

高機能プロセス溶媒シクロペンチルメチルエーテルの開発

-物性・適用性・毒性検討と工業化-

渡辺 澄

目次

理論の部

第一章	緒論	1
第二章	研究の背景	3
第一節	既存エーテル系溶媒の課題	3
第二節	シクロペンチルメチルエーテル (CPME) の創製 (分子設計と物性シミュレーション)	4
第三節	5員環化合物と6員環化合物の比較	4
第三章	CPMEの諸物性とその応用	6
第一節	CPMEの7つの特長	6
第二節	空気酸化	13
第一項	過酸化物が生成しにくい	13
第二項	過酸化物が生成しにくい理由の考察	15
第三節	有機反応溶媒、抽出溶媒及び晶析溶媒としての適用事例	17
第一項	有機反応の溶媒としての適用例	17
(1)	グリニャール反応 (ベンジルカルビノールの合成)	17
(2)	グリニャール反応 (アリル化)	17
(3)	LiAlH ₄ 還元反応 (ベンジルアルコールの合成)	18
第二項	抽出溶媒としての適用例	18
第三項	晶析溶媒としての適用例	18
第四節	CPME中で優位性を示す適用事例	19
第一項	グリコシル化反応	19
第二項	分子内環化反応	19
第三項	鉄カップリング反応	20
第四項	グリニャールカップリング反応	20
第五節	医薬品及びその中間体合成への応用	21
第一項	鎮痛薬リリカ中間体の合成 (不斉付加反応)	21
第二項	殺菌剤スルコナゾールの合成 (不斉付加反応)	21
第三項	農業用殺菌剤フルアジナムの合成 (N-アリール化反応)	22
第六節	不斉合成反応への適用事例	22

第一項	不斉オキシマイケル付加反応	22
第二項	不斉フッ素化反応	22
第三項	不斉細見-櫻井反応	23
第四項	不斉共役付加反応（相間移動触媒反応）	23
第七節	有機金属を用いた反応への適用事例	24
第一項	Buchwald-Hartwig アミノ化反応	24
第二項	根岸カップリング反応	24
第三項	芳香族 C-H アリール化反応	25
第四項	鈴木カップリング反応	25
第八節	テレスコーピング（有機合成プロセスの短縮）への適用事例	26
第一項	ピンナー反応	26
第二項	ジホスゲンを用いた環化反応	28
第三項	アミン合成	28
第四項	ラジカル反応およびそのワンポット化反応への応用	29
第九節	グリーンケミストリーへの貢献	31
第一項	CPME の 7 つの物性上の特長とグリーンケミストリー	32
第二項	CPME の製造法プロセスの特長とグリーンケミストリー	32
第十節	その他事例	32
第四章	CPME の毒性試験とその結果	33
第一節	急性毒性試験	34
第一項	急性経口毒性試験	34
第二項	急性経皮毒性試験	34
第三項	急性吸入毒性試験	34
第四項	皮膚刺激性/腐食性試験	35
第五項	眼刺激性/腐食性試験	35
第六項	皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）	35
第二節	反復投与毒性試験	36
第一項	げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験	36
第二項	亜慢性吸入毒性：90 日	37
第三節	変異原性試験	39

第一項	細菌復帰突然変異試験 (Ames 試験)	39
第二項	哺乳類の in vitro 染色体異常試験	39
第三項	哺乳類赤血球小核試験	40
第四節	生殖/発生毒性スクリーニング試験	40
第五節	毒性試験まとめ	41
第五章	CPME の工業的製造法の確立	42
第一節	既存合成法	42
第二節	液相触媒反応の検討	43
第一項	シクロペンタジエン (CPD) を原料とした検討	43
(1)	CPD への MeOH 付加反応 (一括法)	44
(2)	CPD への MeOH 付加反応 (分割添加)	45
第二項	シクロペンテン (CPE) を原料とした検討	45
第三節	固体酸触媒反応の検討	47
第一項	CPD を原料とした検討	47
第二項	CPE を原料とした検討	47
(1)	バッチ反応での検討	48
(2)	フロー反応での検討	49
第四節	工業的製造法の確立	51
第一項	製造条件の確立	51
第二項	製造プロセスの構築	52
第六章	結論	53
	謝辞	54

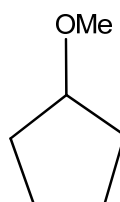
実験の部

実験項	55
一般事項	55
第二章 第二節に関する実験	56
第三節に関する実験	56
第三章 第三節 第一項に関する実験	58
第八節 第一項に関する実験	60
第五章 第二節 第一項に関する実験	60
第二項に関する実験	60
第三節 第二項に関する実験	61
引用文献	62

第一章 緒論

ジエチルエーテルやテトラヒドロフランに代表されるエーテル系溶媒は、実験室から工業的スケールの反応に汎用される優れた溶媒である。しかし、沸点が低く、危険な過酸化物が生成しやすい。また、溶媒の水に対する溶解度が比較的高いことから、抽出処理工程での完全回収が困難となり、水層へのロスが問題となる等、多くの課題を有しており、その解決策が望まれていた。かかる背景から我々は、これらの課題を解決する新しい溶媒の探索に着手した。過酸化物が生成しにくいエーテルであるメチル ϵ -ブチルエーテル (MTBE) をリード化合物として、分子設計を実施し、分子構造-物性のシミュレーションと最適化の結果、シクロペンチルメチルエーテル (CPME ; Cas. No. 5614-37-9) を見いだした。

図1 CPME の構造



CPME は、Cas. No. が付されていることから明らかな様に既知化合物であるものの、その物性や用途についてほとんど報告例がなく、特に過酸化物生成に関する知見は皆無であった。

そこで、まず溶媒特性を評価し7つの特長を確認した。①. 危険な過酸化物が生成しにくい、②. 疎水性が高い、③. 液体状態が広い、④. 塩を溶解しにくい、⑤. 爆発範囲が狭い、⑥. 比較的高い耐酸性と耐塩基性、⑦. 蒸発潜熱が低い。これらの有機合成化学的長所により、有機合成反応、抽出、晶析、重合反応、クロマトグラフィー等の多岐にわたる分野での有効利用が可能であることが判明した。更には、7つの特長を組み合わせることで、香料、電子材料、医薬品中間体合成などにおけるプロセスの短縮（具体的には、反応-抽出-晶析等の複数の工程における溶媒の共通化による廃棄物の削減や工程の連続化）を図ることができるため、結果としてサステナブルケミストリーへの貢献が可能となる。また、社内外で積極的に評価を進めたところ、過酸化物生成及び爆発性は、MTBE 並みに低いことが判明した。過酸化物生成に関しては、MM3 分子力場計算によるシミュレーションを実施した。

このように、CPME は魅力的な溶媒であるため、市場投入する前に、各種毒性評価を市場開発、製造法開発と同時並行的に実施したところ、一般的な急性毒性試験、反復投与毒性試験、変異原性試験、生殖/発生毒性試験の結果、汎用されている既存溶媒とほぼ同等の毒性レベルを有していることが明らかとなった。また、欧米の製薬企業やアメリカ化学会において、その毒性やグリーン性に関する検討内容が公開される

など

http://portal.acs.org/portal/fileFetch/C/WPCP_011424/pdf/WPCP_011424.pdf)、
全世界的な注目を集めている溶媒でもある。

実用化の過程で、CPME の工業的製造法を検討した。有機合成化学におけるグリーンケミストリーの重要性に鑑み、製造法にもグリーン性を意識的に盛り込んだ。即ち、アトムエフィシエンシー（原子効率）ならびに E ファクター（環境指数）の観点から、廃棄物が副生する求核置換反応を回避したシクロペンテンへのメタノール付加反応を選択した。固体酸触媒存在下、バッチ及びフロー法を検討し、反応効率の高いフロー法に絞り込んだ。その結果として、固体酸触媒存在下、シクロペンテンへのメタノール付加反応フロープロセス(気相法)の確立に成功し、日本ゼオン株式会社水島工場にて、約 1,000 t/年のプラントが、2005 年より稼働中である。

第二章 研究の背景

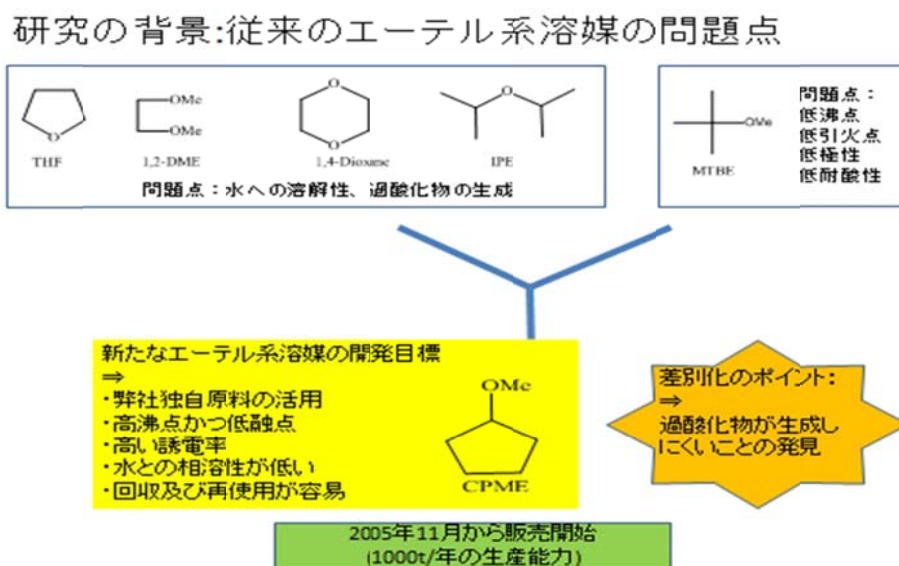
第一節 既存エーテル系溶媒の課題

医農薬や電子材料は、一般に、多くの反応や精製など多工程プロセスで製造されている。これらのプロセスのすべての工程で連続的に使用できる単一溶媒は殆ど無く、個々の工程ごとに溶媒を変更する必要があるため、製造コスト高騰の要因となっている。

実験室のみならず工業的に汎用されるエーテル系溶媒は、様々な課題を抱えている。例えば、テトラヒドロフラン (THF) は、爆発性の過酸化物を生成しやすく、水に対する溶解度が比較的高いので、回収・再使用が困難であり廃棄物が増大する。¹1,4-ジオキサン (ジオキサン) は発がん性物質であり²、ジエチルエーテル (エーテル) やジイソプロピルエーテル (IPE) は、沸点や引火点も低く工業的使用が難しい。¹最近開発された2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF) も、過酸化物を生成しやすく、水溶性が比較的高いことから THF と同様の課題を残している。³1,2-ジメトキシエタン (DME) は、これらの問題に加えて、CMR (Carcinogens, Mutagens and Reproductive toxins) 物質に指定されている。⁴

そこで、環境保護や持続的に発展する社会維持の観点から、上述した問題を解決する新しいエーテル系プロセス対応溶媒のニーズが高まっている。このような背景の下、高機能エーテル系プロセス溶媒として、シクロペンチルメチルエーテル (CPME) の開発研究を実施した。

図 2-1 エーテル系溶媒の変遷



第二節 CPME の創製（分子設計と物性シミュレーション）⁵

前節で紹介した、過酸化物が生成しにくい MTBE をリード化合物として構造変換を実施した。なお、この際の開発目標として、『日本ゼオン株式会社独自の原料（C4、C5）から誘導することができて、誘電率が高く、過酸化物が生成しにくく、水との相溶性が低く、高沸点かつ低融点の回収及び再使用が容易な新規エーテル系溶媒の開発』を設定した。分子設計と物性シミュレーション（原子団寄与法）を駆使して検討した結果、日本ゼオン株式会社独自の原料（C4、C5）から誘導される、ほぼ満足できる物性の CPME を見いだした。

表 2-1 物性シミュレーション例



シミュレーション結果の一例

物性	目標値	計算値	実測値
沸点(°C)	100程度	112	106
融点(°C)	-100程度	-87	<-140
比重	< 1	0.88	0.86
誘電率	> 4	4.8	4.76
粘度(cP)	0.5程度	1.17	0.55
蒸発潜熱 (cal/g)	100以下	77.9	69.2
引火点(°C)	0°C程度	-2	-1
発火点(°C)	> 200	227	180

良い一致
予想以上の物性

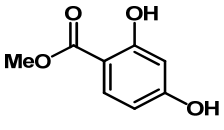
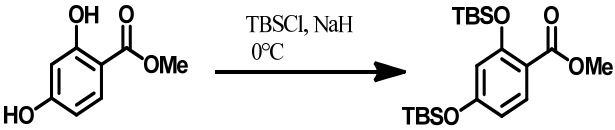
予想外の値

過酸化物(PO)生成し難さや耐酸・耐塩基性は、予想できず！

第三節 5員環化合物と6員環化合物の比較

5員環エーテルである CPME と、相当する6員環エーテルであるシクロヘキシルメチルエーテル（CHME）のそれぞれの抽出性や反応性を比較した。⁶ 基質としては、メタノール、クロロホルムには比較的溶解しやすいが、その他の溶媒には微溶であり、またわずかに水溶性も示す極性化合物である 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルを選択した。水層からの抽出性やジシリル化反応(*t*-ブチルジメチルシリルクロリドとの反応)における反応性を、エーテルや THF を基準溶媒として比較した。その結果、2mg の 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルを抽出するのに、120ml の CHME が必要であったが、CPME の場合はわずか 20ml で定量的に抽出できた。また、ジシリル化反応は、CPME 中では 30 分で完結したが、CHME 中では 4 時間を要した。従って、抽出溶媒及び反応溶媒として、CPME が CHME に勝るものと判断した。

表 2-2 CPME と CHME との比較

	抽出溶媒	反応溶媒
対象		
結果	CPME>エーテル>CHME	THF>CPME>CHME

次章以下、CPME の特長、有機合成化学反応への応用、毒性、工業的製造法の確立について、順次論述する。

第三章 CPME の諸物性とその応用

第一節 CPME の 7 つの特長^{7,8}

前述したように、開発当初は CPME の物性に関する情報がほとんどなく、若干の合成法に関する論文や反応溶媒としての特許（CPME を使用した特許実施例は皆無であった）が見られる程度であった。^{9, 10}

そこで、まず CPME の基本物性を明らかにすることから研究を開始し、他のエーテル系溶媒と比較した結果を、以下の 7 つの特長としてまとめた。①. 危険な過酸化物が生成しにくい、②. 疎水性が高い、③. 液体状態が広い、④. 塩を溶解しにくい、⑤. 爆発範囲が狭い、⑥. 比較的高い耐酸性や耐塩基性、⑦. 蒸発潜熱が低い。また、極性の指標である誘電率、双極子モーメントや溶解パラメーター（SP 値）を用いて、他のエーテル系溶媒と CPME を比較すると、THF よりはエーテルに類似していることが判る（表 3-1）。

表 3-1 他のエーテル系溶媒との物性比較

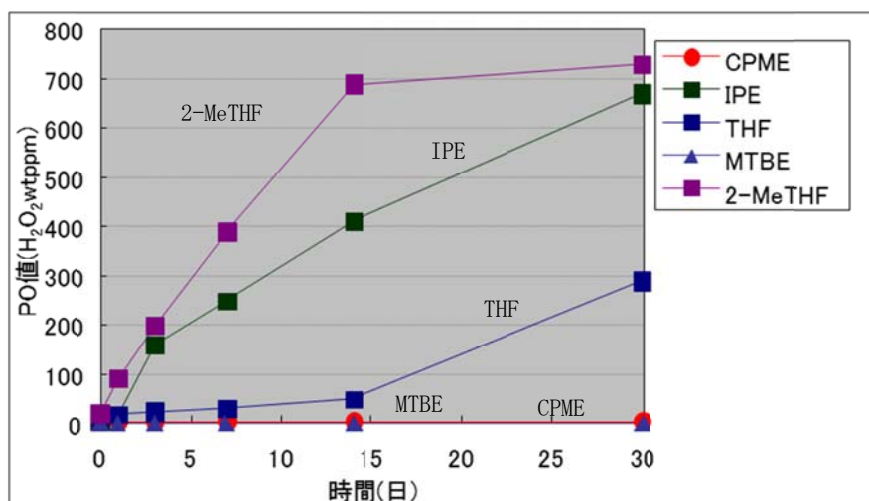
	CPME	THF	2-MeTHF	Et ₂ O	Dioxane	MTBE
密度 (20°C) [g/cm ³]	0.86	0.89	0.85	0.71	1.03	0.74
蒸気比重 (空気 = 1)	3.45	2.49	2.97	2.56	3.3	3.03
沸点 [°C]	106	65	80	34.6	101	55
融点 [°C]	<-140	-108.5	-136	-116.3	11.8	-108.7
粘度 (20°C) [cP]	0.55	0.55	0.6(25°C)	0.2448	1.31	0.35
表面張力 (20°C) [mN/m]	25.17	26.4		17.3	33.74	19.8
蒸発潜熱 (沸点) [Kcal/kg]	69.2	98.1	89.7	86.08	98.6	81.7
比熱 (20°C) [Kcal/kg · K]	0.4346	0.469		0.5385	0.41	0.51
屈折率 (20°C)	1.4189	1.407	1.406	1.353	1.422	1.369
SP値 [(cal/cm ³) ^{1/2}]	8.4	9.5	8.52	7.4		
誘電率 (25°C)	4.76	7.58	7	4.197	2.227	2.6
双極子モーメント [D]	1.27(推定)	1.7		1.12	0.45	1.4
水との共沸点 [°C]	83(a)	64	71(b)	34.2	87.8	52.9(c)
水への溶解度 (23°C) [g/100g]	1.1	∞	14	6.5	∞	4.8
溶剤への水の溶解度 (23°C) [g/100g]	0.3	∞	4.4	1.2	∞	1.5
引火点 [°C]	-1	-14.5	-11	-45	12	-28
発火点 [°C]	180	205	270	180~190	180	224
LogP _{ow}	1.59	0.47		0.89	-0.42	0.94
爆発限界 下限 [vol%]	1.1	1.84	1.5	1.85	2	1.6
爆発限界 上限 [vol%]	9.9	11.8	8.9	48	22	8.4

共沸組成(重量%) (a) CPME/水 = 83.7/16.3、(b) 2-MeTHF/水 = 89.4/10.6、
(c) MTBE/水 = 96.5/3.5

① 危険な過酸化物 (PO) が生成しにくい

PO の滴定は、テトラヒドロフラン (試薬) の過酸化物試験法 (ヨードメトリー) に準じて行った。¹¹ 室温、空気存在下、遮光容器中で暗所保存した場合には、CPME 中では MTBE と同様に、30 日後でも PO の生成はほとんど認められなかった (図 3-1)。また、2-MeTHF、IPE、THF 中における PO 生成が早いことも分かった。歪んだ 5 員環構造を有しているため、発生した炭素ラジカルが不安定となり、結果として PO の生成が抑制されたものと考えた (第二節参照)。

図 3-1 他のエーテル系溶媒との過酸化物生成比較



実験条件 約 65 ml の褐色香料瓶に、各サンプル 20 ml と空気を封入し、室温で暗所保存した。経時的に、少量のサンプルを採取し、所定量のヨウ化カリウムを添加して、生じたヨウ素をチオ硫酸ナトリウムにて滴定(ヨードメトリー)した。

CPME : 安定剤(BHT)を蒸留により除去したものを使用した。

2-MeTHF, THF : 安定剤を含有しない乾燥品(和光純薬工業株式会社製)を使用した。

MTBE : 安定剤を含有しない乾燥品(シグマアルドリッチ社製)を使用した。

IPE : 安定剤を蒸留により除去した市販品(シグマアルドリッチ社製)を使用した。

② 疎水性が高い

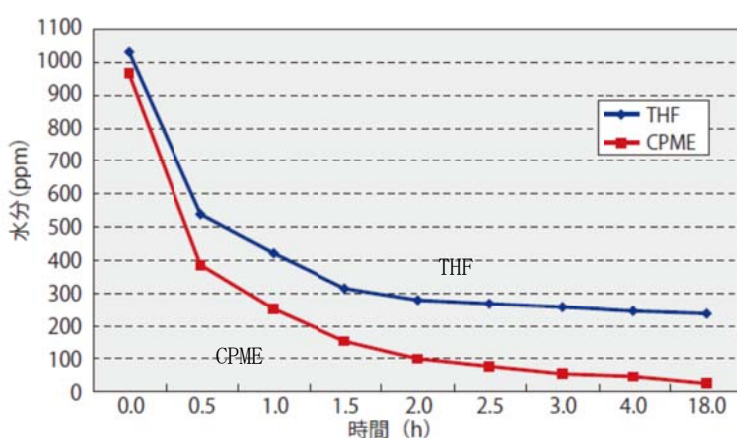
水 100 g に対する CPME の溶解度は 1.1 g。また CPME 100 g に対する水の溶解度は 0.3 g であり、他のエーテル系溶剤と比較して一ケタ低く疎水性が高いことが判った (表 3-1)。

この疎水性を利用したモレキュラーシーブスや共沸脱水による CPME の簡便乾燥法を確立した。例えば、1,000 ppm の水分を含む THF や CPME に、それぞれ 10 wt% のモレキュラーシーブス 4A を添加し、経時的にその水分量を測定したところ、THF では 18 時間経過しても水分量は 200 ppm 以下に減少しないが、CPME では 2 時間後には

100 ppm、18 時間後には数十 ppm まで減少することが判った（図 3-2）。また、ディーンスタークトラップを付したフラスコ中で、水を飽和させた CPME を加熱還流し共沸脱水すると、水分が分離するので、30 分程度の加熱脱水で、フラスコ中の水分量は 50 ppm 以下に減少した（図 3-3）。このように短時間の脱水処理が可能である。

