

新規環状エーテル

# MTHP

4-Methyltetrahydropyran



- 特徴・想定用途・製品情報
- 物性値・安全性
- 安定性
- 溶解性
- 脱水・乾燥
- 反応例・プロセス改良例

### ◆ 水と分離する

- プロセス簡略化
- 廃水負荷の軽減

### ◆ 高い溶解能力

- 有機物、無機塩、樹脂に対してTHFと同様の溶解性

### ◆ 比較的高い沸点

- 反応条件選択の幅を広げる

### ◆ 酸・塩基・ルイス酸に対して安定

- 様々な反応に適用可能

### ◆ 空気下で過酸化物を生成しにくい

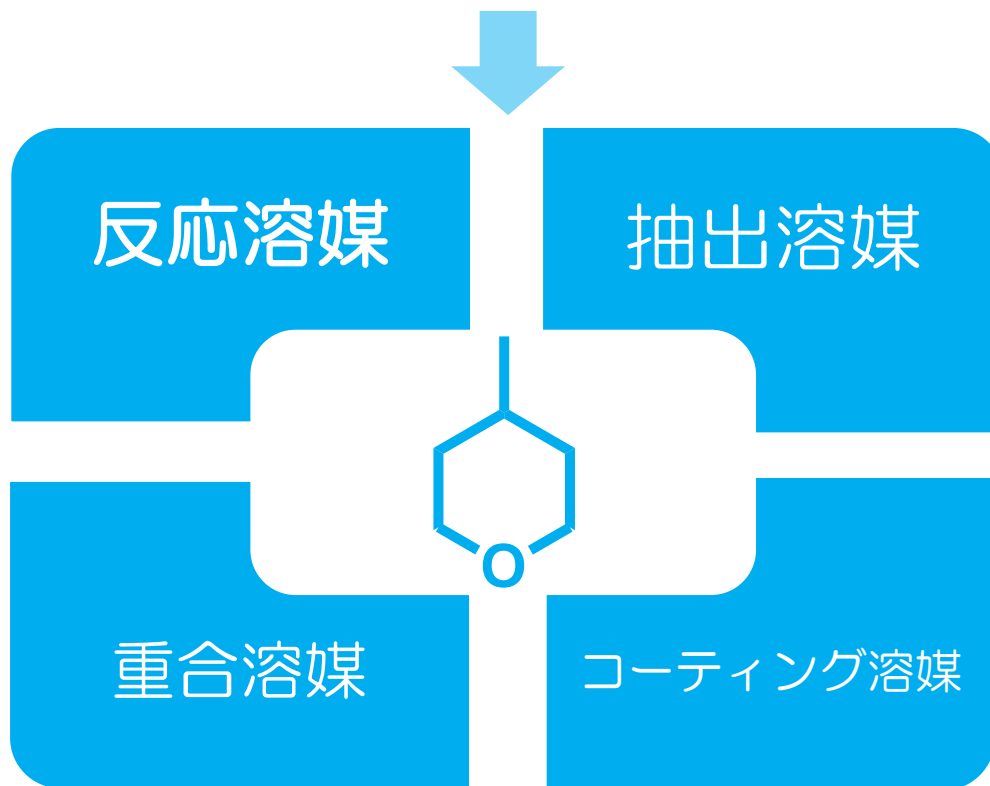
- 回収再利用、保管に有利

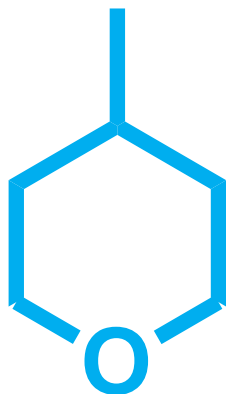


THF/水 MTHP/水

## MTHPの想定用途

THFに近い溶解性を有しつつ高沸点、水との分離性が良く後処理、回収が簡便に。  
酸塩基・ルイス酸に極めて安定であり、空気下で過酸化物を生成しにくい。





## 一般情報

- 化学名 : 4-メチルテトラヒドロピラン
- 分子量 : 100.16 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O)
- CAS No. : 4717-96-8
- 荷姿 : 一斗缶 (14kg), ドラム (160kg)

## 規格

- 純度 (%GC) : > 99.0
- 含水 (ppm) : < 200
- 添加剤 : BHT 20ppm (暫定)

