup>2)</sup>	0.89	0.47	-0.27	0.94	0.77	1.59	1.9

1) 20°Cまたは23°Cにおける水100 gに対する溶解量(g)

2) オクタノール/水分配係数。値が高いほど疎水性が高いとみなせる。

\*物性データについては複数の報告があり、ここでは主に製造元や販売元の資料やSDSに記載される値を示した。

液体状態範囲が広い



幅広い温度領域で使用できる

水と混ざりにくい

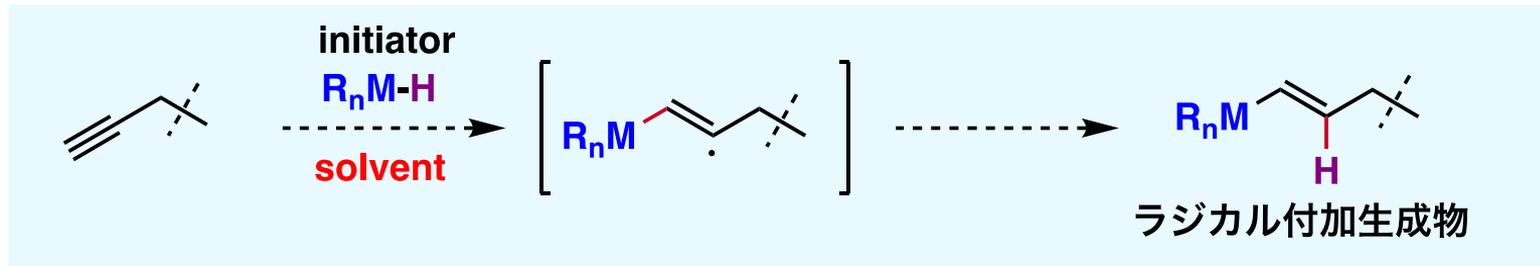


抽出・蒸留によって回収できる

引火点が高い



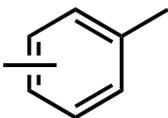
火災リスクの軽減



伝統的に使用される溶媒

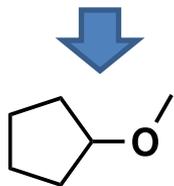


ベンゼン



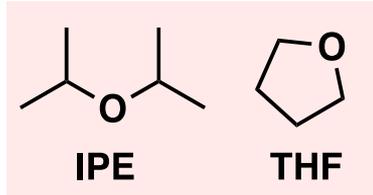
置換ベンゼン

毒性や極性物質の溶解性  
などが懸念される

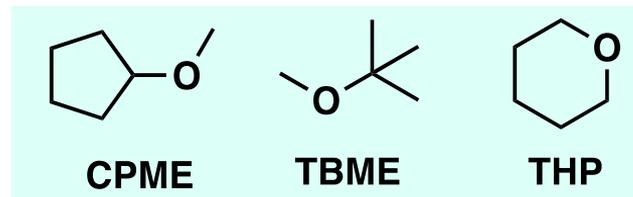


CPMEに代替？

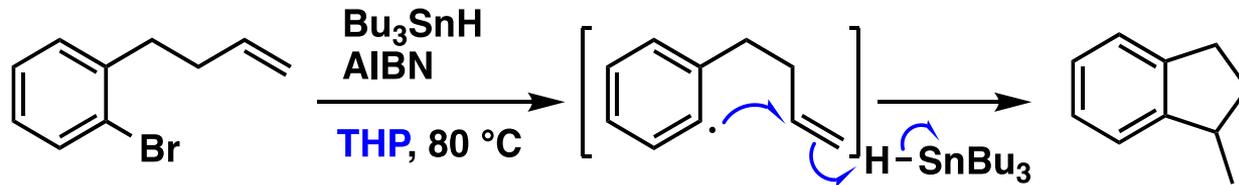
★自動酸化の起こりやすさ



>

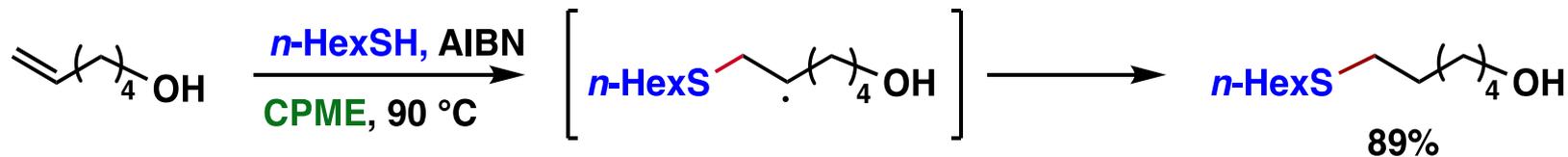


★先行研究

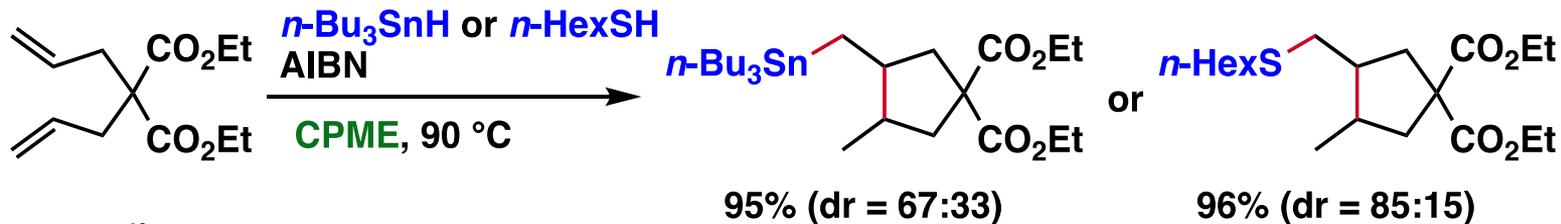


H. Yasuda, Y. Uenoyama, O. Nobuta, S. Kobayashi, I. Ryu,  
*Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 367–370.