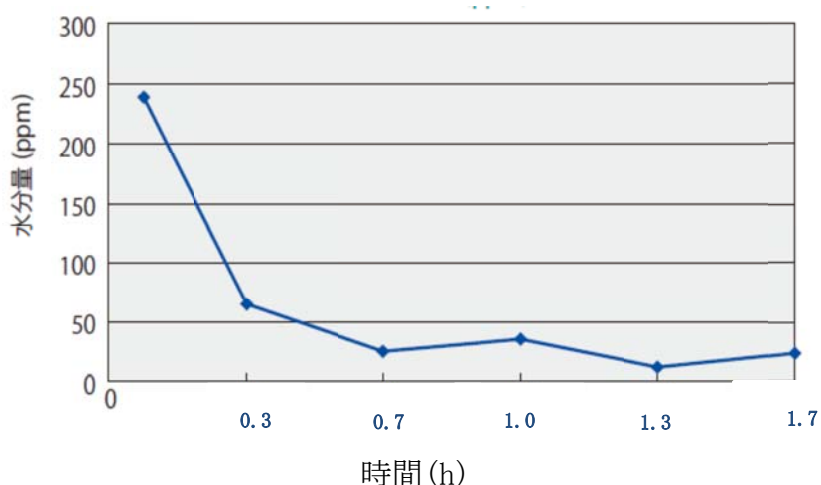
また、溶解度の温度依存性（室温⇒80 °C）を確認したところ、CPME に対する水の溶解度は上昇するものの、水に対する CPME の溶解度は低下することが判った。この性質を応用すると、高温での液-液分液操作は、CPME の水層へのロスが減少するため、抽出物の分解がなければ好ましいと考えられる（図 3-4）。

図 3-2 モレキュラーシーブス 4A による乾燥



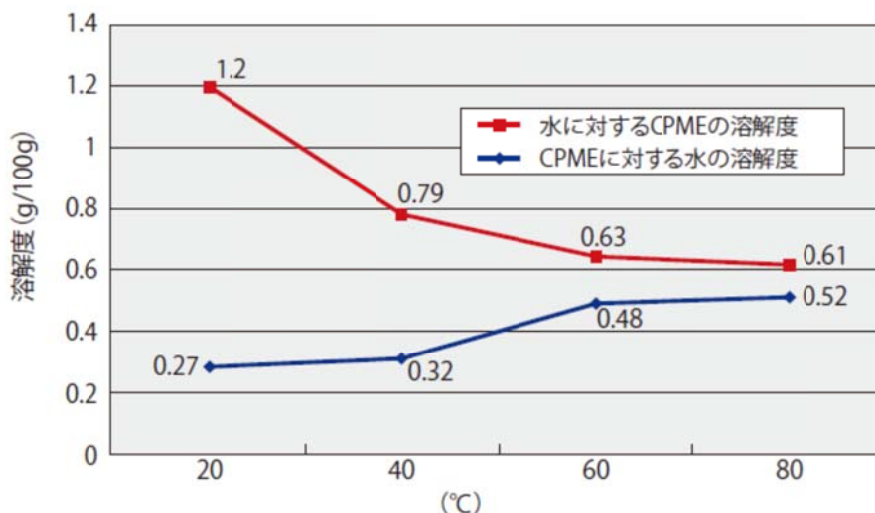
実験条件 各エーテルに、MS-4A を 10 wt% 添加し、経時的に水分量を測定した。

図 3-3 ディーンスタークトラップによる脱水



実験条件 水と振とうし水層を分離した CPME を、Dean-Stark トラップを付したフラスコに加え加熱還流して、経時的にフラスコ中の水分量を測定した。

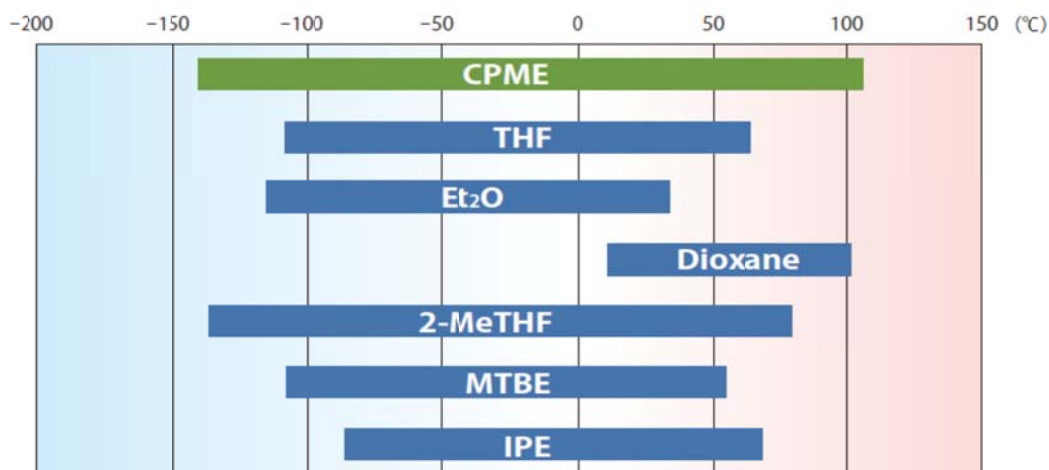
図 3-4 溶解度の温度変化



③ 液体状態が広い

トルエン並みの高沸点 (106 °C) を有しかつ低融点 (<-140 °C) であるので、常圧における液体状態は、他のエーテル系溶媒と比較して広い (図 3-5)。高沸点は、反応を加速する際に有利であり、低融点 (低温で液体) は、反応の選択性の向上に適している。

図 3-5 エーテル系溶媒の沸点と融点



④ 塩を溶解しにくい

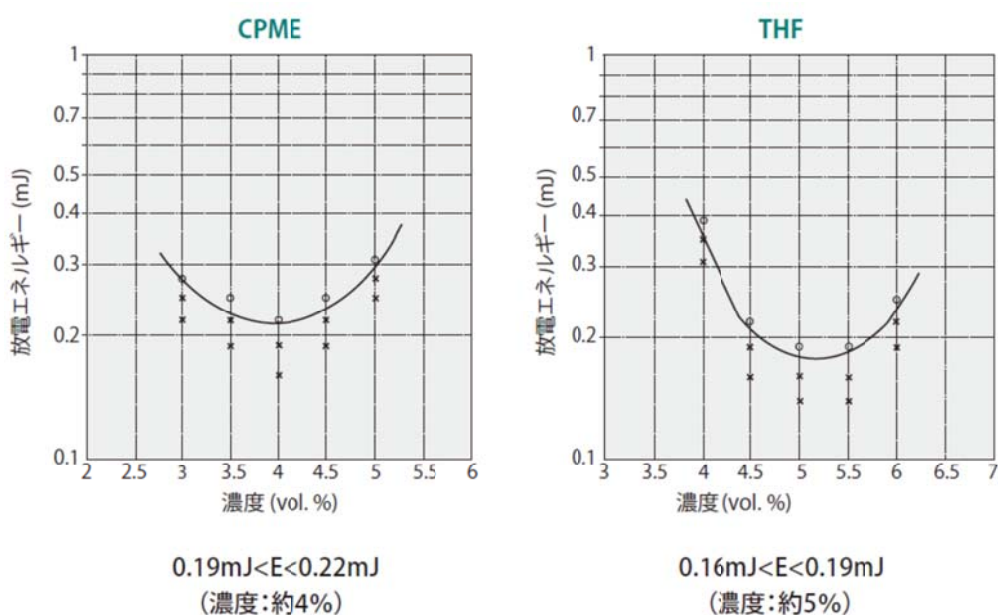
CPME に対する塩の溶解度は低いので、単にろ過のみで、塩を分離除去できる。後述 (第八節第一項 ; ピンナー反応) のように、目的生成物が塩として析出する場合、ろ過のみによる分離精製が可能となるなど、製造プロセスを大幅に短縮することがで

きるケースも確認されている。

⑤ 爆発範囲が狭い

CPME のような第 4 類危険物を取扱う場合、混合気(可燃性液体の蒸気と空気)の爆発範囲(燃焼範囲)を知ることは特に重要である。下限値が低くなると希薄ガスでも引火しやすくなるので、換気などの対策が必要となる。爆発範囲が狭いことは、安全性がより高いことを意味する。この観点で整理すると、CPME は、他のエーテル系溶媒と比較して、下限値は少し低い爆発範囲が狭い(表 3-1)。また、最小着火エネルギーEは、上述の混合気が、外部からの大きなエネルギー(電気機器からの火花や静電気放電火花)により着火・燃焼するのに必要な最小エネルギーを示す。このEが小さい化学物質ほど感度が高く危険性が高い。CPME の最小着火エネルギーEは THF 程度であるので、同様に十分な換気とアースの設置などの静電気対策が必要である(図 3-6)。

図 3-6 CPME 及び THF の最小着火エネルギーE



⑥ 比較的高い耐酸性や耐塩基性

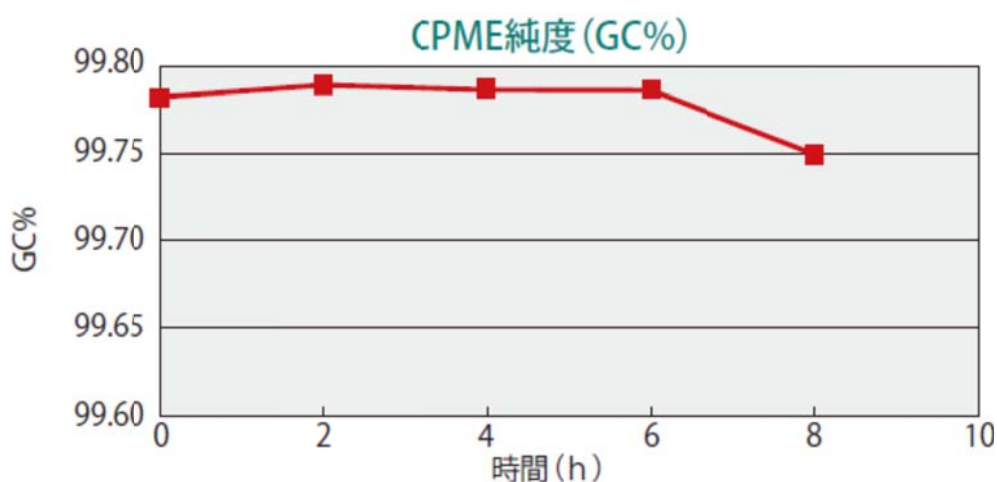
酸素原子の周りの立体障害が大きいため、CPME は酸や塩基に対し、比較的安定であると推測される。

例えば、グリニャール反応の後処理を想定して、18%塩酸-CPME の二相系を 40 °C で加熱し、ガスクロマトグラフィー分析したところ CPME の分解はほとんど見られなかった(図 3-7)。同様に、濃硫酸を 10 wt%含む CPME (均一系)を、40 °C に加熱しても大きな分解は見られなかった(図 3-8)。ただし、ルイス酸であるトリフルオロメ

タンズルホン酸メチルを 10 wt%含む CPME (均一系) は、室温 8 時間で 2%程度の分解が観察された (図 3-9)。なお、分解生成物はシクロペンテンや MeOH であった。

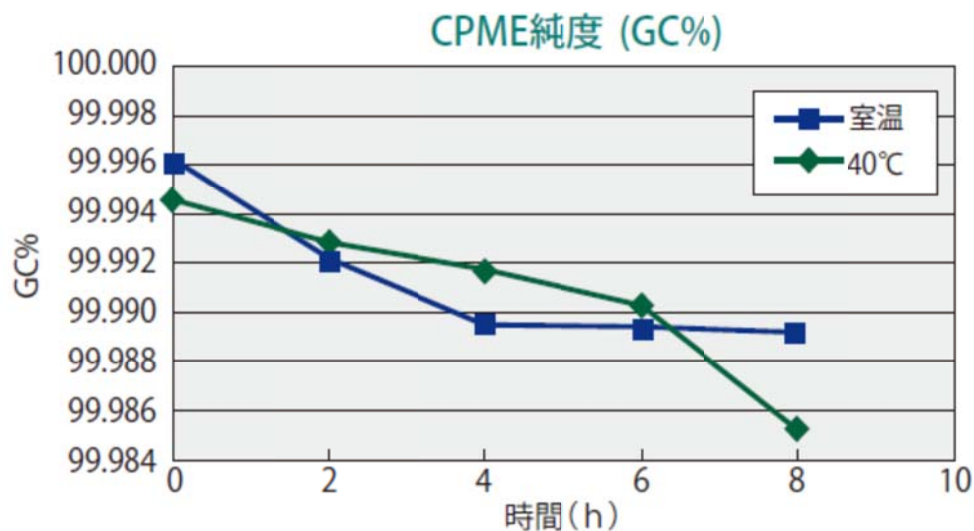
また、代表的な強塩基である *n*-BuLi に対するエーテル系溶媒の安定性を、その半減期を指標にして比較した。*n*-BuLi の *n*-ヘキサン溶液をエーテル系溶媒と所定温度で混合した上で、*n*-BuLi の残存量は、Watson らの 2, 2' -ビピリジル法にて滴定した。¹² 温度の上昇とともに、エーテルの分解が進行する (半減期が減少) ため、右肩下がりのグラフとなる。分解のしやすさは、DME > THF > エーテルの順であり、グラフの傾きから、CPME はエーテル並みの安定性を有することが判った。因みに、THF 中 0 °C における *n*-BuLi の半減期は、CPME 中 40 °C でのそれとほぼ同じであるため、高温 Li 化反応にも適用可能であることが示唆された (図 3-10)。

図 3-7 18%塩酸-CPME (不均一系、40 °C)



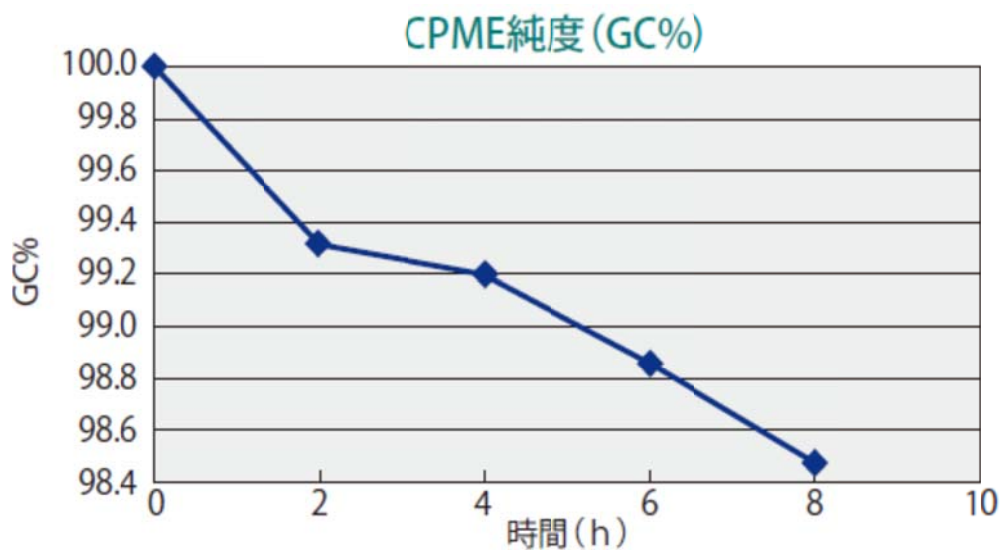
実験条件 同じ体積の 18%塩酸と CPME を混合し、所定温度で加熱。経時的に、CPME の純度をガスクロマトグラフィーにて測定した。

図 3-8 濃硫酸-CPME (均一系)



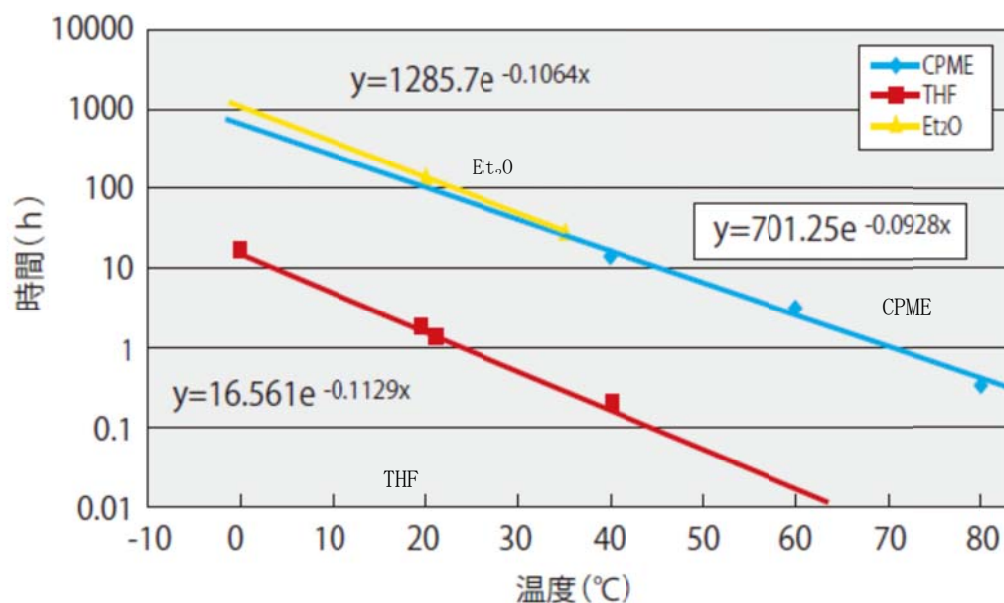
実験条件 氷冷下、CPME に濃硫酸を 10 wt%添加し、所定温度を維持した。経時的に、CPME の純度をガスクロマトグラフィーにて測定した。

図 3-9 トリフルオロメタンスルホン酸メチル-CPME (均一系、25 °C)



実験条件 氷冷下、CPME にトリフルオロメタンスルホン酸メチルを 10 wt%添加し、所定温度を維持した。経時的に、CPME の純度をガスクロマトグラフィーにて測定した。

図 3-10 *n*-BuLi に対するエーテル系溶媒の安定性



実験条件 *n*-BuLi (1.6 M の *n*-ヘキサン溶液) 5 ml と各エーテル 10 ml とを所定温度で混合し、2, 2'-ビピリジルの *n*-ブタノール溶液により滴定しその残存量を求めた。

⑦ 蒸発潜熱が低い

一般に、有機化合物の沸点と蒸発潜熱は、正の相関関係にあり、沸点に相関して蒸発潜熱は上昇する。ところが、CPME では、酸素原子の周りの立体障害が大きく、分子間の水素結合力が弱いことから、他のエーテル系溶媒と比較して高沸点であるにもかかわらず蒸発潜熱が低い (表 3-1)。即ち蒸発しやすい。従って、蒸留における熱エネルギーを削減できるので、製造プロセスにおけるコスト削減が可能となる。

第二節 空気酸化

第一項 過酸化物 (PO) が生成しにくい⁸

第一節で述べたように、空气中、室温、遮光条件で、各種エーテル系溶媒の PO 生成速度をヨードメトリーにて評価したところ、2-MeTHF、THF 及び IPE 中の PO 生成速度は速いが、CPME は MTBE と同様に PO が生成しにくいことが判った (図 3-1)。

CPME の酸化安定性を検討するために、セル密封式による示差走査熱量計 (DSC) を用いて評価した。酸化に起因する吸発熱現象は、ベースラインの変化 (山のピーク : 発熱、谷のピーク : 吸熱) に現れる。空气中、DSC により CPME (PO 量の異なるサンプル) の発熱現象を観察したところ、発熱開始温度は低いものの、その発熱量 (山のピーク面積) は < 100 J/g と小さいことが判った (表 3-2)。一般に、発熱量が小さければ危険性は低い。¹³

高次の酸化安定性の評価法である断熱型暴走反応熱量計（ARC）を用いて、断熱系におけるCPMEの自己発熱の有無（熱暴走危険性評価）を確認した。方法は、容量約9 cm³の球形金属製容器内に、数gの液体試料を仕込み、熱電対と圧力センサーを取り付け、室温付近から5 °Cの温度間隔で自己発熱を観察した。試料が発熱する間、断熱条件（雰囲気温度は試料温度とほぼ等しく保たれながら上昇していく）のため試料には外部から一切熱が加わらない。従って真の自己発熱量を観察できる。¹³

ARCでCPMEの自己発熱の有無（熱暴走危険性評価）を評価したところ、窒素加圧条件下（5 MPa）では発熱は観察されなかった。一方、空気加圧条件下（5 MPa）では、105 °Cで、約1.5 °Cの発熱があったがそれ以上の変化は認められなかった。

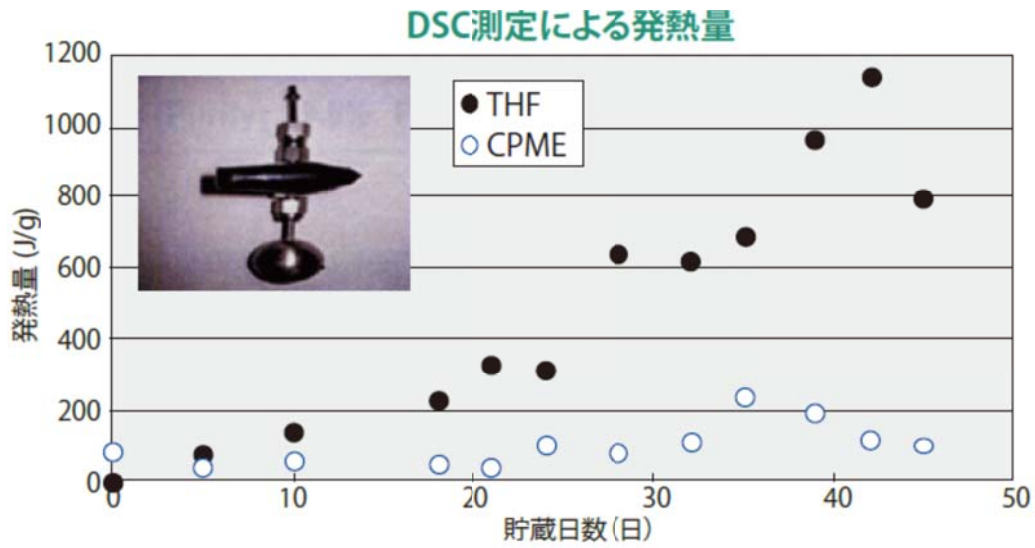
表 3-2 セル密封式 DSC 測定

PO値 (H ₂ O ₂ wt ppm)	発熱開始温度 (°C)	発熱量 (J/g)
4.5	128.4	61.4
30.0	122.0	67.0
150.0	129.5	77.9