## 法規制

- 消防法 : 第四類 第1石油類 非水溶性
- 化審法 : 5-6997
- 安衛法 : 8-(4)-1740

## 物性一覧（各種エーテル溶媒との比較）

	沸点 [°C]	融点 [°C]	密度 (20°C)	粘度 [cP]	引火点 [°C]	水への 溶解度 [wt%]	溶剤への 水の溶解度 [wt%]	共沸点 [°C] (H <sub>2</sub> O ratio)	SP値* [(cal/cm <sup>3</sup> ) <sup>0.5</sup> ]
<b>MTHP</b>	<b>105</b>	<b>- 92</b>	<b>0.86</b>	<b>0.78</b>	<b>6.5</b>	<b>1.5</b>	<b>1.4</b>	<b>85</b> <b>(19wt%)</b>	<b>9.0</b>
THF	65	-109	0.89	0.55	-15	∞	∞	64 (6.0wt%)	9.5
2MeTHF	80	-136	0.85	0.60	-11	14	4.4	71 (11wt%)	8.9
Et <sub>2</sub> O	34.6	-116	0.70	0.24	-45	6.5	1.2	34 (1.3wt%)	7.6
CPME	106	-140	0.86	0.55	-1	1.1	0.3	83 (16%)	8.4
1,4- Dioxane	101	12	1.04	1.30	11	∞	∞	88 (18wt%)	10.0

\*Calculated according to “Hansen solubility parameters a user’s handbook 2<sup>nd</sup> edition, CRC Press, ISBN: 0-8493-7248-8”

## 安全性データ (1/2)

	MTHP	THF <sup>1)</sup>	2MTHF <sup>1)</sup>	CPME
急性毒性LD <sub>50</sub> (経口)	1000-2000 mg/kg <sup>2)</sup>	1650 mg/kg	300-2000 mg/kg	1000-2000 mg/kg
眼に対する 腐食性 / 刺激性	刺激性	腐食性	腐食性	刺激性
皮膚に対する 腐食性 / 刺激性	腐食性	軽度の刺激性	軽度の刺激性	刺激性
Ames 試験	陰性	陰性	陰性	陰性
染色体異常試験 (in vitro)	陰性 <sup>3)</sup>	陰性 <sup>4)</sup>	陰性 <sup>5)</sup>	陰性
突然変異	データなし	陰性	陰性	データなし
反復投与毒性試験 (ラット経口)	NOEL =120 mg/kg/day <sup>6)</sup>	NOAEL =111.3 mg/kg/day <sup>6)</sup>	NOAEL =26 mg/kg/day <sup>7)</sup>	NOAEL =150mg/kg/day

1) Cited by ECHA's homepage

2) In house testing

3) Species : Chinese Hamster Lung cells

4) Species : Chinese Hamster Ovary cells

5) Species : lymphocytes; peripheral human

6) 28days oral toxicity study in rats

7) three-month oral toxicity study in rats

## 安全性データ (2/2)

	MTHP	THF	2MTHF	CPME
生分解性	難分解性	生分解性あり	難分解性	難分解性
魚類急性毒性	LC50 (96hr) > 110 mg/L	LC50 (96hr) = 2160 mg/L	EC50 (96hr) > 100 mg/L	LC50 (96hr) > 220 mg/L
ミジンコ急性 遊泳阻害 EC50 (48hr)	> 100 mg/L	3485 mg/L	> 139 mg/L	35 mg/L
藻類成長阻害	EC50 (72hr) > 100 mg/L	EC0 (8day) = 225 mg/L	EC50 (72hr) > 104 mg/L	EC50 (72hr) > 100mg/L