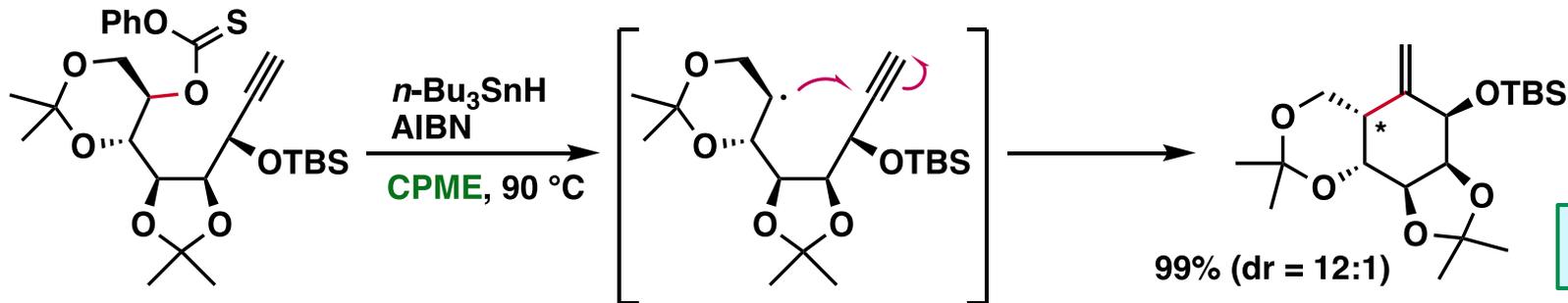
## ★ラジカル付加



## ★ラジカル付加-環化

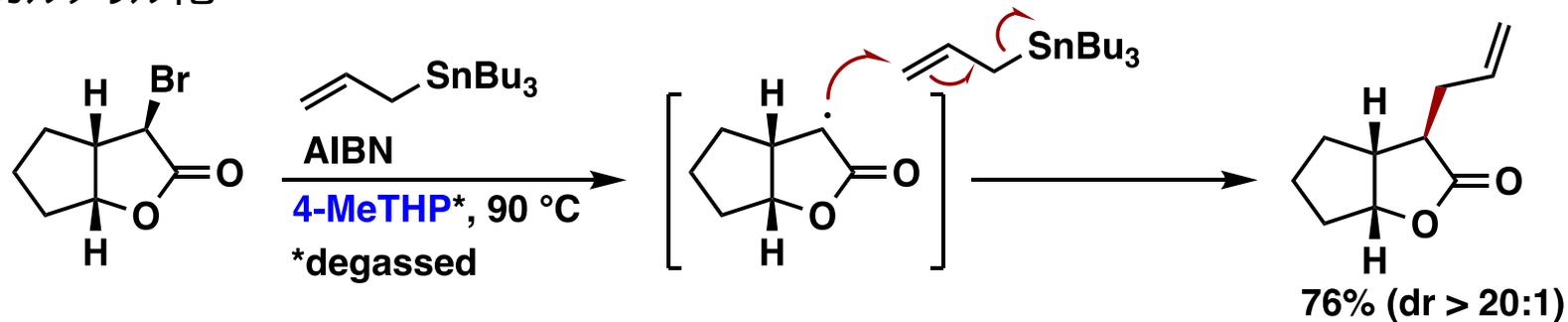


## ★ラジカル環化

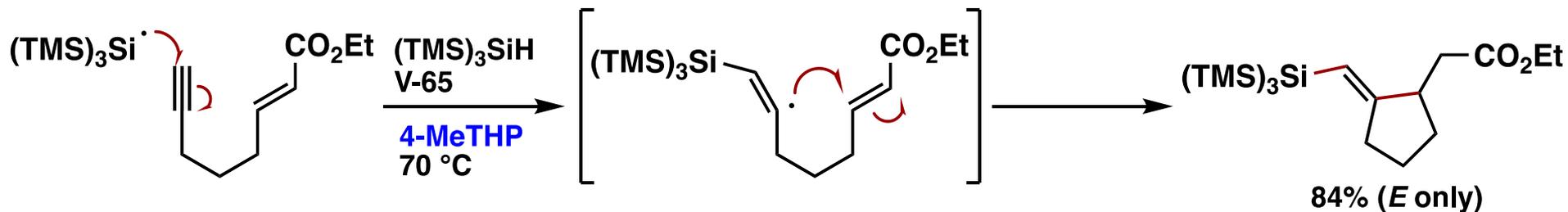


全22例

## ★ラジカルアリル化

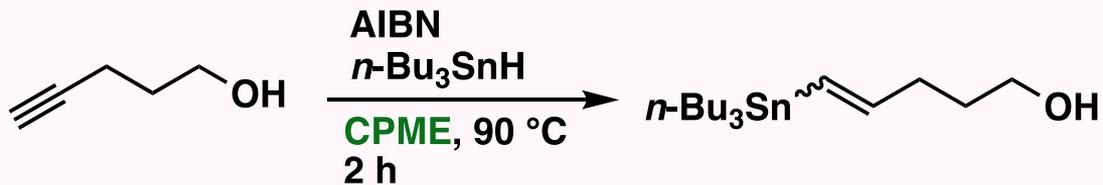


## ★ラジカル付加-環化



全7例

# CPMEの回収とGC-MS分析による微量分解物の特定

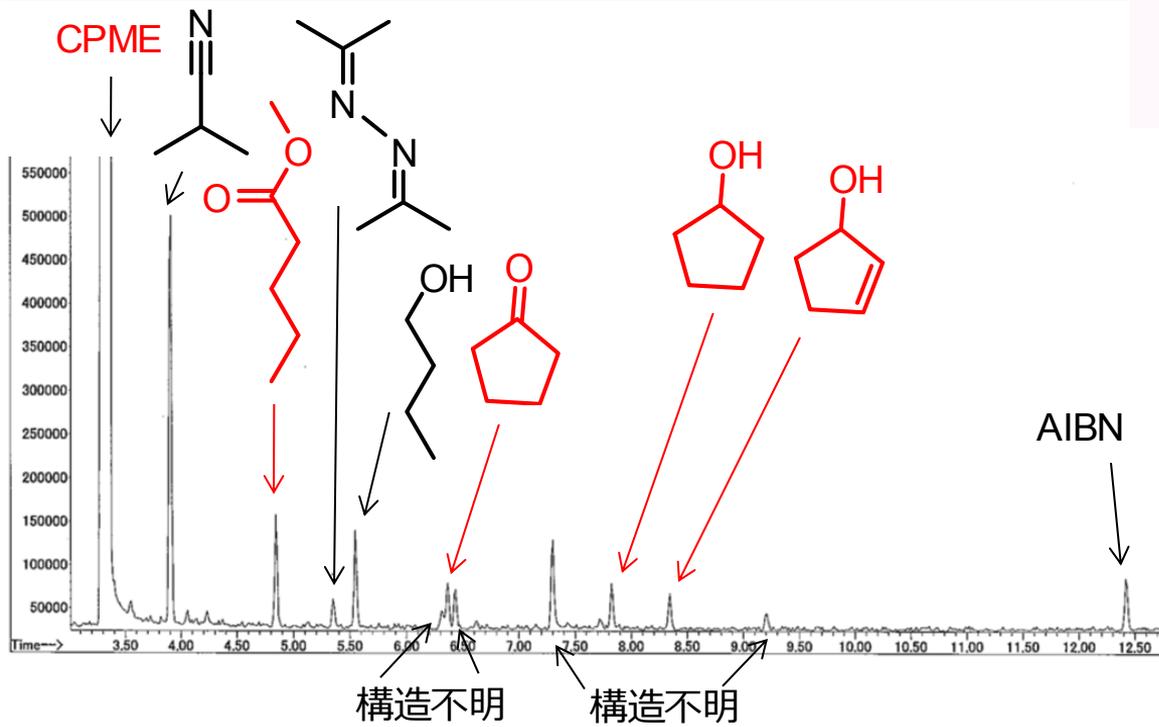


最初

4回リサイクル後

純度 : 99.99%  $\rightarrow$  99.38%

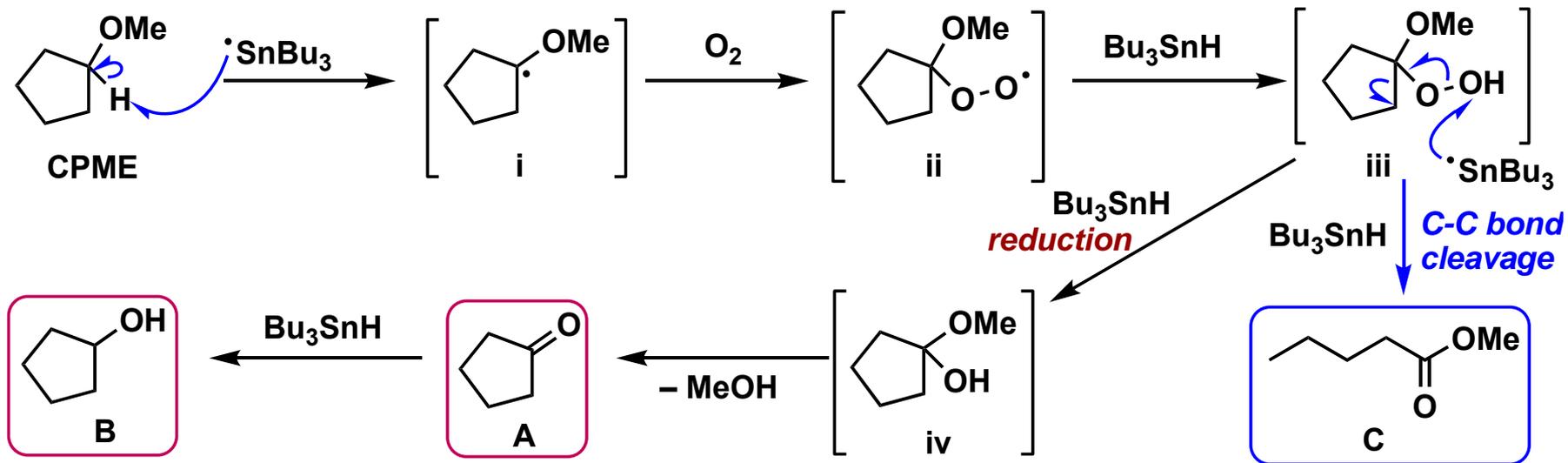
Column : DB-WAX (30 m x 0.25 mm)  
INJ temp. : 200 °C  
DET temp. : 250 °C  
Column temp. : 50 °C x 5 min  $\rightarrow$  10 °C/min  $\rightarrow$  200 °C x 5 min  