実験条件 密封式のセルに各試料を加え、空気存在下加熱し温度や発熱量を測定した。

空気存在下でわずかな自己発熱が観察されたので、次に、酸素加圧条件下(1 MPa)でのCPMEの酸化安定性を評価した。小容量のSUS製金属容器に、安定剤を含有しないTHFとCPMEをそれぞれ加え、1 MPaで40 °Cに保持した。経時的にサンプリングしてDSC測定したところ、THFの場合には発熱量が経時的に増大するのに対して、CPMEでは、若干のばらつきは認められるものの最初から50日間、ほぼ初期の発熱量を維持していた。従って、本条件下でのCPMEの高い酸化安定性が確認された。¹⁴

図 3-11 40 °C、酸素加圧下での DSC 測定



実験条件 4 ml の SUS 製容器に各試料を所定量加え、酸素で 1 MPa に加圧後、40 °C にて保持し、経時的にサンプリングしてその発熱量を DSC にて測定した。

第二項 過酸化物 (PO) が生成しにくい理由¹⁵

分子構造がよく似たイソプロピルエーテル(IPE)と CPME の PO 生成の差異を解明するため、それぞれの炭素ラジカル中間体について、MM3 分子力場計算によるシミュレーションを行った。

図 3-12 PO 生成メカニズム

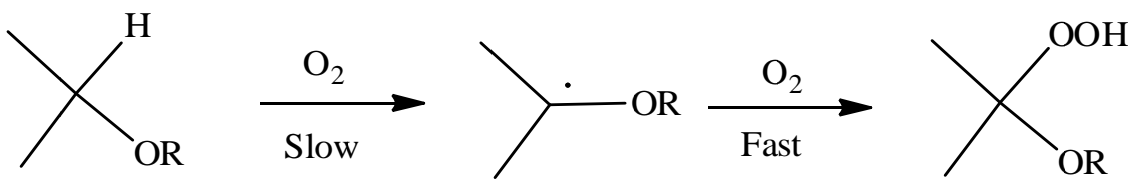
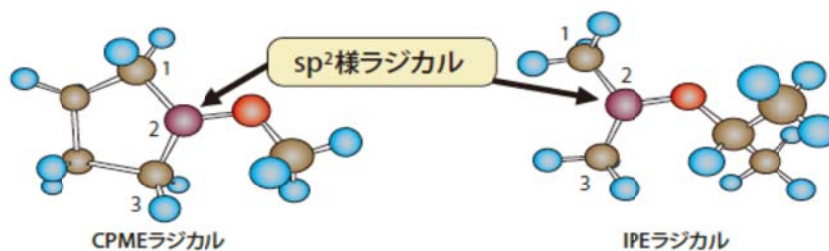


図 3-13 MM3 分子力場シミュレーション



エーテルラジカルの構造データ

結合長	CPME (Å)	IPE (Å)	結合角	CPME(deg)	IPE (deg)
C ₁ -C ₂	1.502	1.504	C ₁ -C ₂ -C ₃	115.6	119.9
C ₂ -C ₃	1.503	1.508	C ₁ -C ₂ -O ₄	118.3	112.1
C ₂ -O ₄	1.368	1.374	C ₃ -C ₂ -O ₄	121.9	116.6
O ₄ -C ₅	1.417	1.427	C ₂ -O ₄ -C ₅	116.5	118.1
二面角		CPME(deg)		IPE (deg)	
C ₁ -C ₂ -C ₄ -C ₅		168.6		164.8	
C ₃ -C ₂ -O ₄ -C ₅		-35.5		-52.4	

エーテルラジカルの生成熱(単位:kcal/mol)

	生成熱(H)	ひずみエネルギー(SI)
CPME	44.2	119.9
IPEラジカル	40.9	112.1
ジメチルエーテル(文献値)	46.4	116.6
t-ブチルエーテル(文献値)	44.0	118.1

※ CPMEラジカルは、五員環構造故に歪みが大きく、生成しにくい。したがって、IPEラジカルよりも不安定なため、過酸化物が生成しにくいと考えられる。

エーテルの自動酸化は、酸素によりそれぞれの分子から水素が引き抜かれて炭素ラジカルが生成することで開始される(律速段階)。次に、このラジカルが、速やかに酸素と反応してPOを与える(図3-12)。そこで、IPE及びCPMEのPO前駆体である炭素ラジカルの安定性をシミュレーションした(図3-13)。PO中間体である炭素ラジカルは、sp²混成軌道をとるため¹⁶、それぞれの炭素ラジカルは平面配座となり、その結合角C₁-C₂-C₃は、120度が最も安定である。IPEラジカルの場合は、自由回転が可能のため最安定角を形成できるが、CPMEラジカルは歪んだ5員環構造のため、最安定角の形成が困難であり、ラジカルの安定性が低下するためPOが生成しにくい。炭素ラジカルの生成熱や歪エネルギーをシミュレーションすると、どちらもCPMEがIPEより大きい値を示しており、CPMEでは歪が大きく、炭素ラジカルが不安定であることを支持している。

第三節 有機反応溶媒、抽出溶媒及び晶析溶媒としての適用事例

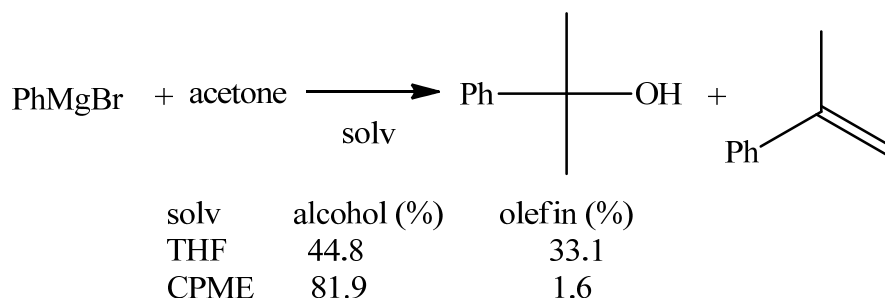
本節では、有機反応をはじめとする各種プロセスにおける CPME の有用性を明確にするため、文献などに報告されている様々な適用例をまとめた。以下、分類して論述する。

第一項 有機反応の溶媒としての適用例

(1) . グリニヤール反応 (ベンジルカルビノールの合成) ¹⁷

本報告例では、フェニルマグネシウムブロミドとアセトンの反応を、THF と CPME 中で実施し比較検討している。反応終了後、希塩酸で後処理すると THF 中では希塩酸処理時に反応混合物が均一相となるため、酸に不安定な三級アルコールは、脱水してオレフィンが多量に副生した。一方、CPME 中では、CPME 相と水相が油水分離していて酸の影響が及びにくいので、三級アルコールの脱水反応が進行せず安定に三級アルコールを単離することができる。酸に不安定な化合物の精製における有用性が顕著に示されている。

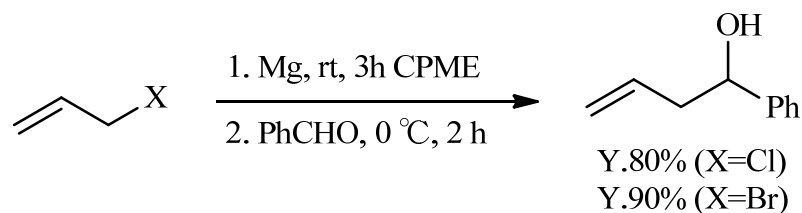
反応式 3-1 グリニヤール反応 (ベンジルカルビノールの合成)



(2) . グリニヤール反応 (アリル化) ⁸

CPME 中、アリルグリニヤール試薬を室温で合成するとともに、引き続きベンズアルデヒドへの付加反応を、0 °C、高収率で実施することができる。

反応式 3-2 グリニヤール反応 (アリル化)



(3) . LiAlH₄還元反応 (ベンジルアルコールの合成)¹⁸

安息香酸エチルのLiAlH₄還元反応(0℃、3h)を、エーテルとCPME中で実施し比較している。反応終了後、それぞれの反応系を酸及びアルカリで処理し、新たな抽出溶媒を用いることなく、目的化合物を抽出した。CPMEの疎水性は、エーテルと比較すると高いため、目的化合物の水層への移行が抑制されCPME層に効率よく回収される。従ってCPMEを用いた場合の収率(内部標準物質を用いるガスクロマトグラフィ分析)は向上した。また、酸性条件下での抽出効率を比較すると、目的化合物であるベンジルアルコールがエーテル中では21.1%水層に移行しているが、CPME中ではわずか6.1%であり、CPMEはエーテルより優れた抽出溶媒である事が示されている。

反応式 3-3 LiAlH₄還元反応

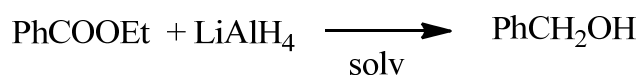


表 3-3 LiAlH₄還元

収率(%)

	酸処理		アルカリ処理	
CPME	有機層	83.5	有機層	93.7
	水層	6.1	水層	4.1
	合計	89.6	合計	97.8
エーテル	有機層	66.3		
	水層	21.1		
	合計	87.4		

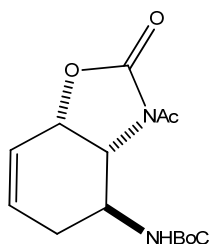
第二項 抽出溶媒としての適用例⁶

CPMEは疎水性が高く、水との油水分離効率が高いため抽出溶媒としても有用である。その例としては、第二章第三節で述べたような水に溶解した2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルや、第三章第三節第一項(3)における水に溶解したベンジルアルコールの抽出効率は、CPMEはエーテルよりも優れていることが挙げられる。

第三項 晶析溶媒としての適用例¹⁹

抗インフルエンザ薬タミフルを合成する際の中間体の再結晶溶媒として、塩化メチレン:CPME=1:2の混合溶媒を使用すると中間体の光学純度が、95%eeから99%eeに向上するとともに、回収率も80%と良好な値が得られることが報告されている。

図 3-14 タミフル合成中間体の晶析

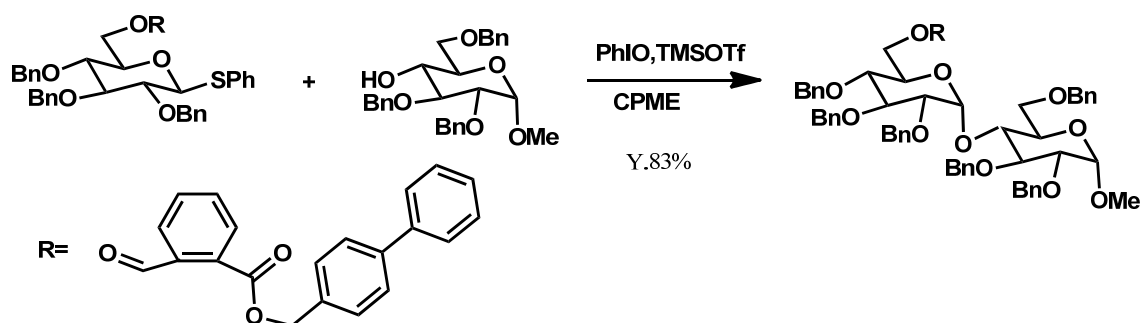


第四節 CPME 中で優位性を示す適用事例

第一項 グリコシル化反応²⁰

CPME 中、反応式 3-4 に示すグリコシル化反応は、 α 選択的に進行する。その理由として、ドナーの 6 位のバルキーな保護基と CPME の溶媒効果が相乗的に作用したものと考察されている。

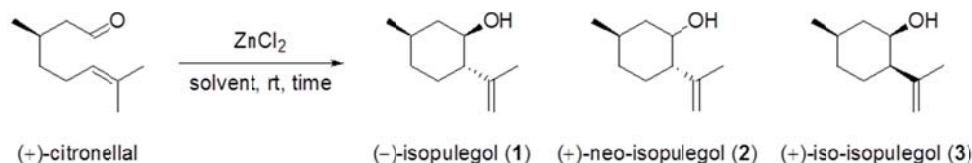
反応式 3-4 α -グリコシル化反応



第二項 分子内環化反応²¹

塩化亜鉛存在下、(+)-シトロネラルのカルボニル-エン反応を、3 種の溶媒中で検討した結果が報告されている。THF 中では、Lewis 酸である塩化亜鉛が溶媒に強く配位するため目的の反応はほとんど進行しない。また、塩化亜鉛はトルエンに溶解しないが、トルエン中では低収率ながら (23%) 目的生成物が得られた。一方、CPME 中では、塩化亜鉛の溶解性が向上し収率が大幅に向上した (60%)。CPME が溶媒兼 Lewis 塩基として効果的に作用しているものと考えられる。

反応式 3-5 カルボニル-エン反応

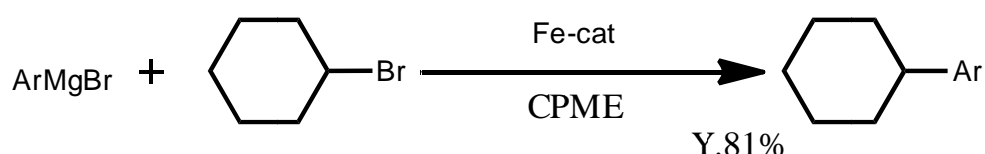


solvent	phase	time	yield (%)	product (1:2:3)	note
CPME	heterogeneous	18	60	85:11:4	
THF	homogeneous	18	trace	-	recovery of citronellal : 93 %
toluene	heterogeneous	10	23	86:10:4	

第三項 鉄カップリング反応²²

本報告例では、鉄（III）錯体触媒を用いるフェニルマグネシウムブロミドとシクロヘキシルブロミドのクロスカップリング反応を、各種エーテル系溶媒中で比較している。エーテルが最も良い収率（88%）を与えたが、CPME 中でも 81%の収率であった。一方、配位力の高い THF や DME 中では、それぞれ 34%、21%と低収率であった。なお、エーテルは、低沸点、低引火点、過酸化生成などの課題が残存しており大量合成には適さないことから、収率がやや低くても CPME の有用性が注目される。

反応式 3-6 鉄カップリング反応

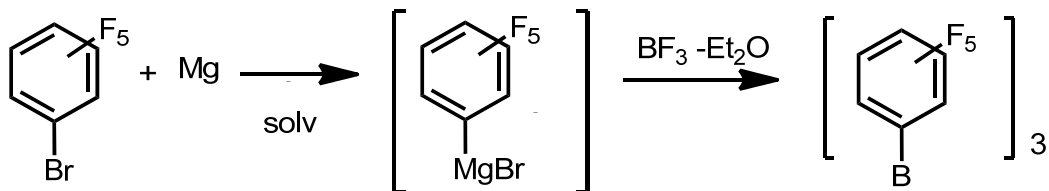


第四項 グリニヤールカップリング反応²³

ペンタフルオロフェニルマグネシウムブロミドと三フッ化ホウ素との反応を、各種エーテル系溶媒中で比較している。エーテル中では、ブロモペンタフェニルベンゼンとマグネシウムとの反応によりペンタフルオロフェニルマグネシウムブロミドを合成（収率 54%）²⁴、引き続き三フッ化ホウ素エーテル錯体と反応し、目的生成物であるトリアリールホウ素を合成している。しかし残念ながら、目的生成物は得られるものの第三項で指摘した課題のため大量合成には適さない。THF 中では、ペンタフェニルベンゼンとエチルマグネシウムブロミドの交換反応によりペンタフルオロフェニルマグネシウムブロミドを合成（収率 62%）²⁵、引き続き三フッ化ホウ素エーテル錯体と反応し、トリアリールホウ素が得られるが、強いルイス酸性のため THF の分解も認

められた。一方、IPE、MTBE、DME 中では、グリニャール試薬の生成は全く認められない。しかし、CPME の場合には、グリニャール試薬の調製も可能であり、比較的耐酸性も高く、目的生成物を高収率で得ることができる。

反応式 3-7 グリニャール反応

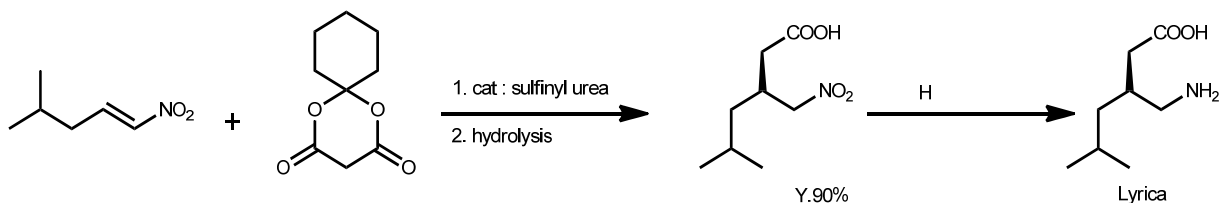


第五節 医農薬及びその中間体合成への応用

第一項 鎮痛薬リリカ中間体の合成（不斉付加反応）²⁶

CPME 中、35 °C で分子触媒として少量の不斉スルフィニルウレア存在下、メルドラム酸誘導体をニトロオレフィンに不斉付加させ、そのまま加水分解・脱炭酸すると、目的とする鎮痛薬リリカの間体が高収率で得られる。CPME を用いると、1 モルスケールでも反応成績の低下もなく実施できるため、大量合成に適した溶媒である。一方、極性溶媒を使用すると ee が低下することも報告された。更に、この中間体から 2 工程で、鎮痛薬リリカに誘導できる。

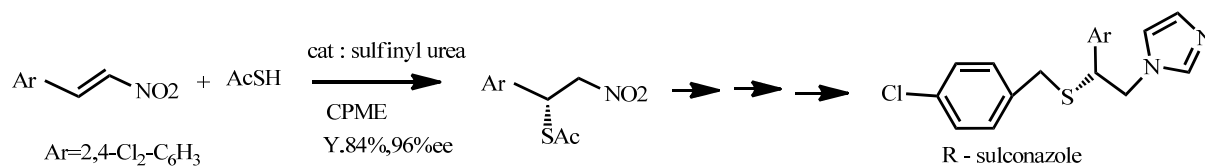
反応式 3-8 鎮痛薬リリカ中間体の合成（不斉付加反応）



第二項 殺菌薬スルコナゾールの合成（不斉付加反応）²⁷

第一項と同様に、CPME 中、分子触媒として不斉スルフィニルウレア存在下、ニトロオレフィンへのチオール酢酸の不斉付加反応が、高収率かつ高 ee で進行する。この基質を原料として数工程を経て、*R*-スルコナゾールの不斉合成が達成されている。CPME は、ニトロオレフィンへの求核試薬の不斉付加反応の遂行に有用である。

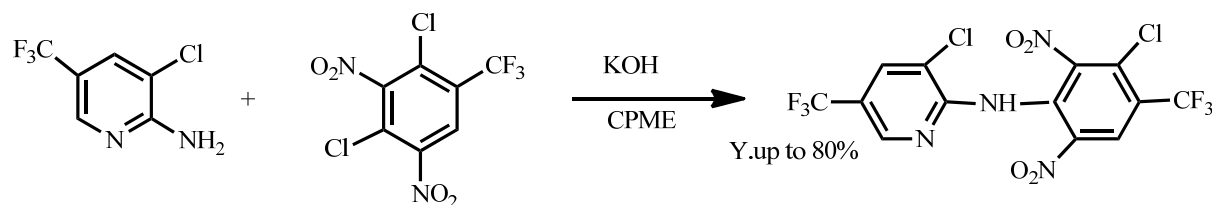
反応式 3-9 殺菌剤スルコナゾールの合成（不斉付加反応）



第三項 農業用殺菌剤フルアジナムの合成（*N*-アリール化反応）²⁸

CPME 中、高い求電子性を有する塩化アリール誘導体による 2-アミノピリジン類のアミノ基の *N*-アリール化が、好収率で達成されている。

反応式 3-10 農業用殺菌剤フルアジナムの合成



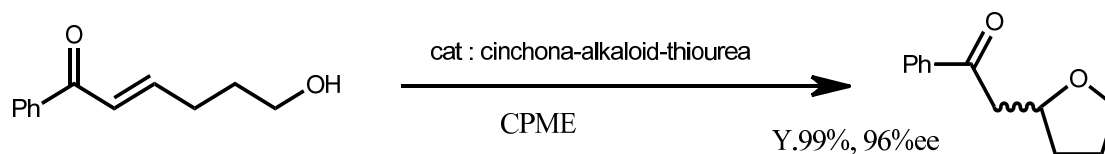
第六節 不斉合成反応への適用事例

CPME 中、分子触媒を用いた最近の不斉反応例をいくつか紹介する。

第一項 不斉オキシマイケル付加反応²⁹

CPME 中、キニジン由来のチオウレア触媒存在下、末端アルコールの分子内不斉マイケル付加反応が効率よく進行し、定量的かつ高 ee で目的とする生成物が得られる。

反応式 3-11 オキシマイケル付加反応

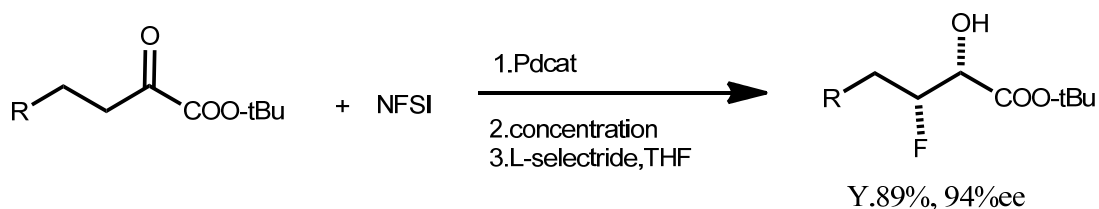


第二項 不斉フッ素化反応³⁰

この報告例では、CPME 中、不斉 Pd 触媒存在下、NSFI (*N*-フルオロベンゼンスルホン酸イミド) を用いて、カルボニル基の α 位を立体選択的にフッ素化、濃縮、引き続