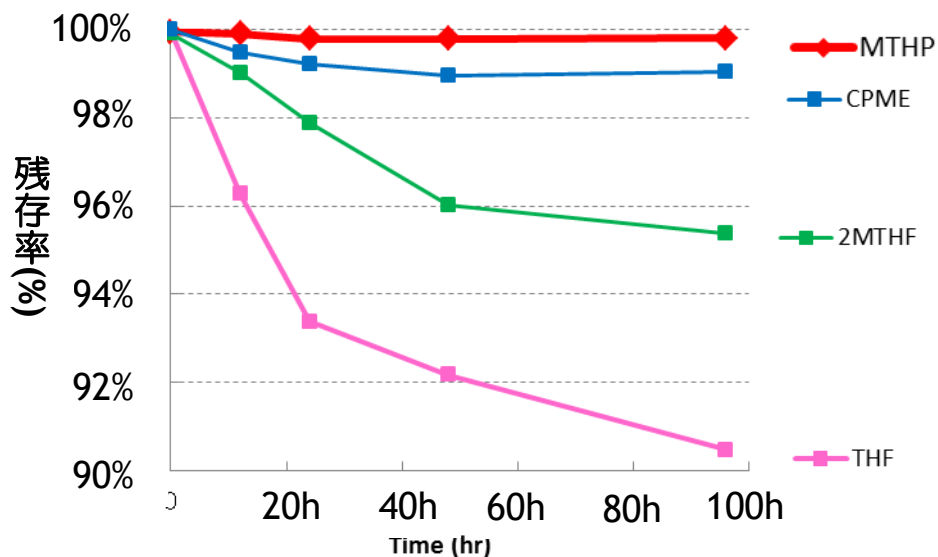
従来のエーテル溶媒と同様に取り扱いが可能



# 酸・塩基に対する安定性

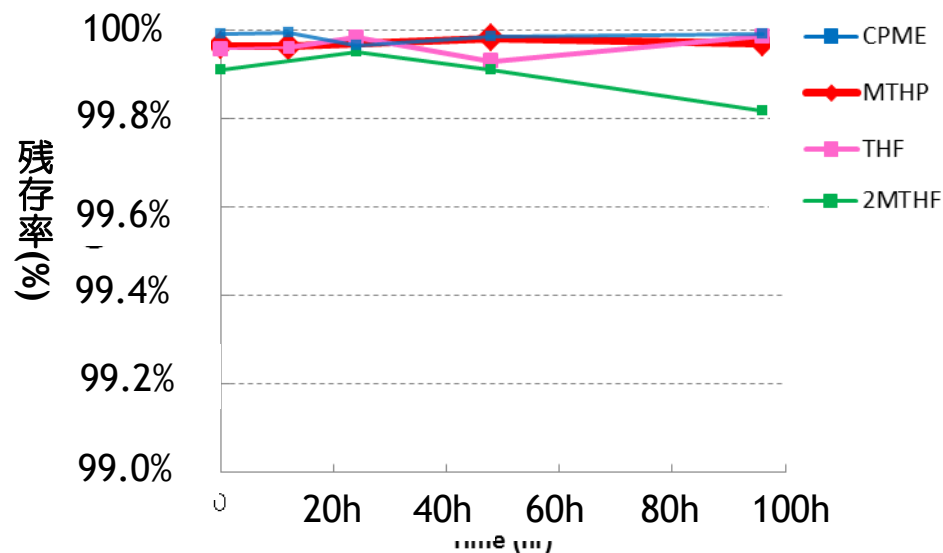
## <酸性条件>

20%HCl aq. / 溶媒 = 1/1 (重量比), 50°C



## <塩基性条件>

20%NaOH aq. / 溶媒 = 1/1 (重量比), 50°C

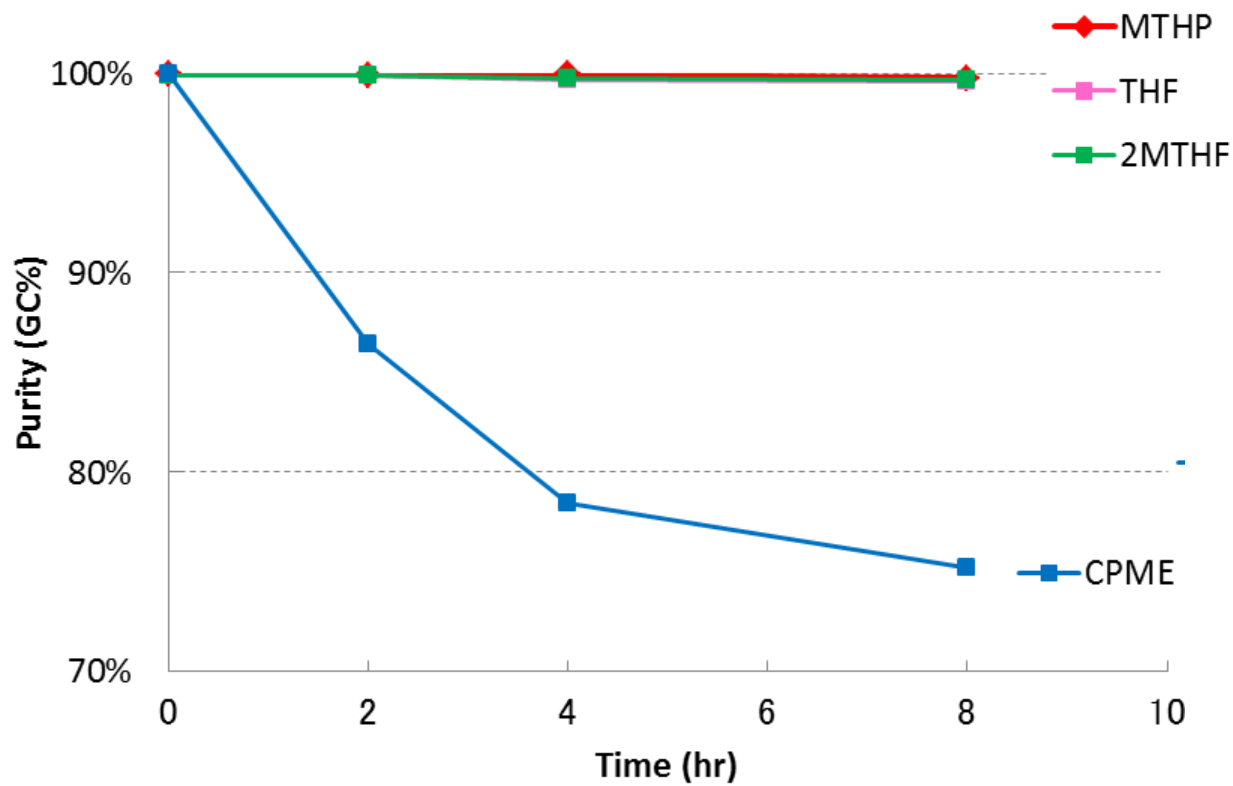


酸に対する安定性が高い