Carrier gas : Helium  
Flow rate : 1.0 mL/1 min  
Split rate : 100/1  
Injection volume : 0.2  $\mu$ L

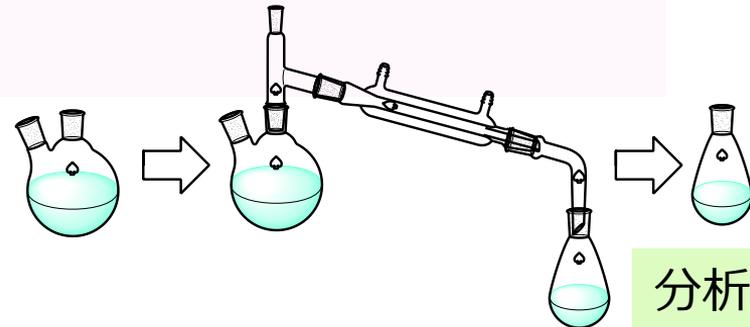
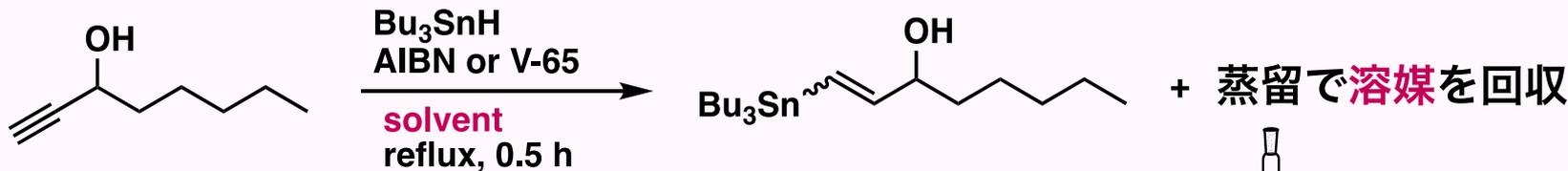


最初

4回リサイクル後

純度 : 99.99% → 99.38%

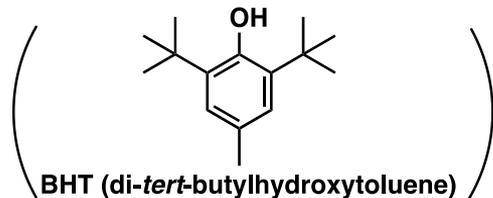




purity determined by GC (%)

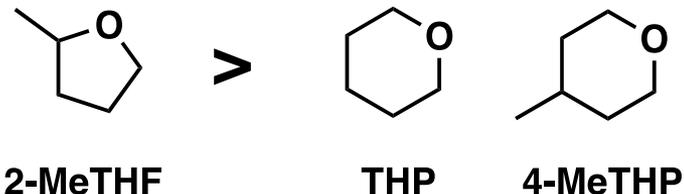
run	4-MeTHP	THP	2-MeTHF
initial	99.99 <sup>a</sup>	99.63	99.93 <sup>a</sup>
1	99.94	99.75	99.96
2	99.88	99.77	99.59

<sup>a</sup> BHT is contained as a stabilizer.