きカルボニル基の還元により対応するフルオロアルコールが、高収率かつ高 ee で得られる。

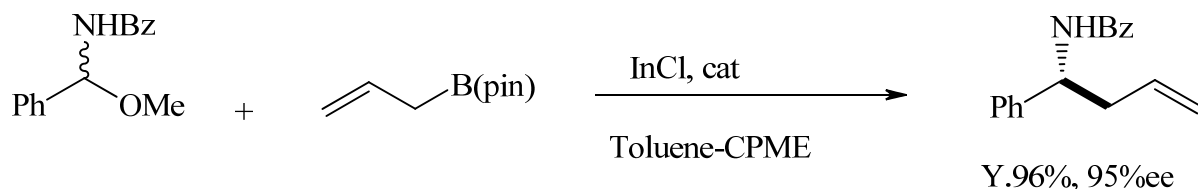
反応式 3-12 不斉フッ素化反応



第三項 不斉細見-櫻井反応³¹

トルエン-CPME 混合溶媒中、In 触媒と不斉銀バイノールリン酸エステル触媒存在下での、ラセミアミンールとアリルホウ素化合物による不斉細見-櫻井反応が報告されている。トルエンのみを溶媒とした場合には、触媒量の削減は困難であったが、CPME の共存により高収率かつ高 ee で目的とする生成物が得られると共に、両触媒の使用量を半減することができる。

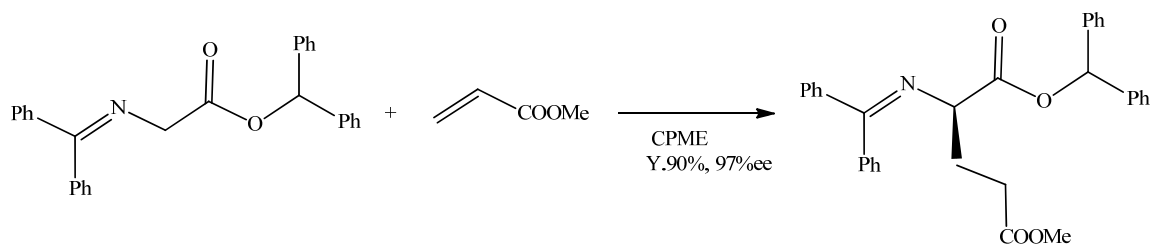
反応式 3-13 不斉細見-櫻井反応



第四項 不斉共役付加反応 (相間移動触媒反応)³²

CPME 中、不斉スピロ型 2 核 4 級アンモニウム塩存在下、アクリル酸メチルへの *N*-保護グリシン誘導体のマイケル付加反応が、高収率かつ高 ee で進行する。

反応式 3-14 不斉共役付加反応（相間移動触媒反応）



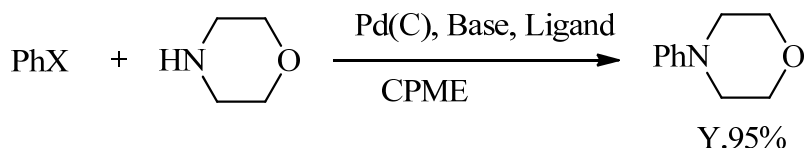
第七節 有機金属を用いた反応への適用事例

エーテル系溶媒としての本来の特性を生かし、有機金属を用いる反応溶媒としても汎用されている。

第一項 Buchwald-Hartwig アミノ化³³

Pd/C 触媒存在下、モルホリン又は脂肪族アミンや芳香族アミンによるアリアルブロミドの芳香族アミノ化反応は、溶媒をトルエンから CPME に溶媒変更することで効率よく進行し、目的とする芳香族アミン誘導体が単一生成物として得られる。

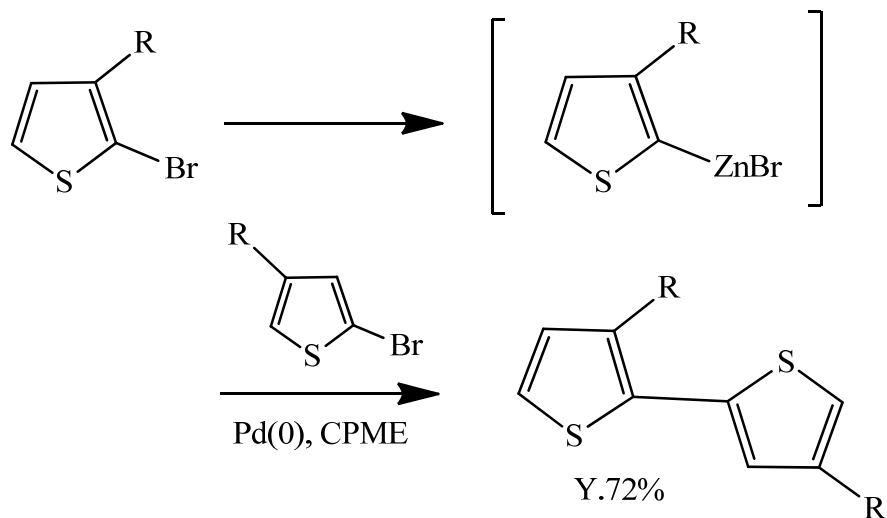
反応式 3-15 Buchwald-Hartwig アミノ化



第二項 根岸カップリング反応³⁴

CPME 中、Pd 触媒存在下、有機亜鉛化合物と臭素化チオフェンとの根岸カップリング反応も良好に進行し、目的とする生成物が高収率で得られる。

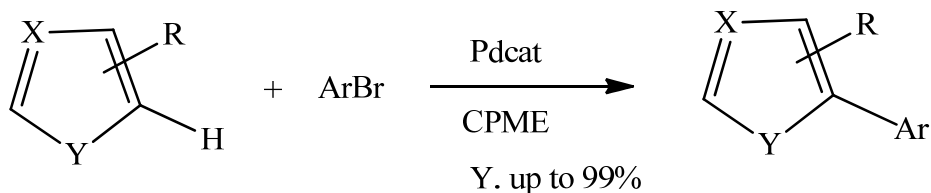
反応式 3-16 根岸カップリング反応



第三項 芳香族 C-H アリール化³⁵

CPME 中、Pd 触媒存在下、アリールブロミドとヘテロ環化合物を反応すると、効率良く C-H アリール化が進行する。

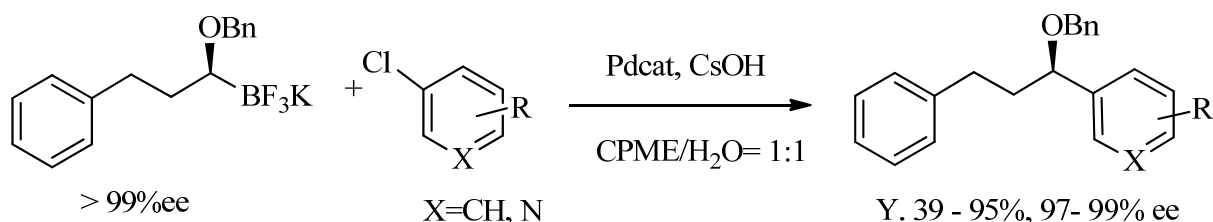
反応式 3-17 C-H アリール化



第四項 鈴木カップリング反応³⁶

CPME 中、Pd 触媒存在下、トリフルオロボレート塩を基質とした鈴木カップリング反応が効率よく進行する。特に、sp³炭素に結合したトリフルオロボレートのカップリングに有用である。CPME とほとんど混和しない水との混合溶媒系が好成績を与えており興味深い。

反応式 3-18 鈴木カップリング反応



第八節 テレスコーピング（有機合成プロセスの短縮）への適用事例

複数の溶媒を使用する反応で、その単一化が実現されれば、テレスコーピングが可能となり廃棄物の大幅削減に繋がる。CPME を利用した事例を示す。

第一項 ピンナー反応^{37,38}

汎用される古典的な有機合成反応において、有害な試薬をより安全に、環境に優しい試薬に代替することは重要である。無水条件下、様々な求核剤とニトリルの反応であるピンナー反応は、医農薬合成で有用な鍵中間体(塩化合物)を与える。例えば、アルコールとニトリルとの反応成績体であるイミノエーテル塩酸塩(イミデート)は、オキサゾール、イミダゾールや縮環芳香族ヘテロ化合物の重要な前駆体である。このものは、無水条件下ニトリルとアルコールを塩化水素を溶解したジオキサンや酢酸エチル溶媒中で処理することで合成される。プロセス化学上の課題としては、ジオキサンの毒性や酢酸エチルが加水分解されやすい点が挙げられる。従って、水分含有量が低く、有機化合物(ニトリルやアルコール)や塩化水素の溶解性が高く、酸に対して安定で、目的化合物である塩の溶解性が低い溶媒が存在すれば、反応終了後ろ過のみで目的化合物を得ることができるため、課題の解決が可能となる。筆者はこれらの条件を満足する溶媒としてCPMEに着目した。

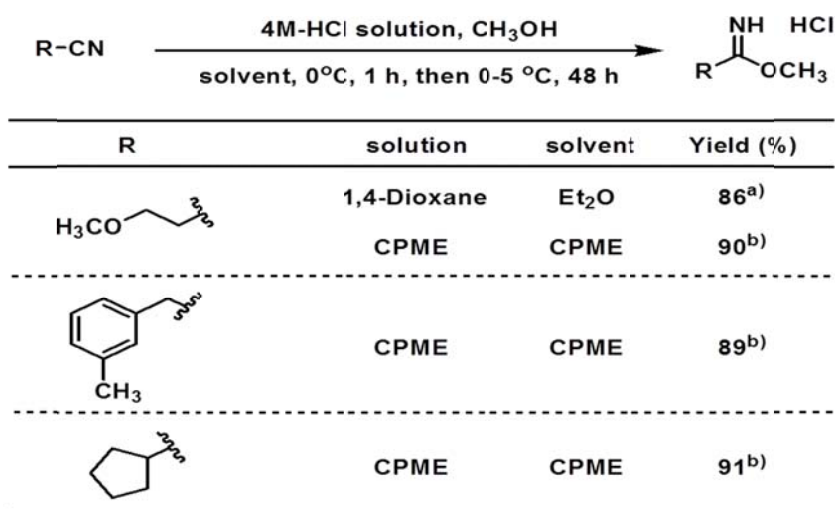
特許で公知化されている既存の方法では³⁸、4M-塩化水素-ジオキサン溶液を使用する必要があり、酸に対して不安定なエーテル系混合溶媒（良溶媒にジオキサン、貧溶媒にエーテル）を使用する。反応終了後、加熱した窒素を吹き込み、過剰の塩化水素を除去した後、次いで混合溶媒液の濃縮、冷却、貧溶媒であるエーテル(沸点が低く、引火性が高い)の添加による結晶化を経た後ろ過する多段階プロセスを経て目的化合物を単離している。この精製プロセスでは、多くの工程やプロセス化学的に危険な工程(エーテルを含む結晶のろ過)が必要である。

一方筆者らは、CPMEを溶媒とした効率的な反応プロセスの構築に成功した。³⁷ 4M-塩化水素-CPME中では、塩はCPMEに溶解しにくいため、反応終了後に析出する多量の塩を単純ろ過するのみで、目的とする生成物を高収率で得ることができる。このようにCPMEの使用により、反応終了後の後処理をろ過のみとしたプロセスの短縮（テレスコーピング）に伴い、変動費及び固定費の観点からも大幅なコストダウン（＝生産

革新)が可能となった。以下に示すグリーンケミストリーの観点から、プロセスケミストリーにも貢献できたと考えている。

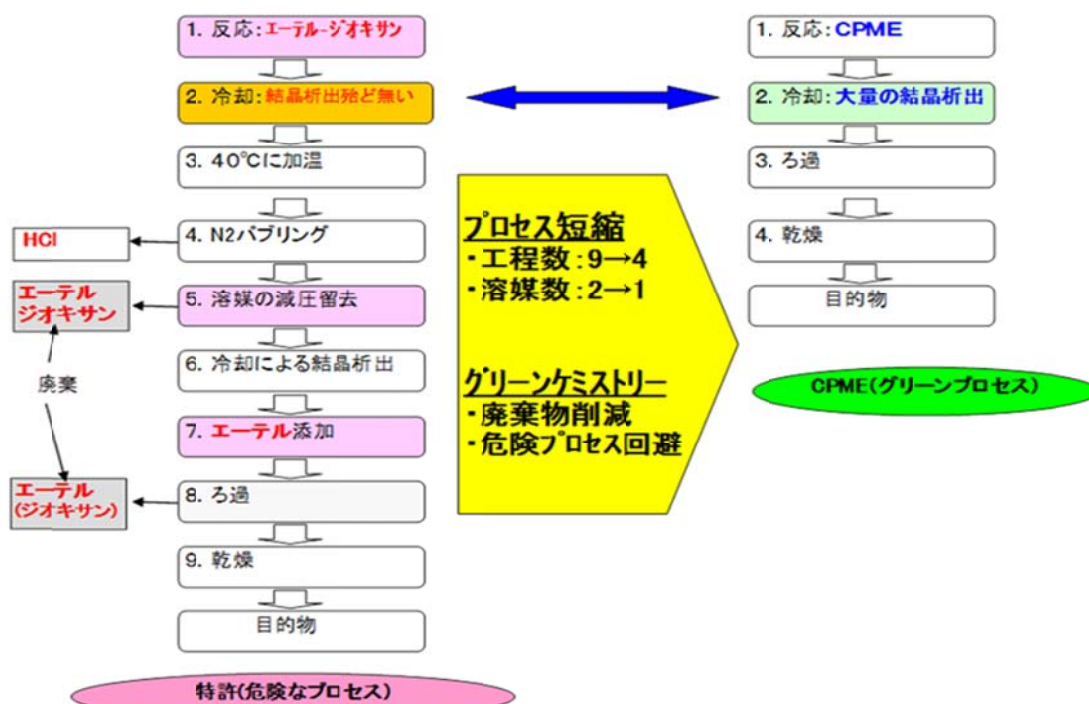
- (1) 使用する溶媒の種類や廃液の削減
- (2) 危険な溶媒の使用やそれを使用したろ過工程の回避
- (3) 工程数を大幅に減らすことができた
- (4) CPME は爆発の危険性が低いで、回収や再使用が容易となった

反応式 3-19 ピンナー反応と工程短縮



a) U.S.Pat.No.: US 6806380 B2

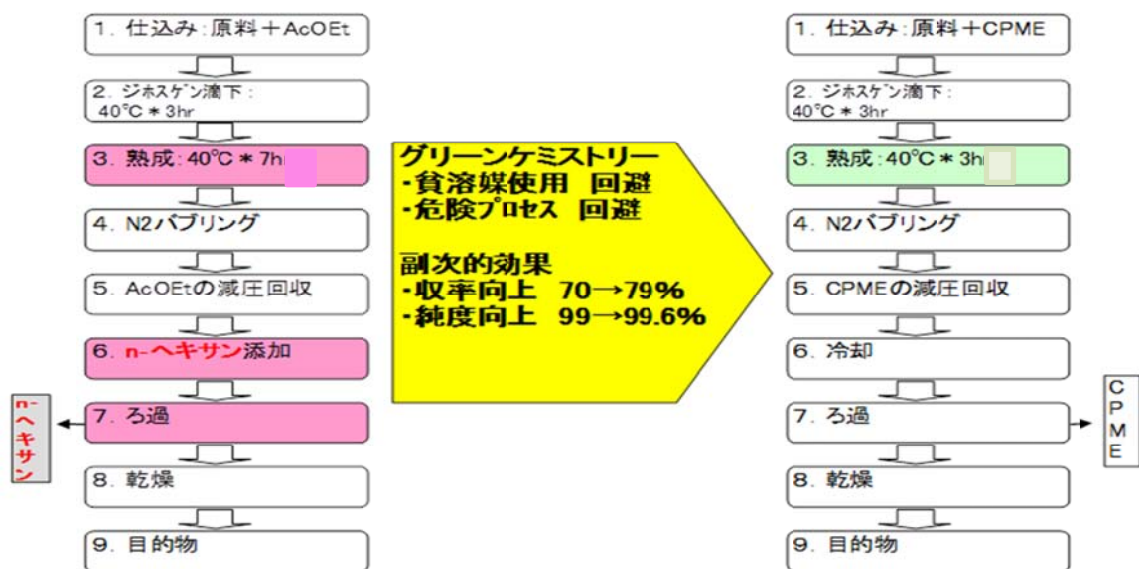
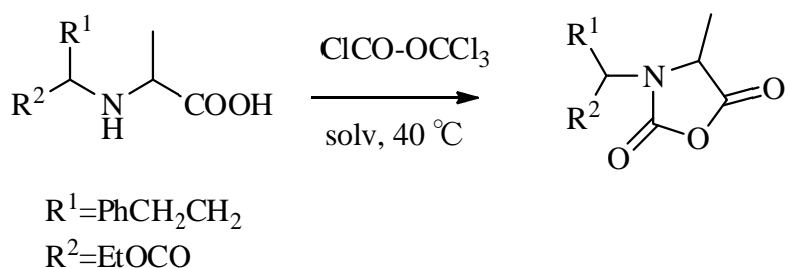
b) Work-up of CPME process is only filtration and washing.



第二項 ジホスゲンを用いた環化反応³⁹

ジホスゲンを用いる *N*-置換アラニンの環状酸無水物 (NCA) 合成に関する溶媒比較検討の結果が特許に示されている。酢酸エチル中では、40 °Cで10 時間反応した後に、濃縮し、貧溶媒である *n*-ヘキサンを添加し、析出した固体をろ過、乾燥して生成物を得ている。一方、CPME を溶媒とすると反応は6 時間で終了し、濃縮後冷却するだけで固体が析出するので、ろ過、乾燥工程のみで目的とする生成物を得ることができる。このように、CPME の使用により反応時間の短縮、変動費削減 (収率向上)、危険な工程の回避 (静電気を発生しやすく危険な *n*-ヘキサンの使用) 等、前述のピンナー反応と同様な成果が得られている。

反応式 3-20 環化反応



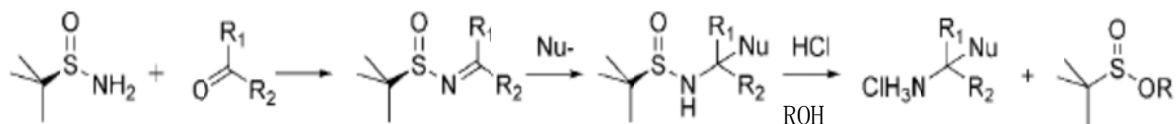
第三項 アミンの合成^{40,41,42}

従来スルフィン酸アミドからアミンへの分解には、塩化水素を含有するアルコール溶液を使用していたため、反応の進行に伴いスルフィン酸エステルが副成し、その

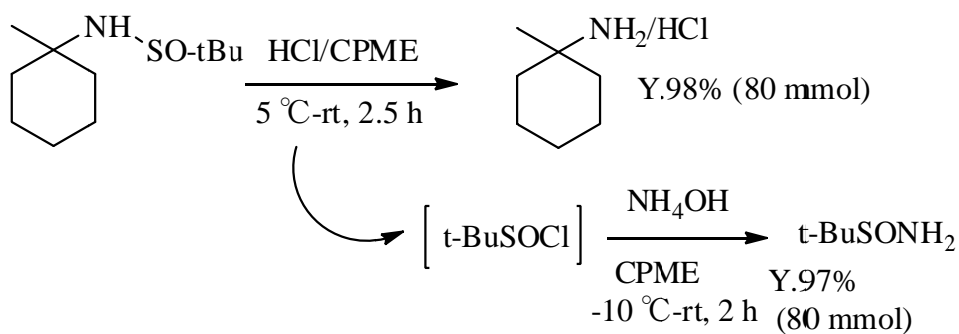
まま廃棄物となっていた。しかし、CPMEを溶媒とすることでスルフィン酸が再利用可能となり廃棄物を大幅に削減することができる。

反応式 3-21 アミン合成法

従来法



改良法

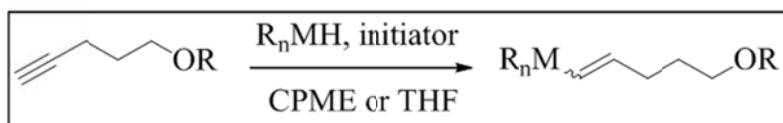


第四項 ラジカル反応およびそのワンポット化反応への応用⁴³

これまで述べてきたように、CPMEを用いる有機化学反応はほとんどイオン反応であった。一方、CPMEは過酸化物が生成しにくいので、ラジカル反応やそれらを含む多段階ワンポット合成反応への応用が期待される。ラジカル反応は一般に高温が必要となるので、沸点が高いCPMEは適した反応溶媒であると考えられる。

まずは、ラジカル反応(ヒドロスタニル化、ヒドロシリル化、ヒドロチオール化及びトリブチルスズヒドライドを用いる還元反応)へのCPMEの適用性を検討したところ、満足な結果が得られた(反応式 3-22)。従って、CPMEはラジカル反応にも適用できる溶媒である。

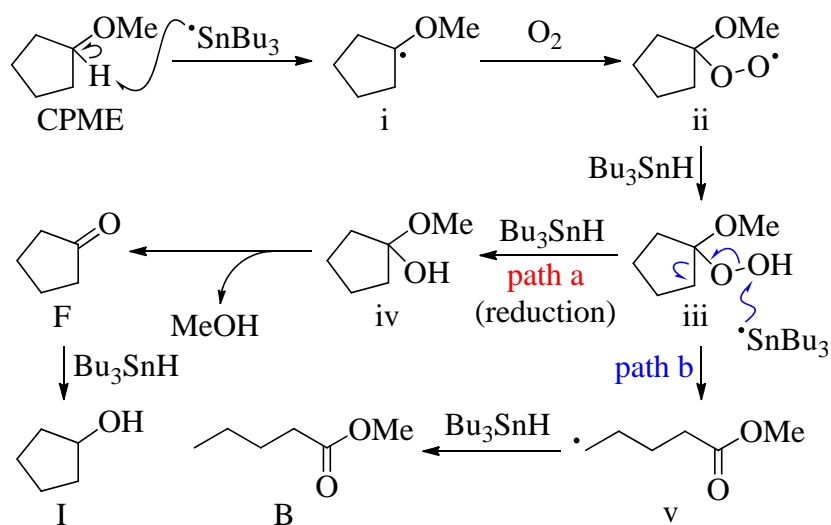
反応式 3-22 ワンポット反応



R	R _n MH	Solv	Y (%)	E/Z (%)
H	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	CPME	93	84/16
H	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	THF	98	86/14
H	(TMS) ₃ SiH	CPME	94	12/88
H	(TMS) ₃ SiH	THF	95	11/89
H	<i>n</i> -HexSH	CPME	78	48/52
H	<i>n</i> -HexSH	THF	83	48/52
TBS	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	CPME	88	80/20
TBS	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	THF	91	95/5