⇒ エステル化、アセタール化、カチオン重合（酸触媒）、  
強酸性条件での後処理、酸クロリドを用いた反応に適用可能

## ルイス酸に対する安定性

&lt;試験条件&gt;

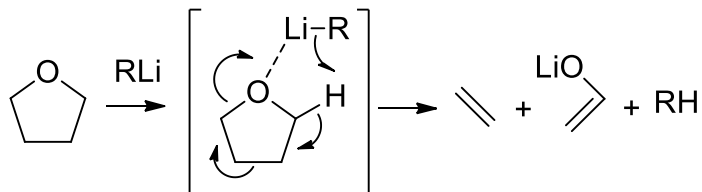
 $\text{AlCl}_3$  / 溶媒 = 2 / 10 (重量比), 60°C

## <試験方法>

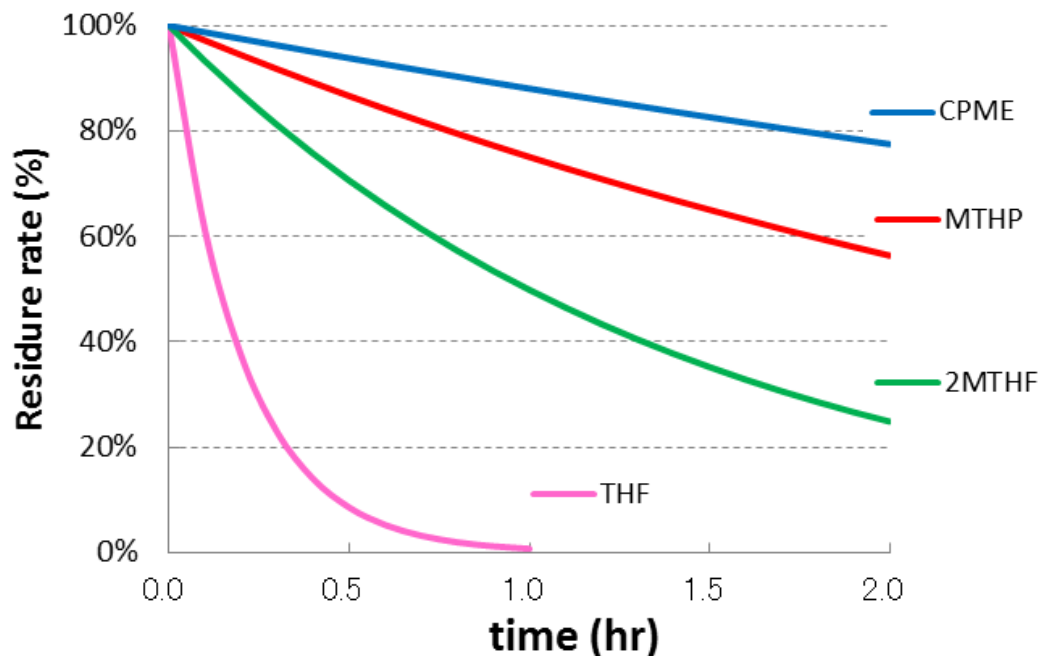
- ・ 1.6M *n*-BuLi/ヘキサン溶液 30ml
- ・ エーテル溶媒 30ml
- ・ 温度；50°C