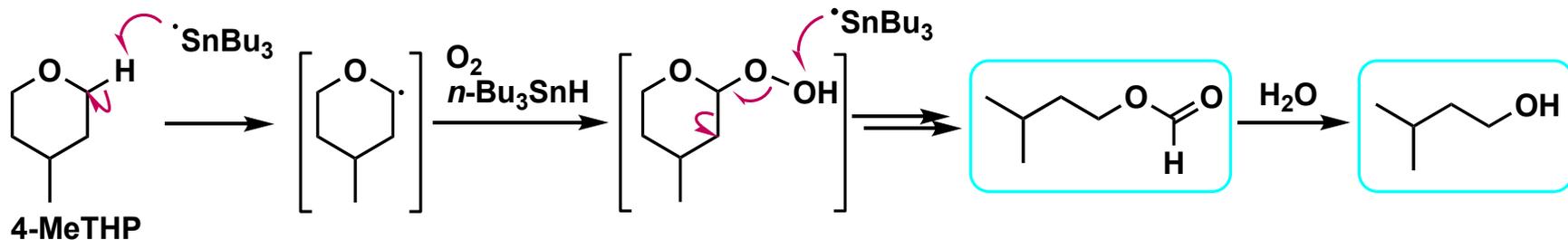


安定剤  
(ラジカル捕捉剤)

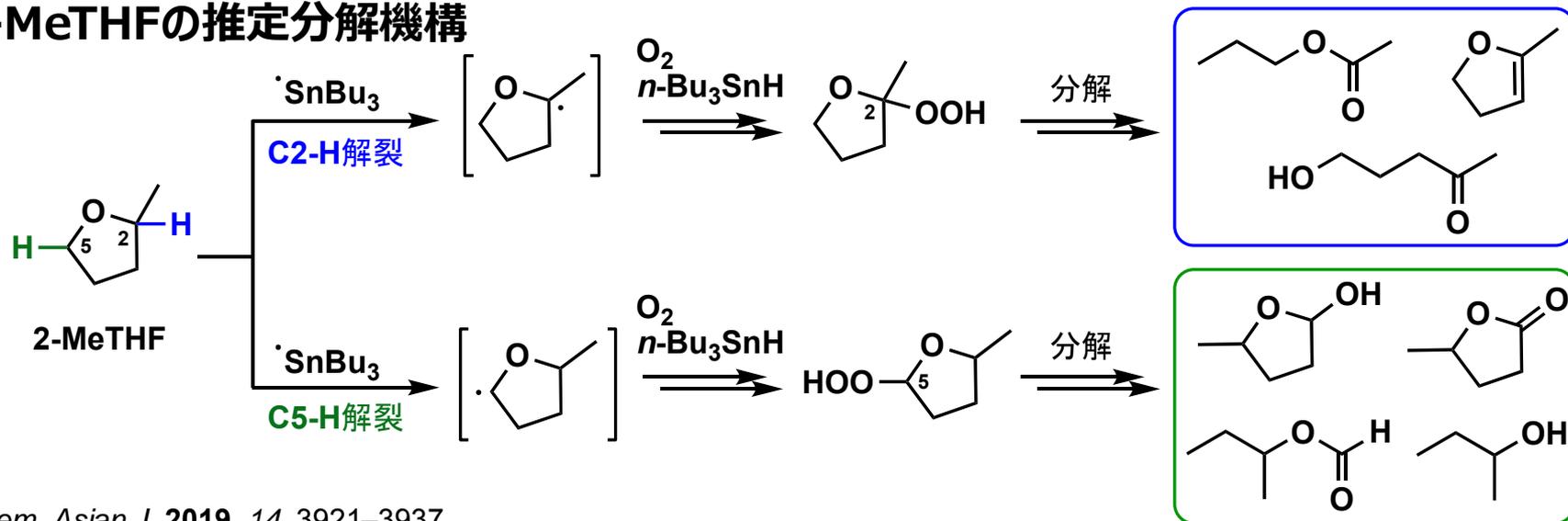
BHT非存在下で少し純度低下



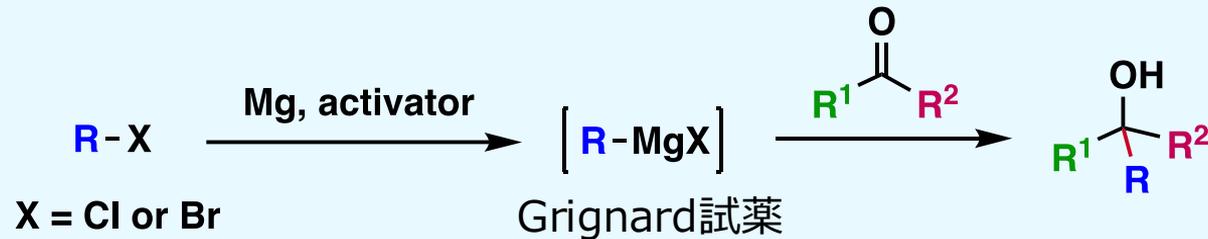
## ★4-MeTHPの推定分解機構



## ★2-MeTHFの推定分解機構



## ★Grignard反応（最も代表的な炭素-炭素結合形成反応）



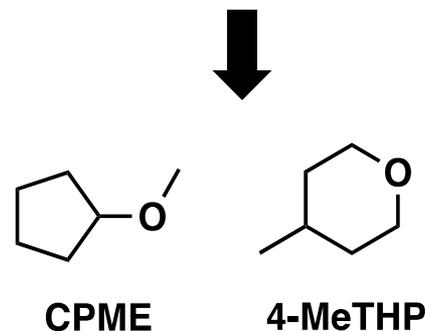
## ★市販のGrignard試薬の溶媒<sup>1)</sup>

グリーン度評価 <sup>2)</sup>	溶媒	種類 <sup>1)</sup>
highly hazardous	Et <sub>2</sub> O	54
problematic	THF	138
problematic	2-MeTHF	106

1) 2016年1月調査時の結果

2) D. Prat *et. al.*, *Green Chem.* **2016**, 18, 288.