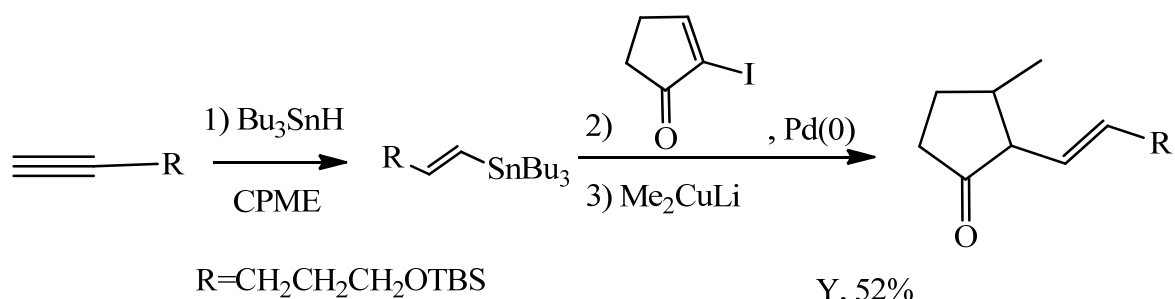
次に、CPMEのラジカル反応に対する安定性を評価するために、その回収、再使用や分解について検討した。4-ペンチン-1-オールの水素スタニル化(ラジカル開始剤存在下、トリブチルスズヒドライドを90 °Cで2時間反応する)を、繰り返し反応のモデルとして取り上げた。その結果、CPMEの回収率は83%以上でその純度は高く(99.4%以上)、4回の繰り返し使用が可能であった。この結果からCPMEはラジカル条件下で安定であり、分解の程度はごくわずかであることが明らかとなった。また、CPMEの分解生成物をGC-MSにて同定して、以下のような分解経路を推定した。すなわち、熱的ラジカル条件下、CPMEの3級水素が引き抜かれたラジカル *i* が生成し、CPME中に溶解している微量の酸素と反応してパーオキシド中間体 *iii* と与える。この中間体 *iii* から、さらなる水素の引き抜きが起こり、path aとしてシクロペンタノンやシクロペンタノールが還元的に生成する。一方、パーオキシド中間体から、path bとして、炭素炭素結合の開裂を伴い吉草酸メチルが生成する。

図 3-14 CPME の分解経路



以上の結果から、CPME中ではラジカル反応とイオン反応を組み合わせることが可能と考えられるため、反応のワンポット化についても検討した。CPME中のラジカル反応としては、炭素炭素三重結合への有機スズ化合物の付加反応を取り上げ、生成したビニルスズ化合物を、Pd触媒存在下、ビニルヨウダイドとStilleカップリングさせ、引き続きギルマン試薬を用いた1, 4-付加反応によりメチル基を導入したところ目的とする生成物が好収率で得られた。CPME中では、ラジカル付加反応とイオン反応が、ワンポットで進行することも判った。

反応式 3-24 ワンポット反応



以上のように、CPME は反応溶媒以外にも抽出溶媒や晶析溶媒としても使用できるので、溶媒の単一化及び反応のワンポット化も可能となるなど数々の利点がある。

第九節 グリーンケミストリーへの貢献

CPME の物性および製造法は、グリーンケミストリー12 条中、8 項目に該当するのでグリーン性が高い。

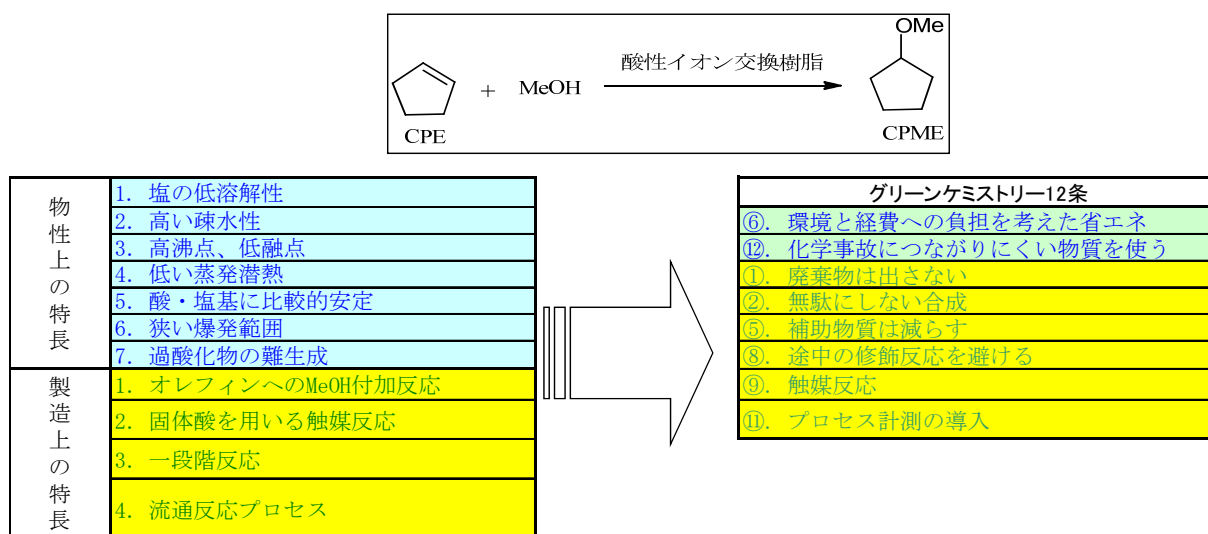
第一項 CPME の 7 つの物性上の特徴とグリーンケミストリー

CPME の 7 つの物性は、グリーンケミストリー12 条中、2 項目に該当する。一つ目は CPME の水に対する溶解性が低いため、廃水廃液の低減（低環境負荷と経費削減）が可能となる点であり、もう一方は、危険な過酸化物が生成しにくいという（化学事故につながりにくい物質の使用）特性である。

第二項 CPME の製造プロセスの特徴とグリーンケミストリー

CPME の製造プロセスは、固体酸触媒（触媒反応）存在下、シクロペンテンへのメタノールの一段階（無駄にしない、補助物質を減らす、修飾反応を避ける）付加（廃棄物を出さない）を連続的におこなうプロセス（プロセス計測を導入）で構成されており、グリーンケミストリー12 条中、6 項目をクリアしている。

図 3-15 CPME によるグリーンケミストリーへの貢献



第十節 その他事例

CPME の特徴を利用して、低沸点のエーテルや水溶性のジオキサンの代替が可能である。例えば、使用が困難となりつつある塩化水素含有酢酸エチルやジオキサン溶液、メチルリチウムのエーテル溶液、*t*-ペントキシドのエーテル溶液、ヘキサメチルジシラザンの THF 溶液の代替品として、それぞれの CPME 溶液が開発されている。また、グリニャール試薬として、メチルマグネシウムハライド、エチルマグネシウムハライドやフェニルマグネシウムハライドの CPME 溶液も開発されている。国内大学の学生実験でも、エーテル代替としての CPME の採用が増えつつある。

第四章 CPME の毒性試験とその結果⁴⁴

CPME は工業的適用性が極めて高い溶媒であることから、その毒性レベルを把握することは重要である。本章ではマウス、ラット、ウサギを用いた試験及び細菌や細胞を用いた試験を利用して毒性を評価した。まずは、短期間かつ大量に CPME に暴露する急性毒性試験を実施した。

暴露ケースとしては、以下の6通りを想定した。即ち、飲み込んだ（経口）、皮膚に付着した（経皮）、吸入した（吸入）場合のそれぞれのケースにおける全身への毒性、および皮膚に付着した（皮膚刺激性／腐食性）、眼に入った（眼刺激／腐食性）、皮膚でのアレルギー症状（皮膚感作性）の場合の局所的な毒性を評価した。ここでの刺激性とは、可逆的な応答であり、腐食性は、非可逆的な応答を意味する。

さらに、慢性的に CPME に暴露した場合の全身への毒性を評価する反復投与毒性試験を実施した。まずは、化審法で指定されている 28 日間反復経口投与毒性試験と、高次の試験として、最も暴露の可能性が高いケースである 90 日間反復吸入毒性試験を採択した。これらの試験により、CPME の無影響量 NOEL (no observed effect level) や無有害性量 NOAEL (no observed adverse effect level) を算出した。一般に、90 日反復吸入毒性試験は、労働者への化学物質暴露時のリスク評価のための試験としても使用される。因みに、米国・メルク社から、2-MeTHF と CPME のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験や変異原性試験も報告されている。⁴⁵

CPME の発がん性の有無をチェックするため、細菌、細胞、動物の骨髄を用いた変異原性試験を実施した。更には、CPME の生殖に及ぼす影響を評価するため、生殖発生試験を実施した。

これらの毒性試験は、すべて、経済協力開発機構 (OECD) の化学物質の毒性試験ガイドラインに準拠し、Good Laboratory Practice (GLP) 対応設備で実施した。⁴⁶

一般事項

試薬や材料は市販品をそのまま使用した。ラットは、Harlan UK Ltd., Charles River Laboratories NY, UK, and Japan から、ウサギは、Highgate Farm UK 又は Harlan UK Ltd から、マウスは、Harlan UK Ltd 又は Charles River UK Ltd. から購入した。サルモネラ菌 *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) は、the National Collection of Type Cultures, London, UK を用いた。大腸菌 *E. coli* (WP2uvrA/pKM101) は、the National Collections of Industrial and Marine Bacteria, Aberdeen, Scotland を使用した。Chinese Hamster Lung (CHL) Cells, strain IU は、Safepharma Laboratories Ltd. を使用した。ラット肝臓抽出物 (S9mix) は、Aroclor 1254 から誘導した。

動物飼育条件など

ラットの飼育環境は、温度 19–25 °C、相対湿度 13–70%、照明時間 12 時間 (6時から 18 時又は 7時から 19 時) を、ウサギは、温度 17–21 °C、相対湿度 30–70%、照明時間 12

時間 (6時から18時まで)を、マウスは、温度18-24 °C、相対湿度40-70%、照明時間12時間 (6時から18時又は7時から19時)をそれぞれ維持した。餌及び飲料水は標準品を自由に与えた。各々のケージはステンレス製である。

第一節 急性毒性試験 (経口、経皮、吸入、皮膚刺激性/腐食性、眼刺激性/腐食性、皮膚感作性)

第一項 急性経口毒性試験 (OECD ガイドライン 423)

規定量を1回経口投与した後14日間観察し、発現する症状および体重や病理学的変化を指標として、CPMEの質的及び量的(致死量)毒性などを評価した。すなわち、絶食させたCD(SD)ラットの胃に、強制的にCPMEの1%メチルセルロース水溶液を1回投与した。試験期間中、2,000 mg/kg(限界濃度)投与したメス3匹中、2匹が死亡したが、300 mg/kg投与群では、動物の死亡は見られなかった。一方、28日経口反復投与試験における投与濃度を決定するための予備試験において、200、500、1,000 mg/kgそれぞれの投与群のいずれにおいても、死亡した動物は見られなかった(オス、メス各3匹)。これらの結果から、ラットにおける半数致死濃度LD₅₀(rats)は、1,000-2,000 mg/kgと考えた。この値をJIS Z 7252:2009 GHSに基づく化学物質等の分類方法(GHSとは、Globally Harmonized System of Classification and labeling of Chemicals)で判断すると区分4に分類されるため、『飲み込むと有害(H302)]の表示となる。

第二項 急性経皮毒性試験 (OECD ガイドライン 402)

規定量を1回経皮投与して、14日間観察し、発現する症状および体重や病理学的変化を指標として、被験物質の質的及び量的(致死量)毒性を評価した。具体的には、2,000 mg/kg(限界濃度)のCPMEを、CD(SD)ラット(オス、メス各5匹)の皮膚に塗布した。試験終了後、死亡動物や全身的な影響は認められなかった。この結果から、ラットでの半数致死濃度LD₅₀(rats)は>2,000 mg/kgと結論した。この値を前述のJIS分類方法に従って判断すると区分外に分類されるため、CPMEの経皮毒性は低い。

第三項 急性吸入毒性試験 (OECD ガイドライン 403)

規定濃度を1回吸入投与した後、14日間観察し、発現する症状及び体重や病理学的変化を指標として、被験物質の質的及び量的(致死量)毒性を評価した。具体的には、21.5 mg/L(限界濃度)のCPMEをCD(SD)ラット(オス、メス各5匹)に4時間経鼻吸入させたが、試験終了後、死亡動物や全身的な影響は認められなかった。この結果から、ラットでの半数致死濃度LC₅₀(rats, 4hr)は>21.5 mg/Lと結論した。この値を前述のJIS分類方法に従って判断すると区分外に分類されるため、CPMEの吸入毒性は低い。

第四項 皮膚刺激性／腐食性試験（ウサギ；OECD ガイドライン 404）

0.5 mL の CPME を、New Zealand White strain ウサギ（メス 3 匹）の剃毛した皮膚（1 インチ四方）に 4 時間閉塞塗布した。経時的（1、24、48、72 時間後）に紅斑／痂皮および浮腫の発現の有無を評価したところ、14 日間の観察期間に軽微～中程度の明確な皮膚刺激が認められたことから、ある程度の皮膚刺激性を有することが判った。前述の JIS 分類方法に従って判断すると区分 2 に分類され、『皮膚刺激（H315）』に該当する。

第五項 眼刺激性／腐食性試験（ウサギ；OECD ガイドライン 405）

0.1 mL の CPME を、New Zealand White strain ウサギ（メス 3 匹）に点眼した。経時的（1、24、48、72 時間後）に、角膜混濁、虹彩炎、結膜発赤、結膜浮腫の有無で刺激性の程度を評価したところ、結膜にのみ軽微～中程度の明確な刺激性が認められた。なおこの症状は 14 日間の継続的な観察期間の間に回復したが、明確な眼刺激性を有することが明らかとなった。前述の JIS 分類方法に従って判断すると、区分 2 に分類され、『強い眼刺激（H319）』に該当する。

第六項 皮膚感作性：局所リンパ節試験（マウス；OECD ガイドライン 429）

皮膚感作性はアレルギー反応の一種で、化学物質により免疫反応が亢進され皮膚にかぶれが生じる現象である。感作性を持つ物質によりリンパ節中の感作 T 型細胞が増殖し、再び同一化学物質に触れると認識された T 型細胞からリンホカインが放出され皮膚炎症を引き起こす。まず、CPME をマウスに皮内注射し、感作暴露させる。0～14 日間の無処置期間（感作期間）後、惹起暴露を実施し皮膚反応の広がりと程度を対照動物と比較した。

すなわち、CBA/Ca マウス（各群メス 4 匹で構成した 4 群）に対して、0、25、50、100%v/v の CPME を静注した。希釈液は、アセトン-オリーブオイル（4:1 v/v）である。放射性チミジンの取り込み量を指標として、CPME 投与群と対照群の比を比較したところ、それぞれ 1.2、1.3、2.6 倍を示し、最大でも 2.6 倍であった。本試験における陽性の判断はこの比が 3 以上であることから陰性と判断した。ポジティブコントロールには、ヘキシルシンナムアルデヒドを用いた。

以上の急性毒性試験結果から、CPME は、ある程度の刺激性を示すものの皮膚感作性のない低毒性（経口）溶媒であると判断した。

第二節 反復投与毒性試験（28日経口、90日吸入）

反復投与毒性試験は、CPMEを28又は90日間ラットに投与し、28又は90日間投与後の一般状態観察、死亡率、体重、摂餌・摂水量、血液検査、血液生化学検査、尿検査、機能検査、解剖・病理学検査、器官重量検査などを行い、化学物質の無影響量NOEL（no observed effect level）あるいは無毒性量NOAEL（no observed adverse effect level）を求めるものである。

第一項 げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験（ラット；OECDガイドライン407）

CD(SD)IGS BRラット（各群オス、メス各5匹）を使い、1日1回、28日間それぞれ異なる容量のCPME、15、150、700 mg/kg/dayを、それぞれ3、30、140 mg/mlの濃度になるようにコーン油で希釈して連続強制経口投与した。

高用量群：700mg/kg/day、高用量回復群、中用量群：150mg/kg/day、低用量群：15mg/kg/day、対照群：0mg/kg/day（コーン油のみ）、対照回復群を用いて、それぞれ評価した。各群ごとに、さらにそれぞれ3群の動物を用いて検討した。回復群は、それぞれ28日間の連続投与後に14日間の無投与期間を設けて最終検査した。

<一般症状、死亡動物>

試験開始から12日-15日の間に、高用量群オス3例、高用量回復群オス3例を症状悪化のため屠殺した。残りの高用量群オス動物については16日の投与を行わずに、試験終了とし、引き続き回復試験を開始した。高用量群メス及び中用量群、低用量の群動物には死亡例や重篤な症状変化は観察されなかった。

<臨床兆候>

高用量群オスでは、投与期間中の散発的な流涎のほか、屠殺前に認められた運動性低下、立毛、異常歩行、身体振線、痙攣、うずくまり姿勢、急速呼吸及び削瘦があった。高用量群メスでは、投与期間後半に流涎と被毛湿潤が頻回に認められた。中用量群オスでも流涎が2回認められた。中用量群メス及び低用量群のオス、メスともに、臨床兆候は認められなかった。

<体重>

試験16日間までに屠殺された高用量群オス、高用量回復群オス動物については体重増加率が大幅に低下した。高用量群メス、高用量回復群メス動物については体重増加率の低下が認められた。中用量群及び低用量群オスメス動物に重大な変化はなかった。

<血液形態学、生化学検査>

高用量群のオス、メスそれぞれで変化が散見された。中用量群メス、低用量群メスに軽度の変化が生じた。中用量群オス、低用量群オスでは重大な変化は認められなかった。

<尿検査>

高用量群メスについては蛋白、ケトンの指標にプラスの変化が観察された。中用量群オスの場合には蛋白、塩化物の指標にマイナスの変化が認められた。中用量群メス及び低用量群では重大な変化は確認されなかった。

<臓器重量、臓器剖検肉眼所見>

強制経口投与開始16日目までに屠殺された高用量群オス、高用量回復群オスではマイナスの変化が散見された。高用量群メス、中用量群、低用量群では特筆すべき変化は見られなかった。

<組織病理検査>

肉眼的変化としては、強制経口投与開始16日目までに屠殺された高用量群オスの場合に、1例で変化が認められた。高用量群メス、中用量群、低用量群では特別な変化はなかった。顕微鏡的变化としては、16日目までに屠殺された高用量群オスにおいて、胃粘膜及び粘膜固有層の壊死が6例中4例に見られた。高用量群メス、中用量群及び低用量群では特筆すべき変化は認められなかった。

<神経行動スクリーニング(第4週の検査)>

高用量群メスの平均運動性は昂進したが、高用量回復群メスの運動性は対照群と比較して差がなかった。

<結論> 無影響量(NOEL)、無毒性量(NOEL)は、以下と結論した。

	オス	メス	(mg/kg/day)
NOEL	15	150	
NOAEL	150*	150	

第二項 亜慢性吸入毒性：90日試験（ラット；OECDガイドライン413）

亜慢性吸入毒性試験は、主として当該化学物質を業務上使用する作業員のリスクを評価し、規制濃度を設定するために実施される。

CD(SD)IGSラット(各群オス、メス各10匹)に、気化したCPMEを、6時間/日、5日/週、13週間反復して全身吸入暴露し、その毒性を評価した。暴露終了後、28日間の回復期間を設けて回復状況を確認した。暴露の目標濃度は0.2、0.4、0.8および4.0 mg/Lとし、被験物質を暴露しない対照群も設けた。暴露濃度の実測値は、それぞれオスでは0.23、0.43、0.87 および4.72 mg/L、雌では0.22、0.44、0.84 および4.67mg/Lであった。

4.0 mg/L濃度群のオス、メスでは、全身吸入暴露期間中、流涎および鼻汁が認められた。体重の低下が4.0 mg/L濃度群のオス、メスに、また、体重増加量の低値が4.0 mg/L濃度群のオスに認められた。体重の低下は、4.0 mg/L濃度群のオス、メス双方の回復期間中も継続したが、体重増加量については回復が認められた。なお、摂餌量の低値が4.0 mg/L濃度群のメスで認められたが、回復期間に入ると解消された。血液生化学的検査については、4.0 mg/L濃度群のオスでALAT (GPT) およびカリウムの高値が認められた。これらの変化は回復期間には認められなかった。病理学的検査では、4.0 mg/L濃度群のオスの場合に、腎臓の絶対および相対重量の高値とともに腎臓の近

位尿細管上皮における硝子滴の出現が認められた。さらに、膀胱の粘膜上皮の単純性過形成が4.0 mg/L濃度群のオスおよびメスで認められたが、回復期間終了後の解剖では、これらの変化は確認されなかった。血液学的検査ならびに眼科学的検査では、被験物質投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

CPME蒸気を13週間反復して全身吸入暴露した結果、4.0 mg/L濃度群で被験物質投与に起因した変化が認められた。従って、本試験条件下におけるNOEL及びNOAELは、オスでは208 ppm (20° C, 1気圧, 実測値0.87 mg/L から換算)、メスでは201 ppm (20° C, 1気圧, 実測値0.84 mg/L から換算)と結論した。また、LOAEL(最少毒性量)は、1,130 ppm (オス)、1,119 ppm (メス)であった。認められた全ての変化は、28日の回復期間中に回復性が確認された。

汎用されている既存溶媒(メタノール、トルエン、酢酸エチル、THF)の90日反復吸入毒性試験の結果^{47-50a}と比較した。CPMEのNOAELは、他の汎用されているプロセス溶媒に比して低いが、LOAELは、ほぼ同程度であった。

表 4-1 他のプロセス溶媒との比較

溶媒	NOEL	LOAEL
CPME	201	1119
メタノール ⁴⁷	100	1000
トルエン ⁴⁸	625	1250
酢酸エチル ⁴⁹	-	350
THF ^{50a}	500	1500

LOAEL : Low Observable Adverse Effect Level

以上、第一項に示したラットの28日反復経口投与毒性試験から、CPMEのNOELは、15 mg/kg/day (オス)、150 mg/kg/day (メス)と結論した。また、第二項のラットの90日反復吸入投与毒性試験から、NOELは208 ppm (オス)、201 ppm (メス)であった。また、LOAELは1,130 ppm (オス)、1,119 ppm (メス)であり、この値は他の汎用されているプロセス溶媒(メタノール、トルエン、酢酸エチル、THF)とほぼ同じであった。

第三節 変異原性試験（細菌復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）

突然変異を引き起こす性質である変異原性（mutagenicity）と発がん性には高い相関があることが知られている。発がん性の試験には膨大な費用（1億円以上）と期間（3年）を要するため、発がん性予測のスクリーニングとして変異原性試験が広く用いられている。特にAmes試験（微生物を用いる復帰突然変異試験）は、多くの化学物質の評価に採用されている試験である。

第一項 細菌復帰突然変異試験（Ames試験；OECDガイドライン471）

Ames試験は、米国のAmes博士により開発された変異原性試験の一つで、多くの化学物質の安全性の指針として実施されている。本試験は、必須アミノ酸のヒスチジンあるいはトリプトファンがないと生育できないように変異させた（ヒスチジン要求性、トリプトファン要求性）サルモネラ菌や大腸菌を、変異原性物質で処理すると菌が分裂する過程で元のヒスチジンやトリプトファン非要求性株に戻る（復帰突然変異）を利用した試験である。変異したヒスチジンやトリプトファン非要求性株はヒスチジンやトリプトファンを自己生産して増殖しコロニーを形成するので、このコロニー数を計測することにより変異原性が陽性か陰性かを知ることができる。通常は5菌株（サルモネラ菌4株並びに大腸菌1株）を使用する。生体内の代謝活性により変異原となる物質も知られているため、ラットの肝臓抽出物（S9mix）を加えた代謝活性系での試験も同時に行う。コロニー数が溶媒対照の2倍以上で用量依存性が見られる場合、陽性と判定する。

ヒスチジン要求性サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)変異4株(TA98、TA100、TA1535、TA1537)とトリプトファン要求性大腸菌(*Escherichia Coli*)変異1株(WP2uvrA/pKM101)に、CPMEジメチルスルフォキシド(DMSO)溶液を添加した。アロクロール1254で誘導したラット肝調製物(S9mix)を添加した場合と、未添加の場合の比較では、試験を独立して2回実施した。初回の試験(用量設定試験)では、標準的なプレート取込み法を採用したが、第2回目の試験ではプレインキュベーションを実施した。CPMEの最高濃度は、5000 μ g/プレート(標準)とし、一連の希釈濃度(約1/21log₁₀倍)を採用した。その結果、いずれの変異原性試験でも試験株に対する毒性は見られず、変異原性は認められなかった。なお、S9mix無添加系のポジティブコントロールとして、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、AF-2を、添加系のポジティブコントロールとして、2-アミノアントラセンやベンゾピレンを用いた。

第二項 哺乳類のin vitro 染色体異常試験（OECDガイドライン473）

本試験の目的は、哺乳類培養細胞での染色体の構造異常を生じる化学物質を特定することである。この試験で陽性の多くの物質は哺乳類で発がん性を示すが、完全な相関関係はない。チャイニーズハムスターの肺細胞（CHL）strain株を、代謝活性化

物質共在下または非共在下で一定濃度の CPME に暴露させる。用量依存的に染色体異常細胞が発現したり増加することなどが陽性の判定基準である。

〈短時間処理〉

CPME に 3 時間暴露させた後、12 時間回復した。第 1 回目の試験では、S9mix を添加した場合と無添加の場合、10mM の最高濃度を始めとして 8 種の異なる濃度で試験を行い、いずれも、細胞に対する毒性や染色体の異常が認められないことを確認した。

第 2 回試験は、CPME に 3 時間暴露させた後、12 時間回復し、S9mix 添加で 10mM の最高濃度を始めとして 5 種の異なる濃度で試験を行い、いずれも、細胞毒性や染色体異常が認められないことを確認した。

〈連続処理〉

CPME に 15 時間暴露させた後、S9mix 無添加で 10mM の最高濃度を始めとして 5 種の異なる濃度で試験を行い、いずれも、細胞毒性や染色体異常が認められないことを確認した。

上述のいずれの試験においても、染色体構造異常や数的異常を示す細胞の出現頻度は、対照と比較して有意に増加することはないと、CPME が陰性であることを明らかにした。なお、S9mix 無添加系の場合のポジティブコントロールはマイトマイシン C を使用し、添加系の場合にはシクロフォスファミドを用いた。

第三項 哺乳類赤血球小核試験 (in vivo ; OECD ガイドライン 474)

本試験は、種間、組織間及び遺伝学的評価項目で違いがあるとしても、in vivo 代謝、薬物動態学及び DNA 修復過程などの因子について考察できるため、変異原性評価にあたりとくに重要である。CPME を、CD-1 マウスに 500、1000、2000 mg/kg 単回強制経口投与し、24 時間後に屠殺して骨髄を抽出し、標本を作成後染色したところ、幼若な赤血球中に出現する小核が有意に増加していないことが明らかとなった（小核細胞数の用量依存的な増加または 1 サンプルング時の 1 用量群における小核細胞数の明確な増加などが陽性の判定基準となる）。

したがって、CPME が陰性であることが明らかとなった。なお、ポジティブコントロールとしてマイトマイシン C を用いた。

第四節 生殖／発生毒性スクリーニング試験 (ラット ; OECD ガイドライン 421)

本試験は、CPME がメス、オス双方の生殖能、すなわち生殖腺機能、交尾行動、受胎、仔動物の生存性に及ぼす影響、分娩などに与える影響を評価する。CD (SD) ラット 3 群 (各群オス、メス各 10 匹) に、異なる 3 濃度 (50、150、450 mg/kg) の CPME を毎日強制経口投与した。オスについては、屠殺予定日の前日まで (前日を含む) 少なくとも 4 週間 (交配前 2 週間、交配期間中および交配後約 2 週間) 継続して投与した。すなわち、交配前に 2 週間の投与期間を設け、その後、全体で少なくとも 4 週間の投与を行ないながら交配／受胎能を観察した。メスについては、試験期間を通じて継続的に投与した

(4週間プラス7日)。この投与期間には交配前2週間（少なくとも性周期全体を2回分含むようにする）、受胎までの期間（個体ごとに異なる）、妊娠期間および分娩後少なくとも4日間を含み、屠殺予定日の前日まで（前日を含む）投与を継続した。

450 mg/kg/dayを投与した親動物において、オスでは体重増加の低値、オス、メス双方における食欲低下、分娩期間の延長等の穏やかな毒性が観察された。したがって、NOELは150 mg/kg/day、NOAELは450 mg/kg/dayと算出され、THFと同程度であった。^{50b} また、交配行動を含む生殖能力、受胎、仔動物の生存および7日齢までの発達に関する投与の影響はなかった。

第五節 毒性試験まとめ

上述した毒性試験の結果をまとめた（表 4-2）。これらの結果から、CPME は、皮膚及び眼刺激性を有するものの急性毒性（経口、経皮、吸入）は比較的低い。加えて、変異原性や皮膚感作性は、共に陰性であることが明らかとなった。また、CPME は汎用されるプロセス溶媒とほぼ同程度の LOAEL を示したので、これらの溶媒とほぼ同程度の毒性レベルを有すると判断した。JIS 分類方法に従い、特に飲み込まないこと、皮膚や眼に付けない注意が重要である。

表 4-2 CPME の毒性試験結果

	毒性試験	OECD ガイドラ イン	結果	表示	JIS
急性毒性	急性経口毒性試験	423	LD ₅₀ (ラット) =1,000-2,000 mg/kg	H302	区分4
	急性経皮毒性試験	402	LD ₅₀ (ラット) >2,000 mg/kg		区分外
	急性吸入毒性試験	403	LC ₅₀ (ラット) >21.5 mg/L		区分外
局所刺激性	皮膚刺激性/腐食性試験	404	ウサギ：軽微～中程度の明確な皮膚刺激が見られた	H315	区分2
	眼刺激性/腐食性試験	405	ウサギ：結膜のみに軽微～中程度の明確な刺激性が見られたが、14日間の間に回復した	H319	区分2
感作性	皮膚感作性(LLNA)	429	陰性		
反復投与 毒性	28日反復経口投与毒性試験	407	NOEL=15 mg/kg/day (オス), 150 mg/kg/day (メス)		
	90日反復吸入投与毒性試験	413	NOEL=208 ppm (オス), 201 ppm (メス)		
変異原性	細菌復帰突然変異試験(Ames試験)	471	陰性		
	染色体異常試験	473	陰性		
	小核試験	474	陰性		
生殖発生 毒性	生殖/発生毒性スクリーニング試験	421	NOEL=150 mg/kg/day、NOAEL=450 mg/kg/day(生殖機能に関して) 交配行動を含む生殖能力、受胎、仔動物の生存および7日齢までの発達に関して投与の影響は認められず		

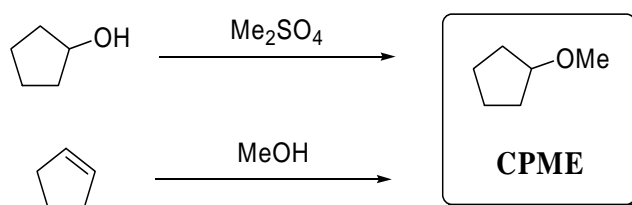
なお、本毒性試験結果により各国における法規制対応を行い、現在、日本、米国、欧州（EU）、スイス、カナダ、韓国、台湾、中国で認可を受け、実際に使用されている。

第五章 CPME の工業的製造法の確立

第一節 既存合成法^{9,51}

CPME の合成法について文献調査したところ、シクロペンタノール (CPL) のメチル化を利用した方法がほとんどで、副生物の生成やジメチル硫酸のような危険な副原料を使用するなど工業的には満足できない方法であった。唯一の工業的製造法と思われる三井化学の特許 (シクロペンテンへの MeOH 付加反応) は、収率は高いが高圧反応であり課題が残っていた。

反応式 5-1 CPME の合成法

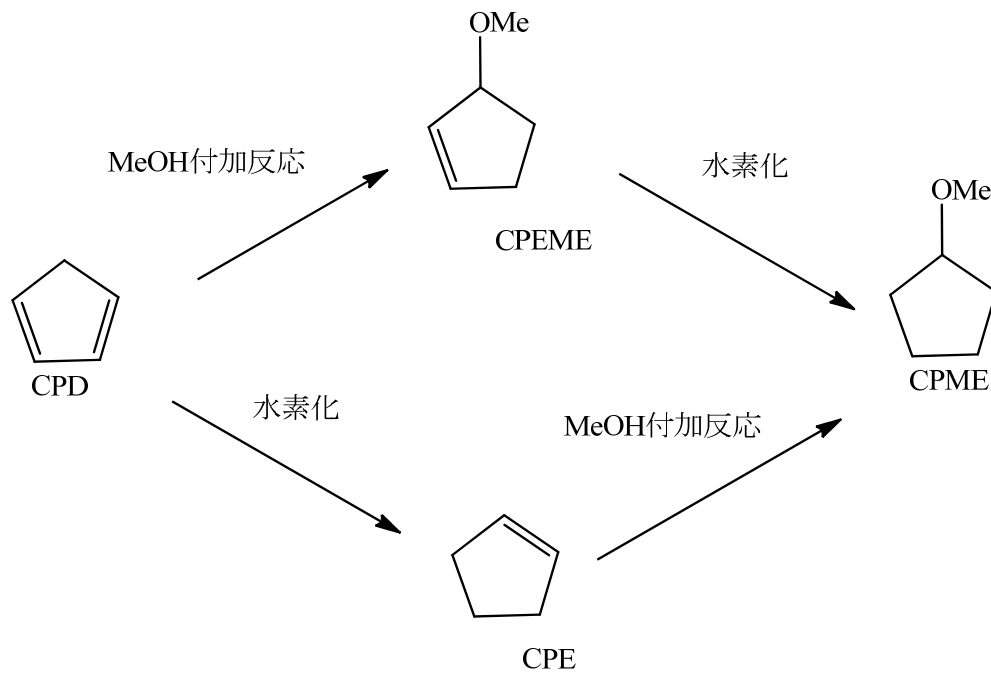


サステイナブルケミストリーの観点から、副生成物を伴わない反応の開発が強く望まれている。特に、アトムエフィシエンシー (原子効率) が 1 ならびに E ファクター (環境指数) が 0 の反応が望ましい。

例えば付加反応はアトムエフィシエンシーが 1 を満足するため重要であり、更に反応を触媒化し、触媒の回収や再利用可能なプロセスが構築できるならば、E ファクター 0 も達成できる。

このような理想的なプロセスの構築を目指して、常圧条件下、シクロペンテン (CPE) への MeOH の付加反応による CPME の工業的製造法の開発に着手した。触媒としては液相触媒及び固体触媒を、原料としてはシクロペンタジエン (CPD) 及び CPE をそれぞれ候補として、合計 4 種の合成法を検討することとした。CPD を原料とする場合は、2-シクロペンテニルメチルエーテル (CPEME) を中間体とし、更に水素化を行い CPME を得る 2 段階の合成法の開発となる。開発目標としては CPE 基準の (CPME 又は CPEME) 選択性 > 90%、ラボにおいて 1,000 時間の連続安定運転を掲げた。

反応式 5-2 CPME の製造法検討



第二節 液相触媒反応の検討⁵²

第一項 CPD を原料とした検討

原料である CPD は、ジシクロペンタジエンを熱分解して合成されるが、ハンドリングや安定性等の理由から、CPD を原料とした合成法はほとんど検討されていない。そこで、CPD へのアルコール付加反応による CPEME の合成法を検索したところ、0 価パラジウムを触媒とした反応例を見出した（反応式 5-3）。⁵³ しかしこの反応は、110 °C の加熱を必要とするだけでなく CPD 転化率 57%、CPEME 選択性も 8% と低いものであった。この原因は、CPD の二量化反応（ジシクロペンタジエンの生成）が優先しているためである。そこで、選択性の高い触媒の探索を行った。以下に、液相触媒系における代表的な反応チャートを示す（図 5-1）。

反応式 5-3 CPD への MeOH 付加反応例

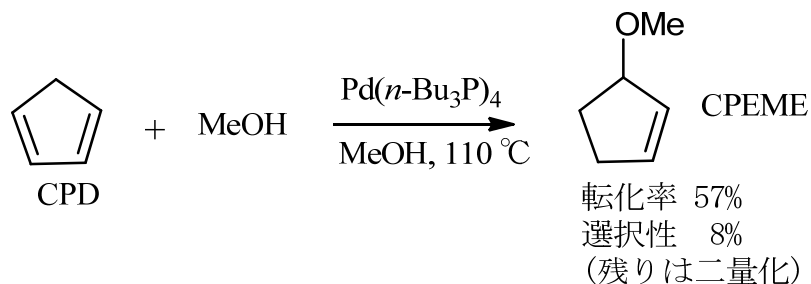
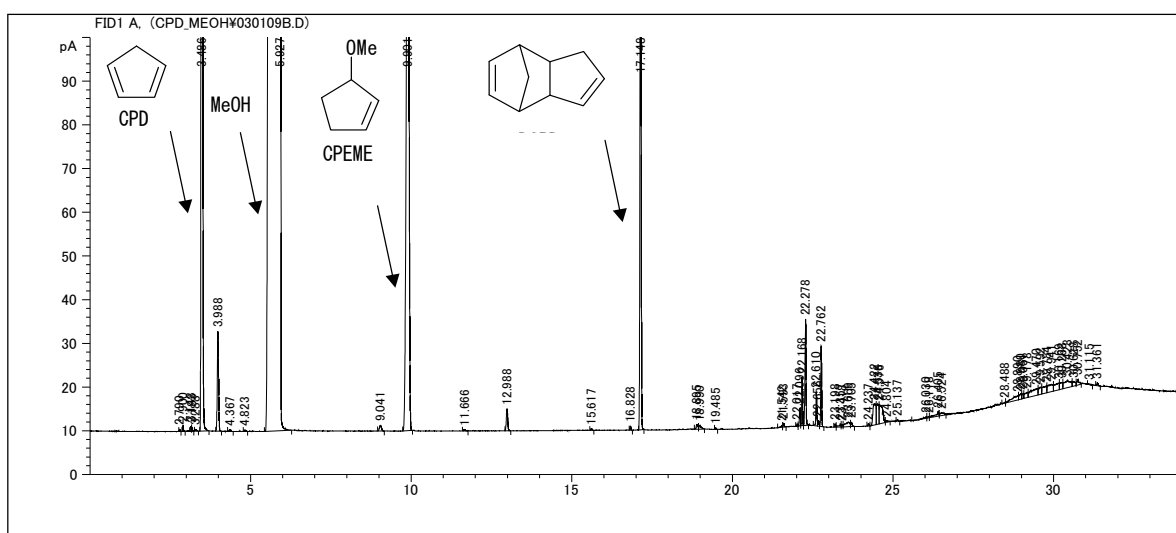


図 5-1 CPD へのメタノール付加反応 (代表的な GC チャート)



(1) . CPD への MeOH 付加反応 (一括法)

CPD の二量化を防止するため、遷移金属触媒を中心に低温で進行する反応を検討した。

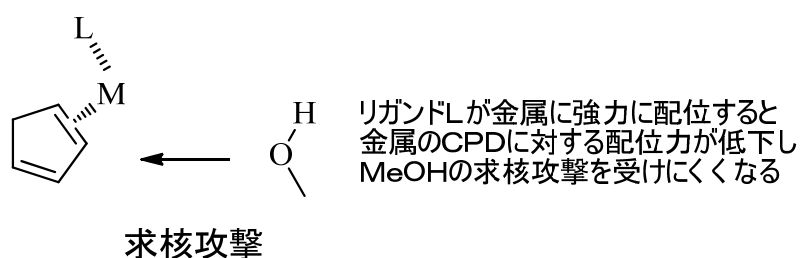
表 5-1 CPD へのメタノール付加反応

No	触媒	PPh ₃	CPD転化率 (%)	CPEME選択性 (%)
1	K ₂ PdBr ₄		45.05	42.52
2	Pd(acac) ₂		36.71	0.32
3	RuCl ₃ ·H ₂ O		40.47	23.8
4	RuCl ₃ ·H ₂ O	1eq	41.61	2.88
5	Na ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]		40.23	17.8
6	Na ₃ [PMo ₁₂ O ₄₀]		37.96	23.92

反応条件 反応温度=40 °C, CPD/MeOH=1/10 (モル比), 触媒量 3 mol%
($\text{Na}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ 、 $\text{Na}_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ は 10 wt%) , 反応時間=5 h

この結果から、酸化数の高い遷移金属塩ほど活性が高い、ホスフィンをリガンドとして加えると活性が低下するという2つの問題点が判明した。これは酸化数が低い金属や、強力なリガンドが配位した金属では、CPDのC=C二重結合に対する配位力が低下し、良好な触媒活性が発現しないためと考えた(図5-2)。

図5-2：触媒種による反応性の差



また、低温では良好な転化率を維持したまま選択性も大幅に向上したので、選択性を向上させる方策としてCPDの分割添加を検討した。

(2) . CPD への MeOH 付加反応 (分割添加)⁵⁴

表5-2 CPDの分割添加

	CPD変換率 (%)	CPEME選択性 (%)
一括添加	53.76	37.35
分割添加	63.76	68.4

反応条件 反応温度=40 °C, CPD/MeOH=1/10 (モル比), $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4$ 2 mol%, 反応時間=12 h (定量ポンプにより、CPDを10回に分けて1時間毎に添加)

分割添加の結果CPEMEの選択性が2倍近く向上した(表5-2)。この反応は新規性も高く、CPMEの合成法のみならず、分子内に存在する炭素炭素二重結合の修飾も可能であるため一般性ある有機合成法としての応用も期待される。しかしCPDの二量化は避けられず、収率向上が期待できないため、この方法の検討は断念した。

第二項 CPEを原料とした検討

次に、均一系液相反応として、CPEへのメタノール付加反応を検討した。

反応式 5-4 CPE への MeOH 付加反応 (触媒検討)

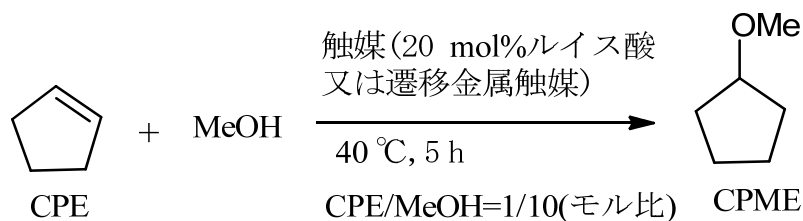


表 5-6 CPE への MeOH 付加反応 (40 °C, 常圧)

No	触媒 (2モル%)	CPE転化率.(%)	CPME選択性(%)
1	Sc(OTf) ₂	3.48	95.28
2	Cu(OTf) ₂	4.21	89.17
3	RhCl ₃ ·3H ₂ O	3.29	0
4	RuCl ₃ ·H ₂ O	2.88	0

常圧、40 °Cでは、90%以上の CPME 選択性を達成できたが、CPE 転化率が非常に低いので、反応温度を 120 °C、圧力を 1 MPa にあげて検討することとした (表 5-7)。

表 5-7 CPE への MeOH 付加反応 (120 °C、1 MPa)

No	触媒 (モル%)	CPE転化率 (%)	CPME選択性(%)
1	Sc(OTf) ₂ 2%	5.19	87.34
2	Cu(OTf) ₂ 2%	4.98	85.01
3*	Sc(OTf) ₂	10.59	80.02
4*	Cu(OTf) ₂	11.38	73.23
5*	RuCl ₃ ·H ₂ O	6.22	0
6*	PdCl ₂ (MeCN) ₂	4.92	23.86
7*	Na ₃ [PMo ₁₂ O ₄₀]	12.35	92.63
8*	Na ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	13.48	87.13