溶媒の選択肢を増やせるか？





**CPME 65%**



**THF 78%**

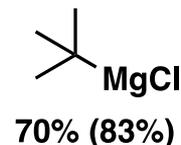
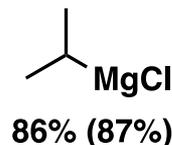
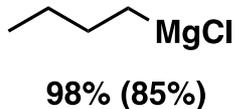
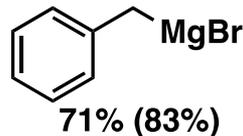
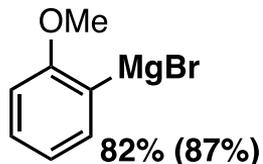


**2-MeTHF 82%**

\*数値は滴定によって求めた  
Grignard試薬の調製収率

## ★CPME溶媒で調製したGrignard試薬の例

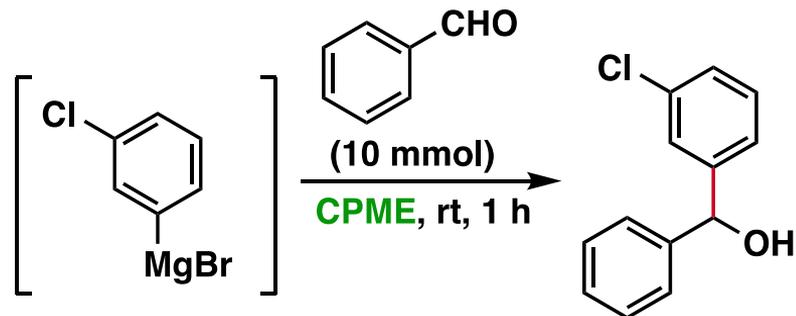
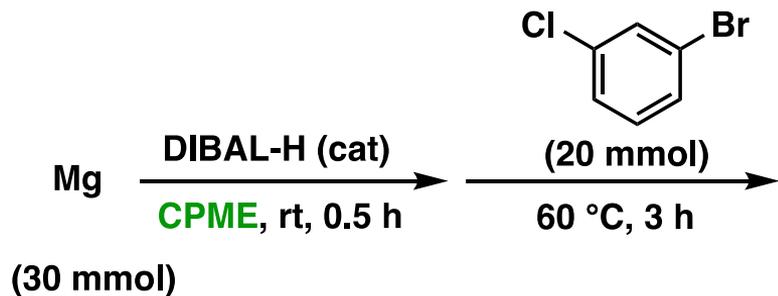
S. Kobayashi, K. Shibukawa, Y. Miyaguchi, A. Masuyama, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 636–645.