* : 10モル%使用

その結果 CPE 転化率は若干改善されたが満足いくものではなかった (No1 及び 2)。また、触媒量を増量 (10 mol%) しても CPE 転化率は 10%程度であり、モリブドリン酸ナトリウムの場合を除いて CPME 選択性の低下が認められた。なお、Pd や Ru 触媒は、活性が低く到底実用的には使用できないと判断した。

CPE 転化率の向上を目指して、比較的 CPME 選択性の高いモリブドリン酸ナトリウムやタングストリン酸ナトリウムを触媒として、原料組成 (CPE/MeOH モル比) を検討した (表 5-8)。

表 5-8 原料組成 (CPE/MeOH モル比) の検討 (1 MPa、120 °C、6 h)

触媒	CPE/MeOH(モル比)	CPE転化率 (%)	CPME選択性 (%)
Na ₃ [PMo ₁₂ O ₄₀]	10/1	28.28	18.82
	1/10	12.35	92.63
Na ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	10/1	29.01	19.31
	1/10	13.48	87.13

CPE が過剰であると、CPE を基準とした CPME 選択性は大きく低下した。オレフィン同士が酸触媒によりオリゴマー化しているものと考えられる。CPE は MeOH より高価であるため、過剰量の CPE の使用は現実的ではない。また、MeOH を過剰にしても、CPE 転化率は期待したほど向上しない。MeOH が大量に存在しているため、酸触媒の周囲に孤立電子対リッチなメタノールがバルク状に配位して触媒活性を低下させているものと推測される。以上のように、液相触媒系では、触媒活性の低下が著しいため、実用的合成法の確立は困難であると判断した。

第三節 固体酸触媒反応の検討

固体触媒の利点として、触媒の分離や除去が不要なので、効率よく反応を行うことができる点が挙げられる。

第一項 CPD を原料とした反応

固体酸の代表として、安価な酸性イオン交換樹脂の適用を検討した (反応条件：反応温度=40 °C、CPD/MeOH=1/2 (モル比)、触媒 (陽イオン交換樹脂；アンバーリスト A-15, H⁺型) 25 wt%, 反応時間=6 h)。

反応温度を CPD の沸点以下に設定したが、CPD/MeOH=1/2 (モル比) では CPD が重合し反応液が固化した。また、反応液中の CPME の生成量は 2%程度であり、ほとんどがジシクロペンタジエンに変化していた。MeOH を大過剰 (CPD/MeOH=1/10 モル比) 使用しても、イオン交換樹脂に大量のタール分が付着して CPME はほとんど得られなかった。従って、ジエンへの MeOH 付加反応にはプロトン酸触媒は適していないと判断し、これ以上の検討は断念した。

第二項 CPE を原料とした反応

(1) . バッチ反応での検討

第一項と同様に、安価な酸性イオン交換樹脂を触媒として 100 °C、10 MPa で原料組成 (CPE/MeOH モル比) と反応温度について検討を加えた。

反応式 5-5 イオン交換樹脂を用いるバッチ反応

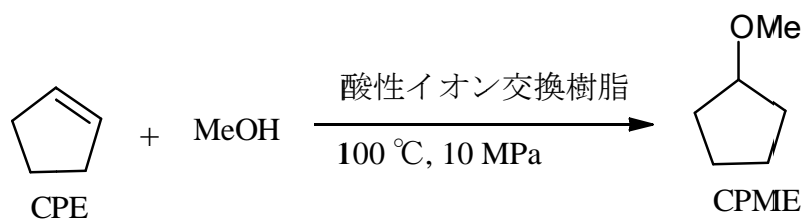
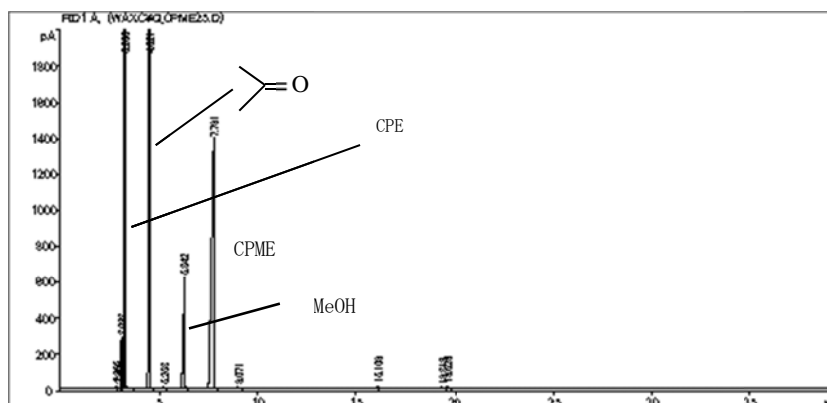
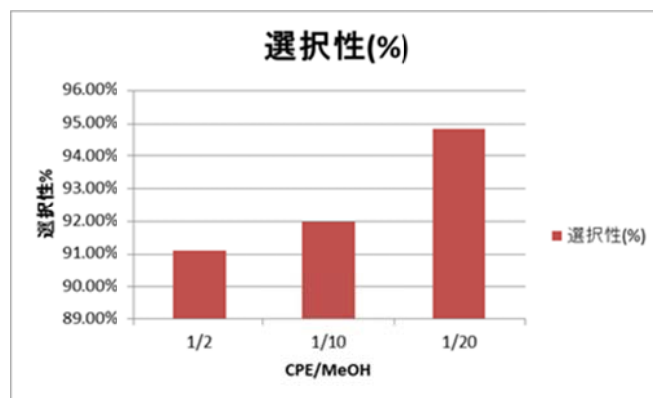


図 5-3 CPE への MeOH 付加反応 (代表的なチャート)



① 原料組成 (CPE/MeOH モル比) の検討

図 5-4 原料組成 (CPE/MeOH モル比)

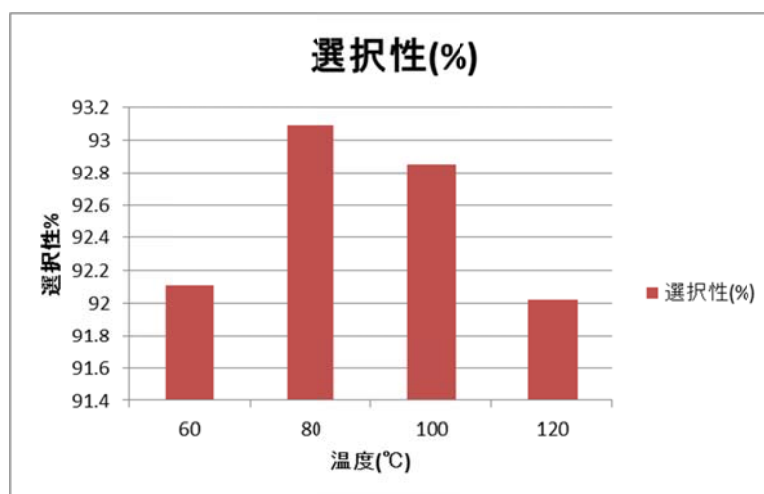


反応条件 反応温度 100 °C、反応時間=5 h、10 MPa、触媒（陽イオン交換樹脂；Z-1，H⁺型）25 wt%

MeOH の増量により 94%を超える CPME 選択性が達成されたが、実用性を考慮すると未反応の MeOH の回収に大きなコストがかかるなどの問題点が残った。

② 反応温度の検討

図 5-5 反応温度



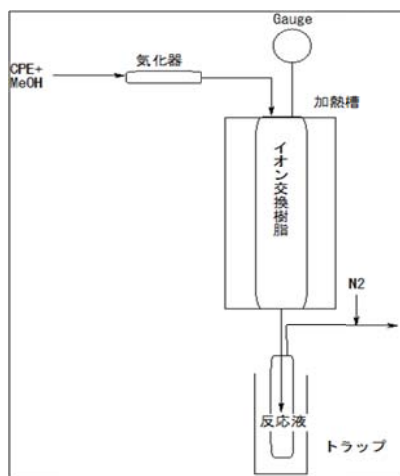
反応条件 CPE/MeOH モル比=1/2、反応時間=5 h、触媒（陽イオン交換樹脂；Z-1，H⁺型）25 wt%

陽イオン交換樹脂を触媒としたバッチ反応では、反応温度を上げて CPME 選択性の低下はほとんど見られないが、樹脂の耐熱性や物理的強度に問題があるため、これ以上の検討は行わなかった。

(2) . フロー反応での検討

以下に示すフロー反応装置を用いて検討した。内径 2.54 cm (1 インチ)、長さ 30 cm の SUS 製反応管に、イオン交換樹脂を所定量充てんした。定量ポンプにより原料 CPE/MeOH を液体状態で供給し、気化器を通し気化した原料ガスを反応管に通じ、出口からの留出分をドライアイス-アセトン浴で冷却して捕集した。

図 5-6 流通反応装置



固体触媒は触媒の分離や除去の必要がないので、効率よくプロセスを進めることができる。前述のバッチ反応で、加圧により十分な反応活性が確認された陽イオン交換樹脂（Z-1，H⁺型）を用いて、常圧フロー反応を実施したところ、常圧下でも CPME 選択性 >90% の目標を達成できることが分かった。ここで、今までの検討結果をまとめる。

表 5-9 CPME 合成検討のまとめ

反応	触媒	結果	評価
CPE+MeOH→CPME	液相(バッチ)	低い転化率	×
	固相(バッチ)	高い選択性だが、高压反応	△～×
	固相(流通)	常圧下でも、高い選択性	○
CPD+MeOH→CPEME	液相(バッチ)	選択性は向上したが、CPDの二量化を防止できない	△～×
	固相(流通)	CPDの重合を防止できない	×

CPD を原料とする液相触媒反応又は固体酸触媒反応を検討し、酸化数の高い遷移金属触媒を用い、CPD の分割添加により転化率と選択性を共に向上させることができたが、CPD のハンドリングが難しいことや高価な Pd 触媒が必要であるため、コスト競争力が弱いと判断した。一方、CPE を原料とする液相触媒反応又は固体酸触媒反応の場合には、固体酸触媒反応でバッチ反応でも 94% を超える高い CPME 選択性を示したが、高温高压条件が必須であり、触媒樹脂の耐熱性や物理的強度に問題が残った。なお、これをフロー反応にすることで、バッチ反応における問題点も一挙に解決されたことから、これを最適化することで実用的手法を確立できるものと考えた。

第四節 工業的製造法の確立

第一項 製造条件の確立

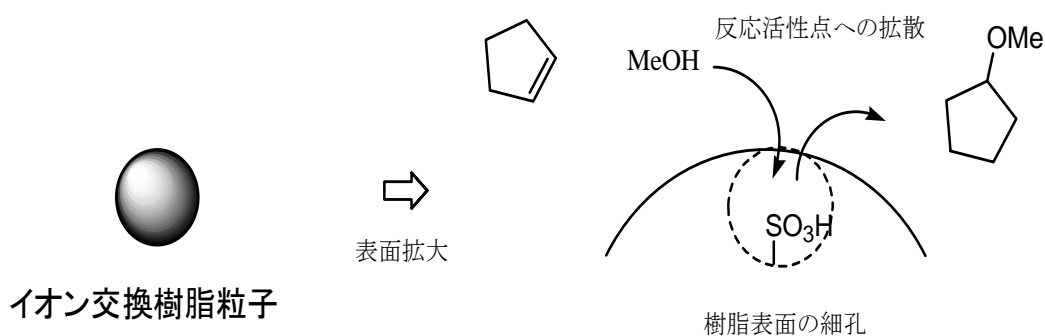
フロー反応における最適条件の確立をめざして、以下の5項目について詳細に検討した。①. 原料組成比 (CPE/MeOH モル比)、②. 反応温度、③. 圧力、④. 触媒、⑤. 原料流速 [GHSV、Gas Hourly Space Velocity の略で、反応器容積に対する原料流量 (気体) を表すパラメータである。この値が大きいほど、多量に原料を供給できることになるので、製造上のメリットは大きい]。CPME の合成反応は、分子数が減少する反応であるので、気相状態では、圧力が高いほど進行しやすいはずである。しかし、実際に微小な圧力を掛けてその効果を確認したところ、それぞれの転化率や選択性は共に低下した。また、1 MPa 程度の圧力 (系内は全て液相) で、液相のフロー反応を行うとイオン交換樹脂の溶出が確認され、反応成績も気相に比べて低下したので、液相でのフロー反応の検討は終了とした。結果として、常圧、気相でのフロー反応を選択したが、これには下記のようなメリットやデメリットがあるので、選択性を保ちながら、合成効率をできるだけ向上させるための反応条件を検討することとした。

表 5-10 気相フロー反応のメリットやデメリット

長所	反応装置に耐圧性が不要なので、反応装置の簡素化や液漏れの危険性が低下する
短所	原料流通量が低下するので、合成効率が低下する。そのため反応装置の大容積化が必要

常圧で反応すると加圧条件下よりも効率よく反応が進行する理由は明確になっていないが、この反応は原料分子の拡散律速であると考えている (図 5-7)。なお、反応機構の詳細な検討は今後の課題である。

図 5-7 仮説 (拡散律速反応)



ラボにて連続運転を実施し、1000 時間経過しても反応初期の CPE 転化率及び CPE 基準の CPME 選択性がほぼ保たれており、触媒活性が保持されていることを確認した。また、使用した触媒の分析も行い、劣化していないことも確認した。従って常圧下、

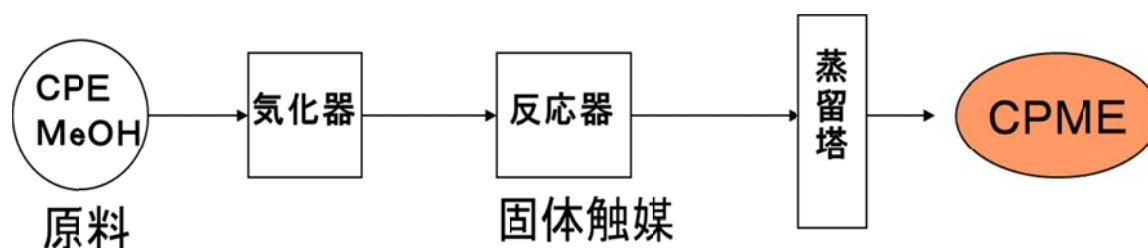
CPE/MeOH を原料として、陽イオン交換樹脂（Z-2, H⁺型）を触媒とした気相フロー反応により、CPE 基準の CPME 選択性 >90% と 1,000 時間の連続安定運転を達成した。

第二項 製造プロセスの構築

上述した反応条件をさらに最適化して、CPME の製造プロセスを完成した。2005 年 11 月より日本ゼオン株式会社水島工場において、生産能力約 1000 t/年のプラントが順調に運転している。

CPME 製造プロセスの概略を図 5-8 に示した。¹⁷CPE/MeOH を原料タンクから液体状態で供給し、気化器で気化した原料ガスを陽イオン交換樹脂を充てんした反応器に通じ、出口からの留出分を蒸留塔で蒸留して目的とする CPME を得るプロセスである。

図 5-8 CPME の概略製造プロセス



第六章 結論

近年環境保護や持続性社会の発展維持が大きくクローズアップされている中、産業界で汎用されているエーテル系溶媒の様々な問題点(沸点が低い、水との親和性が高く回収や再使用が困難、危険な過酸化物が生成するなど)の解決が望まれている。特に、代替溶媒の開発が急務であることから、エーテル本来の物性を大きく変えることなく、これらの問題を解決できる新規溶媒の開発に取り組み、日本ゼオン株式会社で保有する原料オレフィンを使用し、コンピュータシミュレーションによる分子設計技術を駆使することで、新しい機能性プロセス溶媒シクロペンチルメチルエーテル(CPME)の開発に至った。以下にその結果をまとめる。

- (1) CPME は、既存エーテル系溶媒とは異なる様々な特長を保有する。とりわけ、反応、抽出、晶析の各工程で共通して使用できる点は重要な長所である。
- (2) CPME は有機化合物を溶解する能力も高く、有機金属反応にも使用することができる。
- (3) CPME は過酸化物蓄積性が低いので、爆発の危険性がほとんどない。この根拠をシミュレーションの結果から考察した。
- (4) CPME の使用により、溶媒単一化による変動費削減(廃棄物やそれに伴う炭酸ガス発生量の削減、あるいは抽出溶媒の使用回避)やテレスコーピング(有機合成プロセスの短縮)による固定費削減(反応釜やサイクルタイム等の削減)が可能となることから、プロセスケミストリーやグリーンケミストリーにおいて有用な溶媒である。
- (5) 詳細な毒性試験の結果から、CPME が重篤な毒性を示さないことが明らかとなった。
- (6) CPME の合成法を2種類検討した[(①. シクロペンテン(CPE)へのメタノール付加反応、②. シクロペンタジエン(CPD)へのメタノール付加反応とそれに続く水素化反応]。
 - ①. 原料転化率は、固体(陽イオン交換樹脂)触媒が、液相触媒より優れており、流通反応を適用することで合成効率を向上させることができた。
 - ②. 陽イオン交換樹脂触媒によるCPDの重合を抑制するため、遷移金属触媒存在下CPDを分割添加することで、目的生成物の選択性を著しく高めることができる。実用的には操作法などを考慮して①を採用した。
- (7) ラボスケールの実験で、連続稼働の目安となる1000時間運転を達成し、プロセスの最適化を終了した。この結果に基づいてCPME製造プラントを建設し、2005年11月から、日本ゼオン株式会社水島工場にて実機による生産を開始した。

謝辞

CPME の溶媒としての可能性（反応、抽出、晶析の各用途）を検討し、ご提案頂いた早稲田大学／竜田邦明名誉フェロー・名誉教授に深謝いたします。

OPRD 誌等への論文投稿の際に、多大なご尽力を頂いた高崎健康福祉大学/鳥澤保廣教授、PO 難生成を実験やシミュレーション解析していただいた横浜国立大学/三宅淳巳教授及び榊原和久教授、ラジカル反応及びワンポット反応への可能性に関する共同研究を遂行していただいた大阪工業大学/小林正治講師、グリニャール反応に関する共同研究を遂行していただいた広島大学/米山公啓助教に御礼申し上げます。

本論文並びに CPME の毒性をまとめた投稿論文の執筆にあたり、熱心にご指導くださった岐阜薬科大学/佐治木弘尚教授、平野和行教授並びに高崎健康福祉大学/鳥澤保廣教授に感謝いたします。

CPME の物性シミュレーションや溶媒としてのラボ評価、その合成法の開発、安全性評価、プラント設計などにかかわった日本ゼオン株式会社の関係者の皆様方に感謝申し上げます。

尚、本研究開発の一部は、（独）新エネルギー・産業技術開発機構（NEDO）により採択、委託を受けた「次世代化学プロセス技術開発」の一研究課題として推進致しました。NEDO の関係者の皆様方に感謝いたします。

これら産学官の皆様方のご協力やご尽力、叱咤激励なしでは、本学位論文がまとめられなかつただけでなく、CPME は製品化されませんでした。改めて御礼申し上げます。

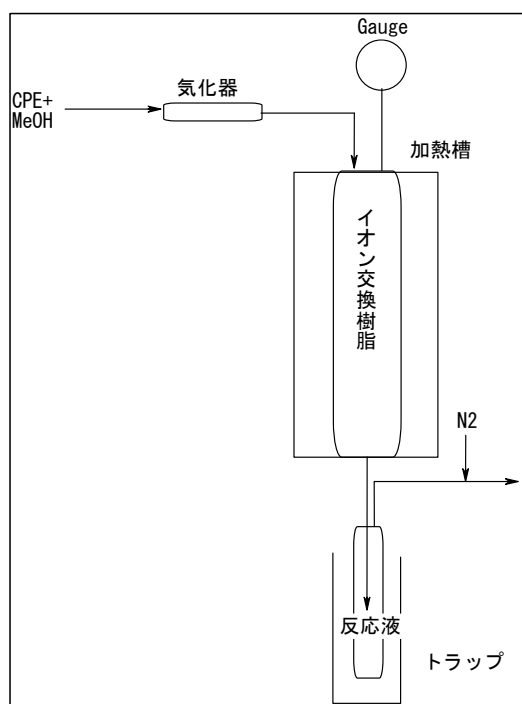
実験項

一般事項

ジシクロペンタジエン、シクロペンテン、シクロペンタノールは日本ゼオン製を、その他の試薬や材料は購入したものを、断わりのない限りそのまま使用した。反応はすべて窒素気流下で実施した。

ガスクロマトグラフは Agilent 685 を、核磁気共鳴装置は Bruker biospin NMR Avance III ($^1\text{H-NMR}$; 400 MHz 及び 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$; 100 MHz) を、赤外分光装置は、サーモフィッシャーサイエンティフィック社製の Single beam FT-IR を、水分測定は、平沼産業株式会社製カールフィッシャー水分計を使用した。 $^1\text{H-NMR}$ の化学シフト値は、重クロロホルム中、テトラメチルシランを内部標準物質として ppm 単位で表示した。 $^{13}\text{H-NMR}$ の化学シフト値は、重クロロホルムの吸収を標準 (δ 77.0 ppm) として ppm 単位で表示した。なお、文中以下の略語を使用した。s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quartet、m=multiplet、br=broad。

常圧のバッチ反応は、自動合成装置 (モリテックス社製 L-COSPers 24) で実験した。加圧反応は、耐圧硝子工業株式会社の SUS 製オートクレーブ反応装置を用いた。イオン交換樹脂によるフロー反応は、下図のような反応装置で実施した。



- * 原料流通：耐圧定量ポンプ使用
- * 加圧時：反応管出口の調圧機で調整
- * 反応管：内径 1 インチ×長さ 30 cm
- * 触媒量：約 120 ml
- * 気化器：リボンヒーターで、所定温度に加熱
- * 反応装置：全て SUS 製
- * 反応液：ドライアイス-アセトン浴にて、冷却後トラップ

細菌、細胞及び動物等を使用する毒性評価は、三菱化学メディエンス株式会社及びハンティンドンライフサイエンス株式会社にて実施した。

第二章

第二節に関する実験項

2-1. シクロペンチルメチルエーテル (CPME) の合成⁵⁵

攪拌装置を付した 1000 ml の四つ口フラスコに、*N,N*-ジメチルホルムアミド 283 g を加え、60 wt%水素化ナトリウム 58 g (1.45 mol) を徐々に添加した。シクロペンタノール (CPL) 103.3 g (1.2 mol) を、室温から 50 °C にて、水素の発生に注意しながら、ゆっくりと滴下した。滴下終了後、1 時間かけて 110 °C に昇温後、更に 1 時間還流した。次いで、この混合物を 50 °C まで冷却し、ヨウ化メチル (MeI) 341 g (2.4 mol) を徐々に滴下した。滴下終了後、反応混合物を 5 時間還流した。反応混合物から低沸点化合物を留去後、分液ロートに移し水 100 g を加えて分液後有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液約 210 g を得た。このろ液を、ビグリュウ精留塔で常圧精留し、以下の留分 1-3 を得た。CPME の収率は、48.2% (留分 3 のみ) 。その化学構造は IR 及び NMR にて同定した。

留分	沸点 (°C)	重量 (g)	組成 (ガスクロ全面積値 ; %)
1	~100	77.1	MeI (88.3) , CPME (3.3)
2	100-106	3.4	MeI (58.7) , CPME (40.9)
3	106	70.0	CPME (99.8)
釜残		53.5	CPME (64.4) , CPL (19.6)

IR (cm⁻¹) : 2959、2873、2818、1451、1360、1206、1153、1100、1070、966

¹H-NMR δ (ppm, CDCl₃) : 3.80 (m, CH, 1H) 、 3.28 (s, CH₃, 3H) 、 1.4-1.8 (m, CH₂, 8H)

¹³H-NMR δ (ppm, CDCl₃)

82.64 (s, CH) 、 55.90 (s, CH₃) 、 31.73 (s, CH-CH₂) 、 23.33 (s, CH₂-CH₂)

第三節に関する実験

2-2. 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルの溶媒による抽出⁵⁶

2-2-1. CPME による抽出

2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル 2.0 g (11.9 mmol) を 20 ml (10 倍量) の CPME に溶解し、蒸留水 10 ml を加えて分液操作を行った。これとは別に、2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル 2.0 g (11.9 mmol) を 40 ml (20 倍量) のエーテルに溶解し、蒸留水 20 ml を加えて分液操作を行った。2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルは CPME に高い溶解性を示した。

CPME の使用により、1 回の分液操作で 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルを定量的に抽出することができたのに対し、エーテルの場合には定量的な抽出には、2 回の分

液操作が必要であった。従って CPME の場合、2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルの抽出に必要な溶媒量は、エーテルの 1/4 で十分であることが判った。

2-2-2. CHME による抽出⁵⁷

2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル 2.0 g (11.9 mmol) を 10 ml (5 倍量) のエーテルに溶解し、蒸留水 5 ml を加えて分液操作を行った。一方、2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル 2.0 g (11.9 mmol) を 60 ml (30 倍量) の CHME に溶解し、蒸留水 30 ml を加えて分液操作を行った。その結果、エーテルの方が優れた溶解性を示した。

また、エーテルの使用により 1 回の分液操作で、2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルを定量的に抽出することができたが、CHME の場合には定量的な抽出には 2 回の分液操作を要した。従って、2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルの抽出に必要な溶媒量は、エーテルの場合 CHME の 1/12 で十分であることが判った。

2-3. 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルのジシリル化反応

2-3-1. CPME 中での反応

10 ml ナスフラスコに 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル 148 mg (0.88 mmol) と CPME 3.0 ml を加え、0 °C で冷却後攪拌下 60 wt% 水素化ナトリウム 109 mg (2.64 mmol) を徐々に加えた。0 °C で 30 分間反応させた後に、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド 400 mg (2.64 mmol) を加えた。テトラヒドロフラン中では、5 分間で TLC 上の原料スポットが消失したのに対して、CPME 中では、原料消失に 30 分間を要した

2-3-2. CHME 中での反応

10 ml ナスフラスコに、2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチル 4.0 mg (24 μ mol) と CHME 200 μ l を加え、0 °C に冷却後攪拌しながら 60 wt% 水素化ナトリウム 2.9 mg (71 μ mol) を徐々に加えた。0 °C で、30 分間反応した後、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド 11 mg (71 μ mol) を加えた。テトラヒドロフラン中では 5 分間で TLC 上の原料スポットが消失したのに対して、CHME 中では原料消失に 4 時間を要した。

第三章 第三節

第一項に関する実験

3-1. グリニャール反応 (1,1-ジメチルベンジルカルビノールの合成)

攪拌装置を付した 200 ml の 4 口反応フラスコに、1M-フェニルマグネシウムブロミドの THF 溶液 45 ml を加えた。攪拌しながら 0 °C に冷却し、アセトン 1.74 g (30 mmol) を THF に溶解して 50 ml とした溶液をゆっくりと滴下した。同温で 1 時間反応した後、50 °C にて更に 1 時間反応した。反応液を室温に冷却し、1N-塩酸 20 ml を添加して反応を停止し、反応液の有機層中の 2-フェニル-2-プロパノール⁵⁸ と 2-フェニル-1-プロペン⁵⁹ をガスクロマトグラフィー(全面積法)にて分析した。2-フェニル-2-プロパノールと 2-フェニル-1-プロペンが、それぞれ 44.8%、33.1% 生成していた。

上述の THF を CPME に置き換え全く同様の操作を行ったところ、2-フェニル-2-プロパノールと 2-フェニル-1-プロペンが、それぞれ 81.9%、1.6% 生成していた。

*1M-フェニルマグネシウムブロミドの CPME 溶液の調製例

攪拌装置を付した 100 ml の 4 口反応フラスコに、マグネシウム 2 g (82 mmol : アクロス社製) と CPME 5 ml を加えた。室温下、ブロモベンゼン 13.4 g (85.5 mmol) の約 30% 程度をゆっくりと滴下し反応を開始させた。反応開始を確認後、残りのブロモベンゼンに CPME 30 ml を加え、穏やかな還流を維持するようにブロモベンゼンの CPME 溶液を滴下した。更に 1 時間還流した後、室温まで冷却し、CPME を加え 1M-フェニルマグネシウムブロミドの CPME 溶液を調製した。アセトンとの反応にはこのまま使用した。

3-2. グリニャール反応 (アリル化)⁶⁰

20 ml シュレンク管に、マグネシウム 73 mg (3 mmol : アクロス社製) を加えた。減圧下、300 °C で 15 分加熱後窒素を封入した。室温に戻し、乾燥 CPME (1.5 ml : モレキュラーシーブ 4 A にて乾燥) を加え、アリルブロミド 181 mg 又はアリルクロリド 115 mg (1.5 mmol) を注入した。室温、2 時間反応後、0 °C に冷却し、ベンズアルデヒド 170 mg (1.6 mmol : 蒸留後、窒素気流下に保存) を滴下し、更に 0 °C にて 3 時間反応し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え混合物をエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下エーテルを留去、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製 (シリカゲル ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) して 4-フェニル-1-ブテン-4-オールを得た (アリルクロリド ; 178 mg、収率 80%、アリールブロミド ; 200 mg、収率 90%)。生成物の化学構造は、¹H-NMR にて同定した。

¹H-NMR δ (ppm, CDCl₃) 7.43-7.25 (m, 5H), 5.82 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 2H), 4.75 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.01 (br, 1H) .

3-3. LiAlH₄還元反応（ベンジルアルコール⁶¹の合成）

攪拌装置を付した100 mlの4口フラスコに、CPME 20 mlを加えた。0 °Cに冷却しLiAlH₄ 0.38 g (10 mmol) を注意深く加え、次いで安息香酸エチル 1.5 g (10 mmol) をCPMEに溶解して10 mlとした溶液を滴下し、0 °C、3時間反応した。

- ①. 酸処理：反応終了後、水 1 mlを注意深く加え、さらに10%-塩酸 20 mlを加えた。反応混合液を分液ロートに移し2回水洗した。この抽出液中のベンジルアルコールの量は、ガスクロマトグラフィー分析(*n*-ノナンを内部標準物質とする内部標準法)にて算出した。エーテルの場合、有機層及び水層に分配される目的化合物の収率は、それぞれ66.3%、21.1%であった。一方、CPMEの場合、有機層と水層の目的化合物の収率は、それぞれ83.5%、6.1%であった。
- ②. アルカリ処理：反応終了後、酢酸エチル 2 mlを注意深く加え、さらに40%-水酸化ナトリウム溶液 10 mlを加えた。反応混合液を分液ロートに移し水洗した。抽出液中のベンジルアルコールの量は、ガスクロマトグラフィー分析(*n*-ノナンを内部標準物質とする内部標準法)にて算出した。CPMEの場合、有機層と水層の目的化合物の収率は、それぞれ93.7%、4.1%であった。

第三章 第八節

第一項に関する実験

3-5. 1,3-ジメトキシプロパンイミン塩酸塩³⁸の合成 (ピンナー反応)

50 mlナスフラスコに、3-メトキシプロピオンニトリル 2.5 g (29.4 mmol)、無水メタノール 3.6ml (88.9 mmol)、CPME 10 mlを加え、氷水浴で冷却しながら、4N-塩化水素CPME溶液 30 mlを滴下し2時間攪拌後、さらに、反応フラスコを0 °C48時間静置した。析出した結晶を吸引ろ取しCPME 10 mlで洗浄後減圧乾燥したところ、白色針状結晶が4.1 g得られた(収率90%)。1,3-ジメトキシプロパンイミン塩酸塩の化学構造は、¹H-NMRで同定した。

¹H-NMR δ (ppm, CDCl₃) : 2.95 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.30 (s, 3H), 11.80 (brs, 1H), 12.72 (brs, 1H)

第五章 第二節

第一項に関する実験

5-1. シクロペンタジエン (CPD)⁶²の合成

CPDは、常法によりジシクロペンタジエンを熱分解して用事調整した。ガスクロマトグラフィー純度は、97% (主な不純物は、ジシクロペンタジエン) 程度であった。

5-2. 2-シクロペンテニルメチルエーテル (CPME)⁶³の合成

50 mlの4口フラスコに、メタノール 3.2 g(100 mmol)、テトラクロロパラジウム(II)酸アンモニウム 0.057 g (0.2 mmol)を加え40 °Cに加熱した。反応開始から9時間まで30分毎にCPD 0.03 g(0.455 mmol)を、定量ポンプを用いて計20回添加し(CPD添加量の合計は0.6 g : 9.1 mmol) 添加終了後、さらに3時間加熱攪拌した(合計12時間)。反応液中のCPD量は、所定時間毎にガスクロマトグラフィー(アセトンを内部標準物質とする内部標準法)で分析した。反応液中のCPD濃度(%)は、3.68%(1時間)、7.8%(5時間)、9.23%(8時間)、6.05%(12時間)であり、12 wt%以下に維持されていた。反応終了後の反応液を蒸留し、沸点109 °Cの2-シクロペンテニルメチルエーテル 0.35 gを得た(純度99%)。CPDを基準とした単離収率は40%であった。

第二項に関する実験

5-3. 常圧液相バッチ式反応例

自動合成装置の反応容器(20 ml)に、銅トリフラート 0.22 g (0.6 mmol)、CPE 2.34 g (30 mmol)、MeOH 9.6 g (300 mmol)を加え、40 °Cで5時間反応した。反応液をガスクロマトグラフィーにて分析(アセトンを内部標準物質とする内部標準法)したところ、CPEの転化率は4.21%、CPMEの選択性は89.17%であった。

5-4. 加圧液相バッチ反応

CPE 3.4 g (50 mmol)、MeOH 16.0 g (0.5 mol)、モリブドリン酸ナトリウム 9.5 g (5 mmol) を SUS 製 100 ml のオートクレーブ中、120 °C で 6 時間反応した。反応液をガスクロマトグラフィー分析(アセトンを内部標準物質とする内部標準法)したところ、CPE の転化率は 12.35%、CPME の選択性は 92.63%であった。

第五章 第三節

第二項に関する実験

5-5. 加圧バッチ式反応

CPE 3.4 g (50 mmol)、MeOH 16.0 g (0.5 mol)、陽イオン交換樹脂 Z-1 0.85 g を SUS 製 100 ml のオートクレーブ中、100 °C で 5 時間反応した。反応液をガスクロマトグラフィー分析(アセトンを内部標準物質とする内部標準法)したところ、CPME の選択性は 92.01%であった。

5-6. 常圧フロー式反応

直径 25.4 mm (1 インチ)、長さ 40 cm の SUS 製反応管に、乾燥したイオン交換樹脂を充てんし(約 80 ml) 90 °C に保温した。CPE/MeOH 混合液を、原料タンクより送液し、加熱気化装置で気化させた後(90 °C)常圧下反応管に連続的に送液した。反応開始から 7 時間経過後、反応管の一方の出口から流出する反応液をガスクロマトグラフィー(アセトンを内部標準物質とする内部標準法)により分析した。また、反応開始から 7 時間の間に反応管から留出した反応液を集めて、全量をビグリュウ精留管で常圧精留することで CPME (純度 99%以上)を得た。

引用文献

- 1) . 有機合成化学協会編集, *新版溶剤ポケットハンドブック*オーム社, 東京, 1994.
- 2) . 化学物質安全情報研究会編集, *化学物質安全性データブック (改定増補版)*, オーム社, 東京, 1997.
- 3) . D. F. Aycock, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, 11, 156-159.
- 4) . European Chemicals Agency, *Registry of submitted SVHC*, 2012.
http://echa.europa.eu/web/guest/registry-of-submitted-svhc-intentions;jsessionid=C5914323CA7053C7175D36220E343CF9.live!p_p_id=substancetypelist_WAR_substanceportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=3&substancetypelist_WAR_substanceportlet_cur=1&substancetypelist_WAR_substanceportlet_delta=20&substancetypelist_WAR_substanceportlet_keywords=&substancetypelist_WAR_substanceportlet_advancedSearch=false&substancetypelist_WAR_substanceportlet_andOperator=true&substancetypelist_WAR_substanceportlet_orderByCol=dossiersubmittedbyroi_svhc_s&substancetypelist_WAR_substanceportlet_orderByType=asc
- 5) . 渡辺澄, *科学と工業*, 2010, 84, 299-305.
- 6) . 竜田邦明早稲田大学荣誉フェロー・名誉教授からご恵与いただいた。
- 7) . K. Watanabe, N. Yamagiwa and Y. Torisawa, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, 11, 251-258..
- 8) . 日本ゼオン株式会社, *CPME 技術資料*, 2012
http://www.zeon.co.jp/business/enterprise/spechemi/cpme_tec_j_201203.pdf
- 9) . (a) W. T. Olson, H. F. Hipsher, C. M. Buess, I. A. Goodman, I. Hart, J. H. Lamneck Jr. and L. C. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2451-2454; (b) G. V. D. Tires, *Acta. Chim. Scand.*, 1998, 52, 1223-1233.
- 10) . 日本油脂, 特開平 03-240754.
- 11) . 日本工業規格(JIS 規格), K9705-1996
- 12) . S. C. Watson and J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.*, 1967, 9, 165-167.
- 13) . 菊池武史, *住友化学*, 2001, 2001-I, 62-70.
- 14) . 木村新太, 長沢敬太, 三宅淳巳, 渡辺澄, *日本プロセス化学会 2007 サマリーシンポジウム*, 96-97, 東京, 2007.
- 15) . 久保北斗, 榊原和久, 吉澤一喜, 禅知明, 渡辺澄, *日本化学会第 85 春季年会*, 2F5-47, 横浜, 2005.
- 16) . 深澤義正, 笛吹修治著, *はじめて学ぶ大学の有機化学*, 化学同人, 東京, 1997.
- 17) . 日本ゼオン株式会社; 特許 4178483, 特許 4140523, 特開 2008-179638, 特開 2008-156367, 特開 2007-145747, 再公表 04-046075, 特開 2005-082510, 特開 2005-015712, 特開 2005-002067, 特開 2004-323369, 特開 2004-300076, 特開 2004-292358, 特開 2004-149425, 特開 2003-171676, 特開 2003-040824, 再公

- 表 03-002500; U.S.Pat. 7494962; EP 01405840A1; WO 07058251A1, WO 04046075A1, WO 03002500A1.
- 18) . 渡辺澄, 後藤邦明, *有機合成化学協会誌*, **2003**, *61*, 806-808.
 - 19) . K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai and M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1070-1076.
 - 20) . H. Tokimoto, Y. Fujimoto, K. Fukase and S. Kusumoto, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, *16*, 441-447.
 - 21) . T. Onaka, unpublished.
 - 22) . Y. Yamaguchi, H. Ando, M. Nagaya, H. Hinago, T. Ito and M. Asami, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 983-985.
 - 23) . 株式会社日本触媒, 特開 2010-215569.
 - 24) . E. Nield, R. Stephens and J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 166-171.
 - 25) . R. J. Jr. Harper, E. J. Soloski and C. Tamborsky, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2385-2389.
 - 26) . K. L. Kimmel, J. D. Weaver and J. A. Ellman, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 121-125.
 - 27) . K. L. Kimmel, M. T. Robak and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8754-8755.
 - 28) . 石原産業株式会社, 特開 2009-242370.
 - 29) . K. Asano and S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16711-16713.
 - 30) . S. Suzuki, Y. Kitamura, S. Lectard, Y. Hamashima and M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4581-4585.
 - 31) . Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider and S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11121-11124.
 - 32) . 日本曹達株式会社, 特開 2005-225810.
 - 33) . Y. Monguchi, K. Kitamoto, T. Ikawa, T. Maegawa and H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2767-2777.
 - 34) . T. Otani, M. Hachiya, D. Hashizume, T. Matsuo and K. Tamao, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 350-354.
 - 35) . K. Beydoun and H. Doucet, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 526-534.
 - 36) . G. A. Molander and S. R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16856-16868.
 - 37) . K. Watanabe, N. Kogoshi, H. Miki and Y. Torisawa, *Synth. Commun.*, **2009**, *39*, 2008.
 - 38) . Lexicon Pharmaceuticals, Inc., U.S.Pat. 6806380.
 - 39) . 保土ヶ谷化学工業株式会社, 特開 2007-63147.
 - 40) . M. Wakayama and J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2646-2650.
 - 41) . G. K. Datta and J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6283-6285.

- 42) . Z. Fei, Q. Wu, F. Zhang, Y. Cao, C. Liu, W. Shieh, S. Xue, J. McKenna, K. Prasad, M. Prashad, D. Baeschlin and K. Namoto, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9016-9021.
- 43) . S. Kobayashi, H. Kuroda, Y. Ohtsuka, T. Kashihara, A. Masuyama and K. Watanabe. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2251-2259.
- 44) . K. Watanabe, *Molecules*, **2013**, *18*, 3183-3194.
- 45) . V. Antonucci, J. Coleman, J. B. Ferry, N. Johnson, M. Mathe, J. P. Scott and J. Xu, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 939-941.
- 46) . <http://jonai.medwel.cst.nihon-u.ac.jp/uploadfiles/file/pdf/OECD%20TG%20Health%20Effects%20jp.pdf>
- 47) . New Energy and Industrial Technology Development Organization, *Toxicological research of methanol as a fuel for power station, Summary report on tests with monkeys, rats and mice. Report no. 020005157*, Japan, **1987**.
- 48) . U. S. Department of Health and Human Services, *National Toxicology Program, Technical Toxicology and Carcinogenesis Studies of Toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation studies) Technical Report Series No. 371*, USA, **1990**.
- 49) . G. R. Christoph, J. F. Hansen and H. W. Leung, *Neurotoxicology*, **2003**, *24*, 861-874.
- 50) . (a) L. A. Malley, G. R. Christoph, J. C. Stadler, J. F. Hansen, J. A. Biesemeier and S. L. Jasti, *Drug Chem. Toxicol.* **2001**, *24*, 201-219; (b) <http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-12/pdf/chpt2/2-2-2-31.pdf>
- 51) . (a) H. Suzuki, T. Takeuchi and T. Mori, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1997**, *70*, 3111-3115; (b) 三井化学, 特開平 5-163188; (c) Z. Jedliński, A. Misiołek and W. Glówkowski, *Synlett*, **1990**, 213-214; (d) Z. Jedliński, A. Misiołek, W. Glówkowski, H. Janeczek and A. Wolinska, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3547-3558; (e) H. C. Brown, J. T. Kurek, M. H. Rel and K. T. Thompson, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1171-1174; (f) R. Noyori, S. Murata and M. Suzuki, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3899-3910; (g) T. Ho and G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3097-3098.
- 52) . 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 次世代化学プロセス技術開発; 多相系触媒反応プロセス技術の開発; 平成 14 年度成果報告書; 日本ゼオン分室.
- 53) . Snamprogetti S. P. A, U. S. Pat. 5120868(1992).
- 54) . 日本ゼオン株式会社, 特開 2004-323369.
- 55) . SIGMA-ALDRICH, *Handbook of Fine Chemicals*, **2007-2008**, 805.
- 56) . SIGMA-ALDRICH, *Handbook of Fine Chemicals*, **2007-2008**, 1690.
- 57) . <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?interface=CAS%20No.&term=931-56->

[6&lang=ja®ion=JP&focus=product&N=220003048+219853155+219853286&mode=partialmax](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/s702501?lang=ja®ion=JP&focus=product&N=220003048+219853155+219853286&mode=partialmax)

- 58) . SIGMA-ALDRICH, *Handbook of Fine Chemicals*, **2007-2008**, 1961.
- 59) . SIGMA-ALDRICH, *Handbook of Fine Chemicals*, **2007-2008**, 1765.
- 60) . SIGMA-ALDRICH, *Handbook of Fine Chemicals*, **2007-2008**, 1940.
- 61) . SIGMA-ALDRICH, *Handbook of Fine Chemicals*, **2007-2008**, 293.
- 62) . R. B. Moffett, *Org. Synth.*, **1963**, *4*, 238.
- 63) . <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/s702501?lang=ja®ion=JP>