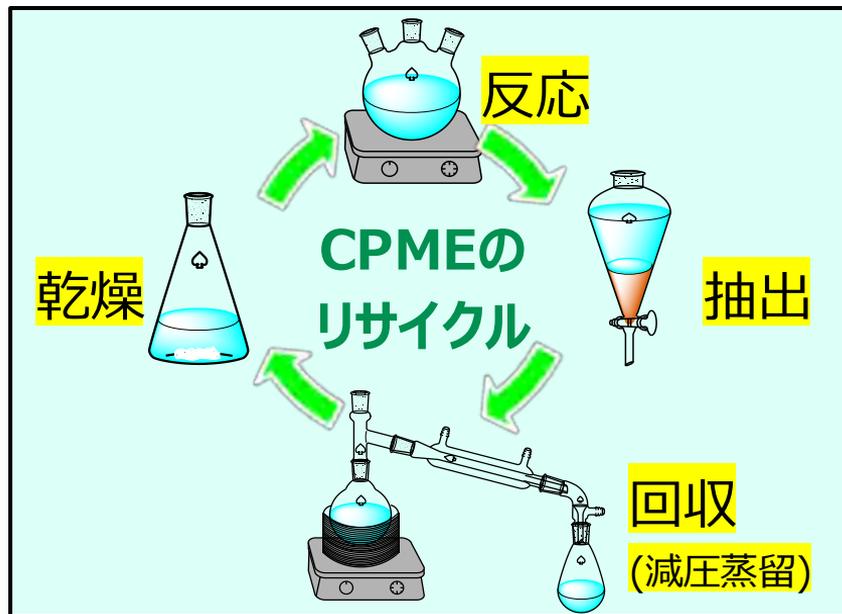
全29例



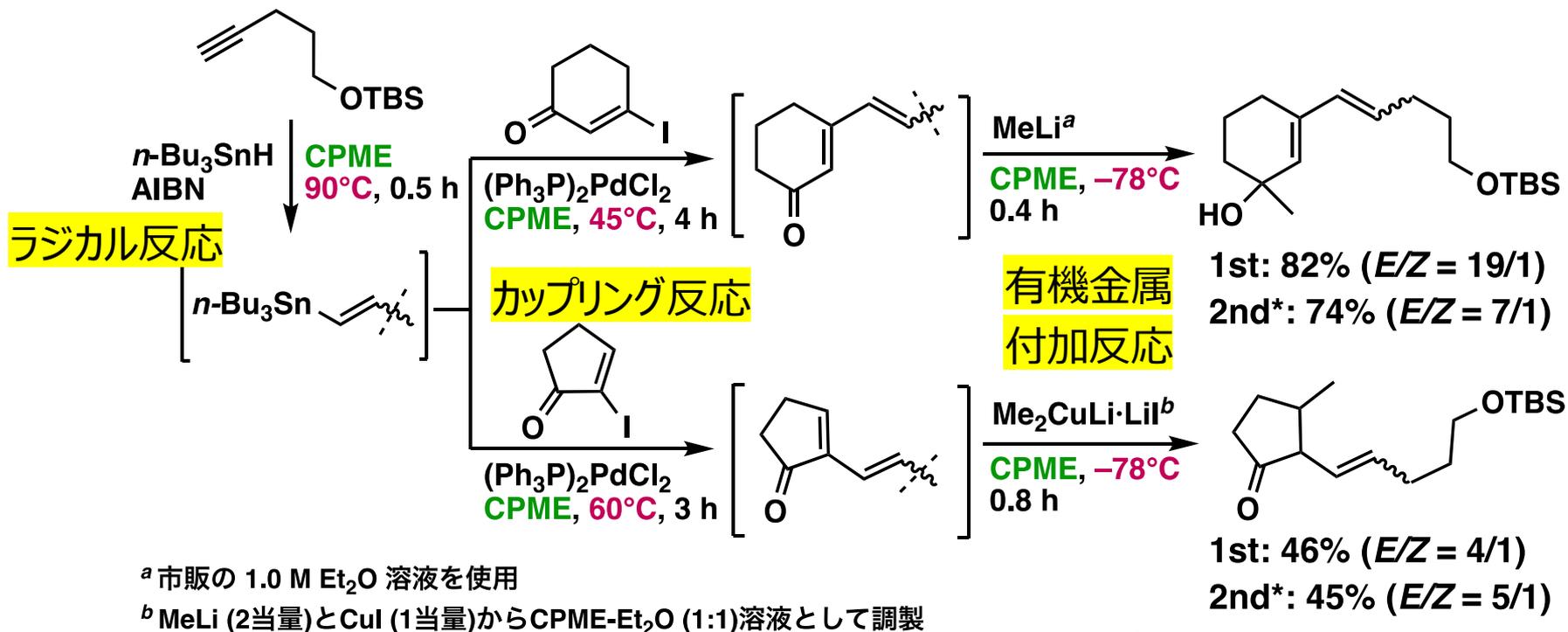
\*括弧外：  
Grignard試薬の収率  
括弧内：  
付加反応の収率



**1st: 94% yield\***  
**2nd: 94% yield\***  
 \*based on aldehyde



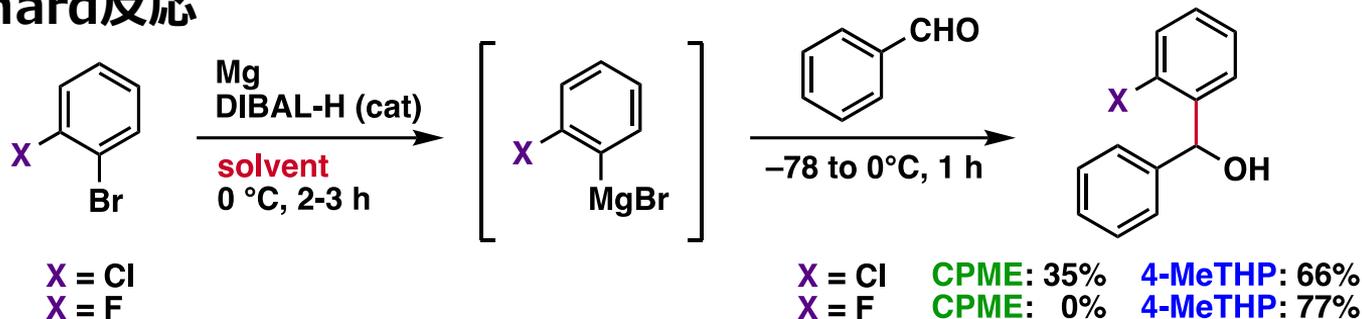
回収CPMEの純度 (初期値99.97%)  
 1回目の回収後 : 99.48% (GC分析)  
 2回目の回収後 : 98.72% (GC分析)  
 (GC-MSにより微量混入物も特定)  
 (CPME由来の分解物は検出されず)



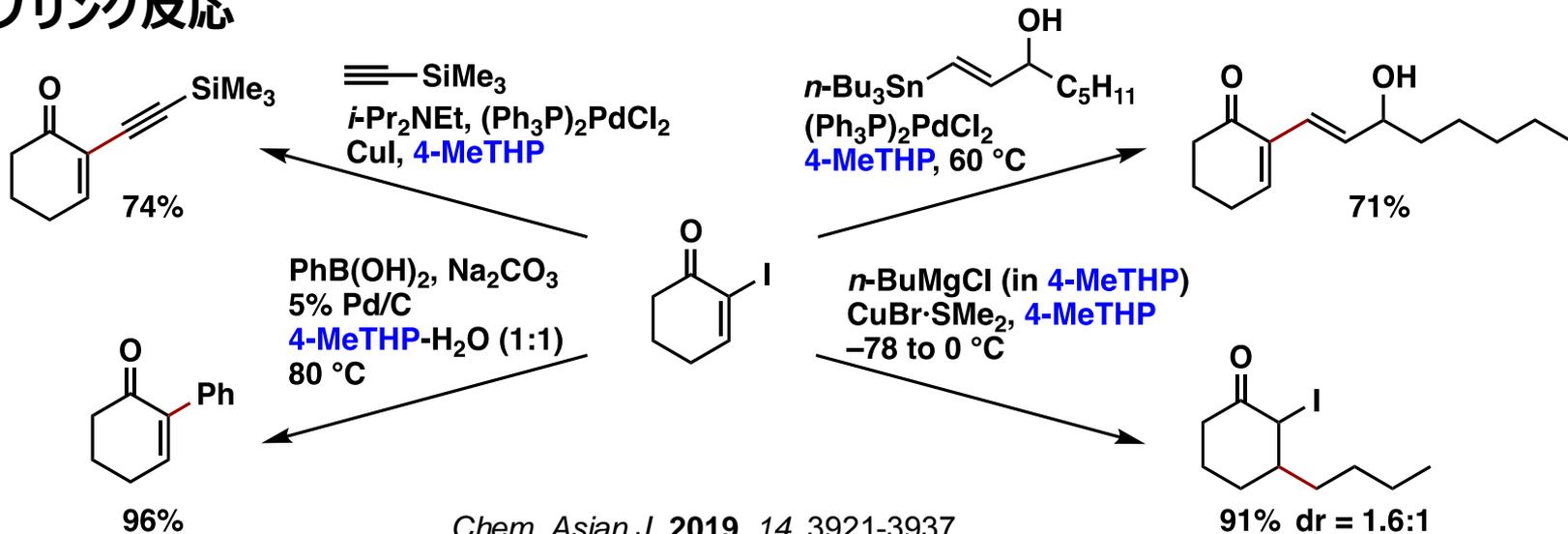
**\*いずれも2回目は回収溶媒を使用**

- 各工程の精製を省いて連続的に実施。
- 単一溶媒で幅広い温度領域の反応に対応。

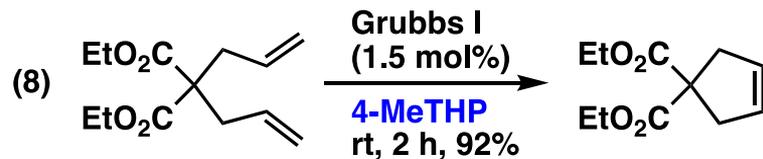
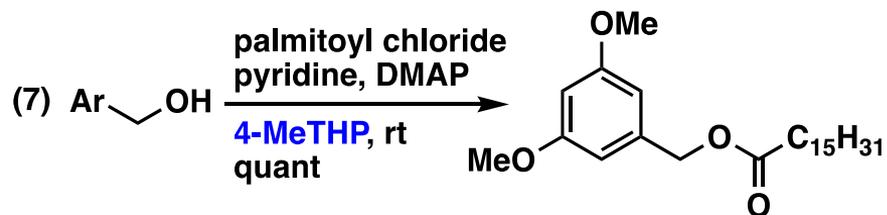
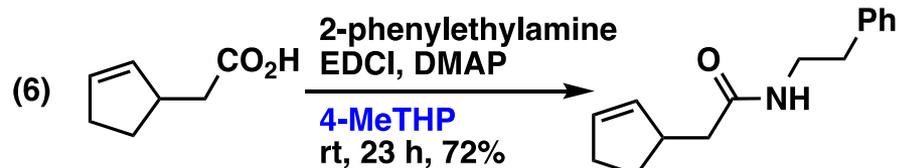
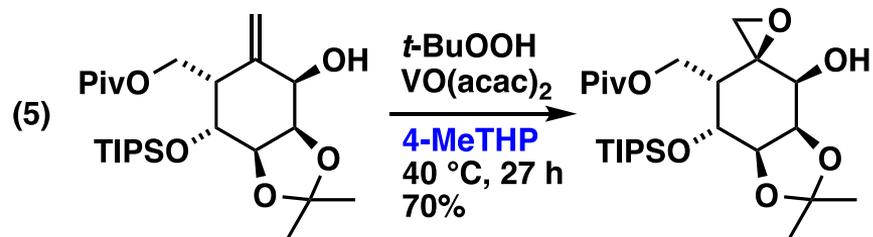
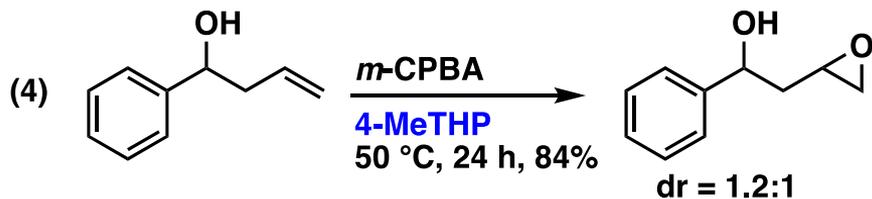
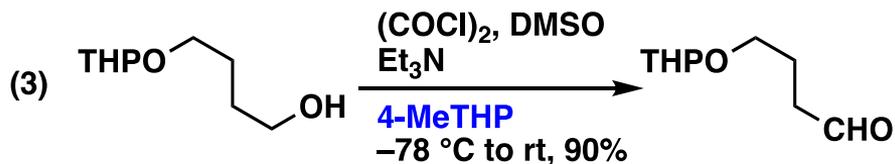
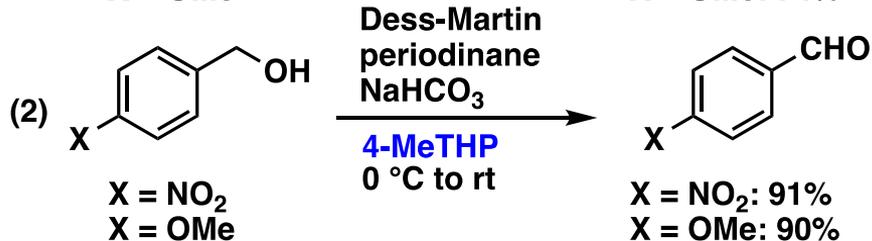
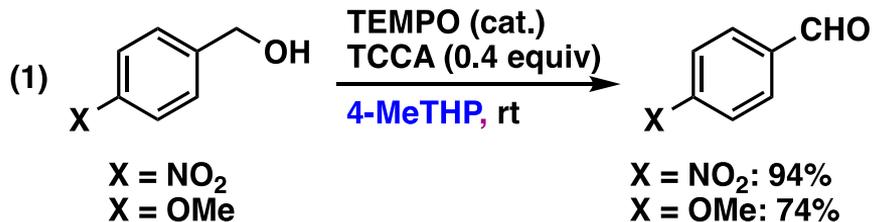
## ★ Grignard反応

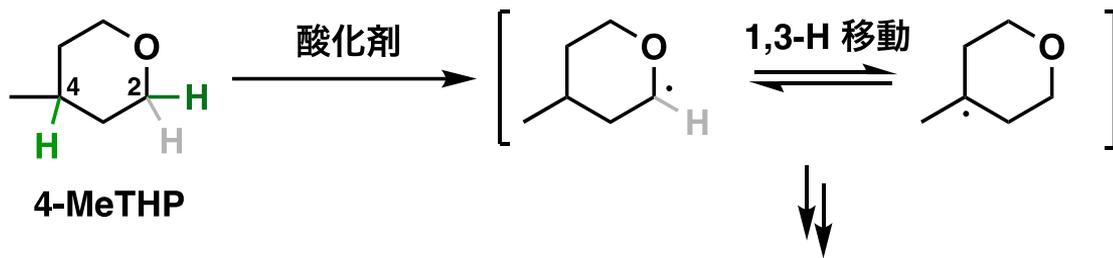


## ★ カップリング反応

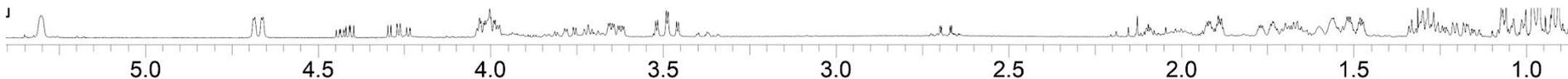
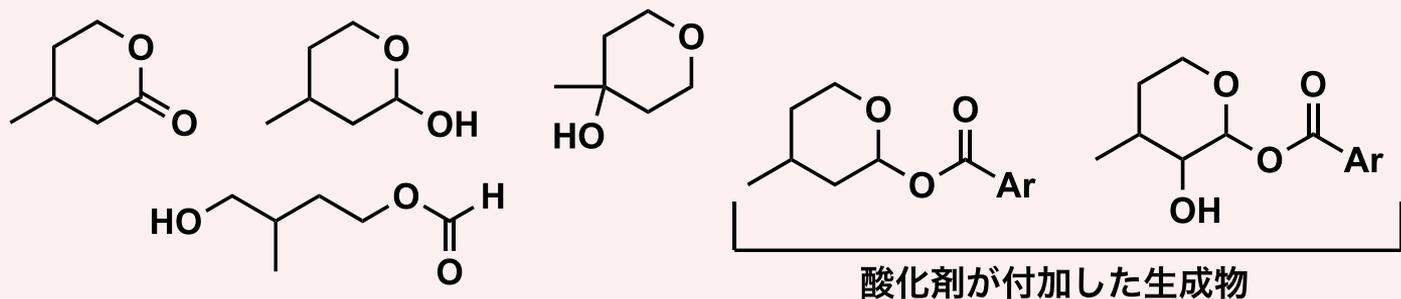


## 実験室でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>がよく用いられる反応

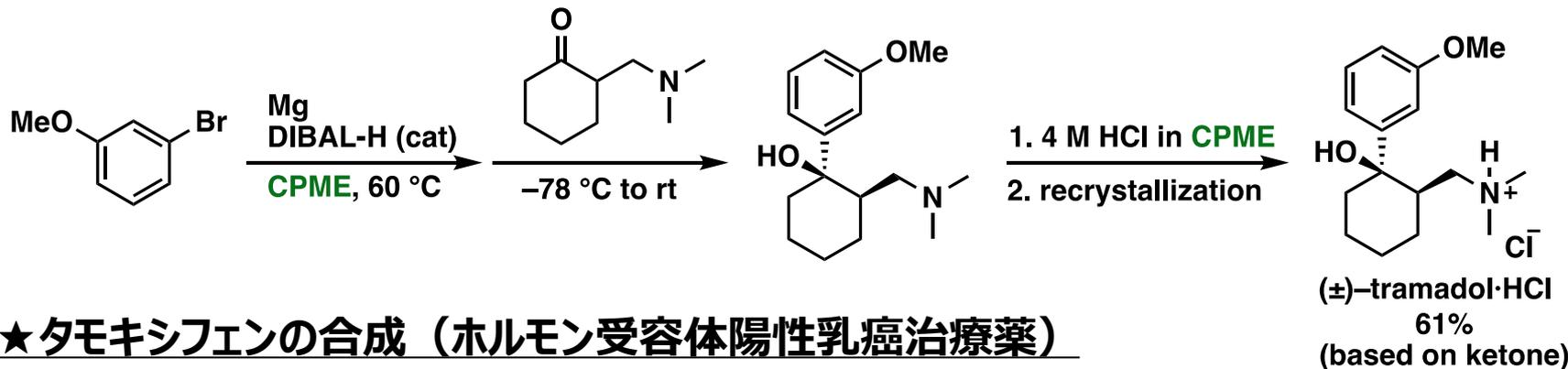




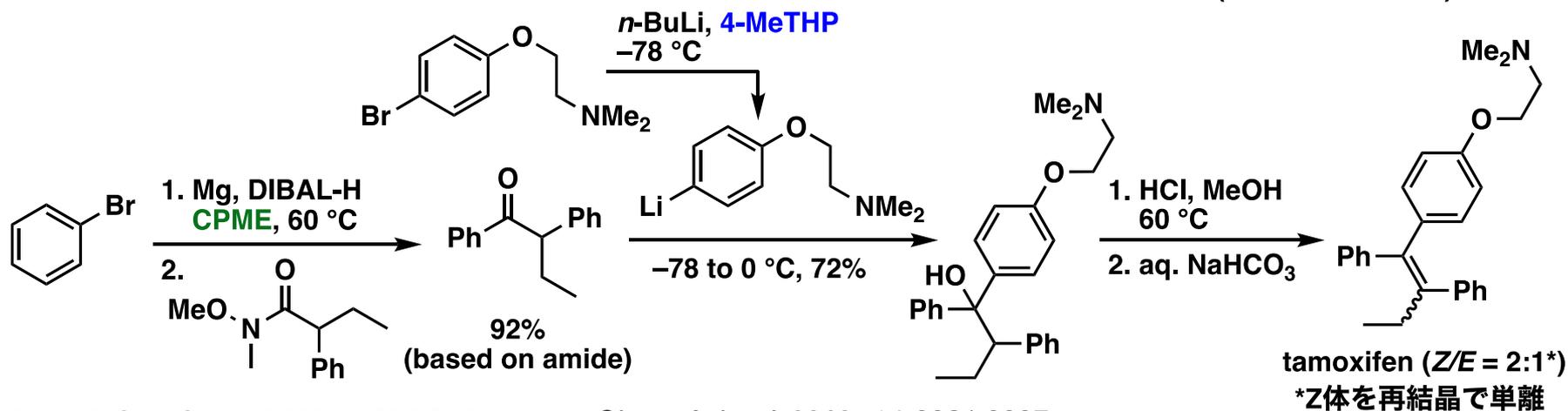
## 4-MeTHP由来の微量分解生成物



## ★トラマドールの合成 (慢性疼痛治療薬)



## ★タモキシフェンの合成 (ホルモン受容体陽性乳癌治療薬)



本発表内容の詳細は以下の論文に記載されています。

- ◆ S. Kobayashi, *J. Synth. Org. Chem. Japan* **2021**, *79*, 547–557.
- ◆ S. Kobayashi, T. Tamura, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2675–2681.
- ◆ S. Kobayashi, T. Tamura, S. Yoshimoto, T. Kawakami, A. Masuyama, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 3921–3937.
- ◆ S. Kobayashi, K. Shibukawa, Y. Miyaguchi, A. Masuyama, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 636–645.
- ◆ S. Kobayashi, H. Kuroda, Y. Ohtsuka, T. Kashihara, A. Masuyama, K. Watanabe, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2251–2259.
- ◆ H. Yasuda, Y. Uenoyama, O. Nobuta, S. Kobayashi, I. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 367–370.

研究費については以下から支援を受けました。心よりお礼を申し上げます。

- ◆ 大阪工業大学
- ◆ 日本学術振興会 科学研究費補助金 (24550124, 17K07779, 21K05407)
- ◆ (株)日本ゼオン
- ◆ (株)クラレ