反応速度と半減期

	$k_1$	半減期
<b>MTHP</b>	<b>0.27</b>	<b>2.4 hr</b>
THF	4.91	0.1 hr
2MTHF	0.69	0.8 hr
CPME	0.13	5.6 hr

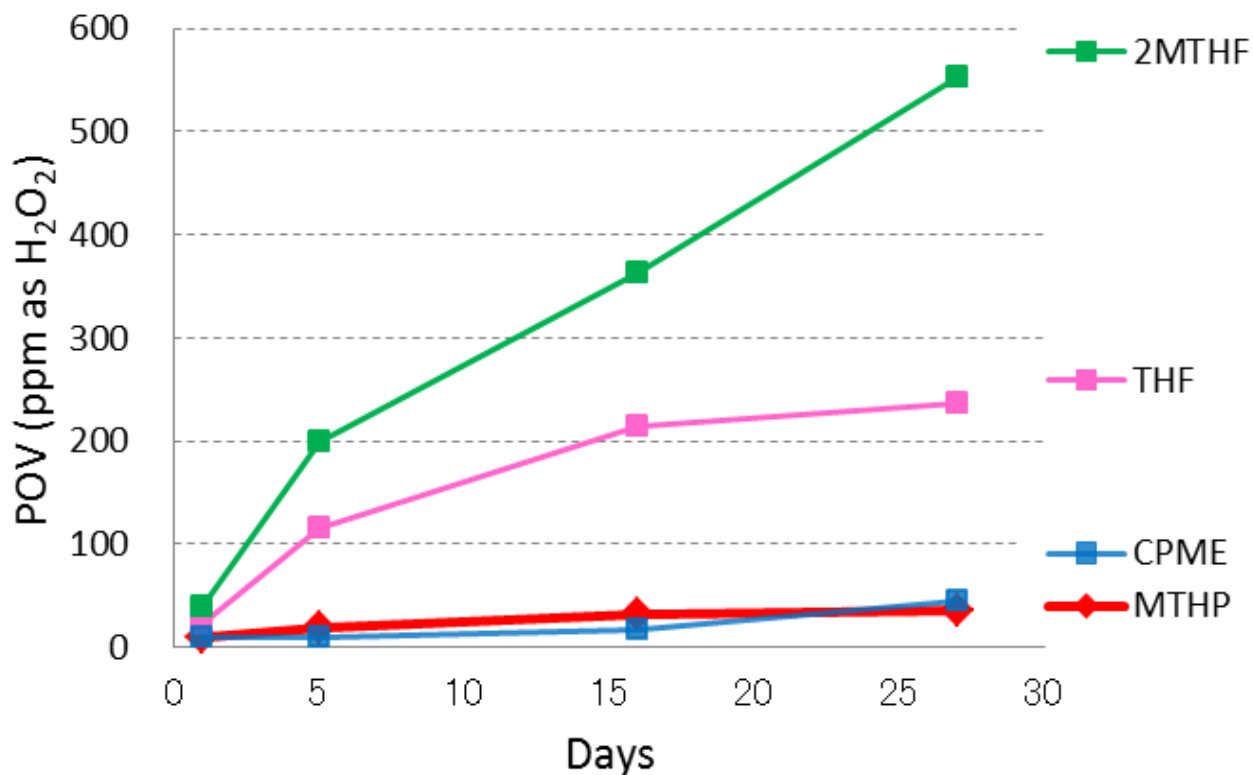


*n*-BuLiの残存率経時変化



## 〈試験方法〉

酸化防止剤不含サンプル、25°C、空气中で攪拌（酸化還元滴定）



空気下で過酸化物を生成しにくい

# HCl ガス溶解性および安定性

◆ 飽和濃度：23wt% (20℃)

＜飽和溶液調製＞

HClガスをMTHP中に20℃で1時間吹き込み、濃度を酸塩基滴定で測定。

◆ 安定性試験

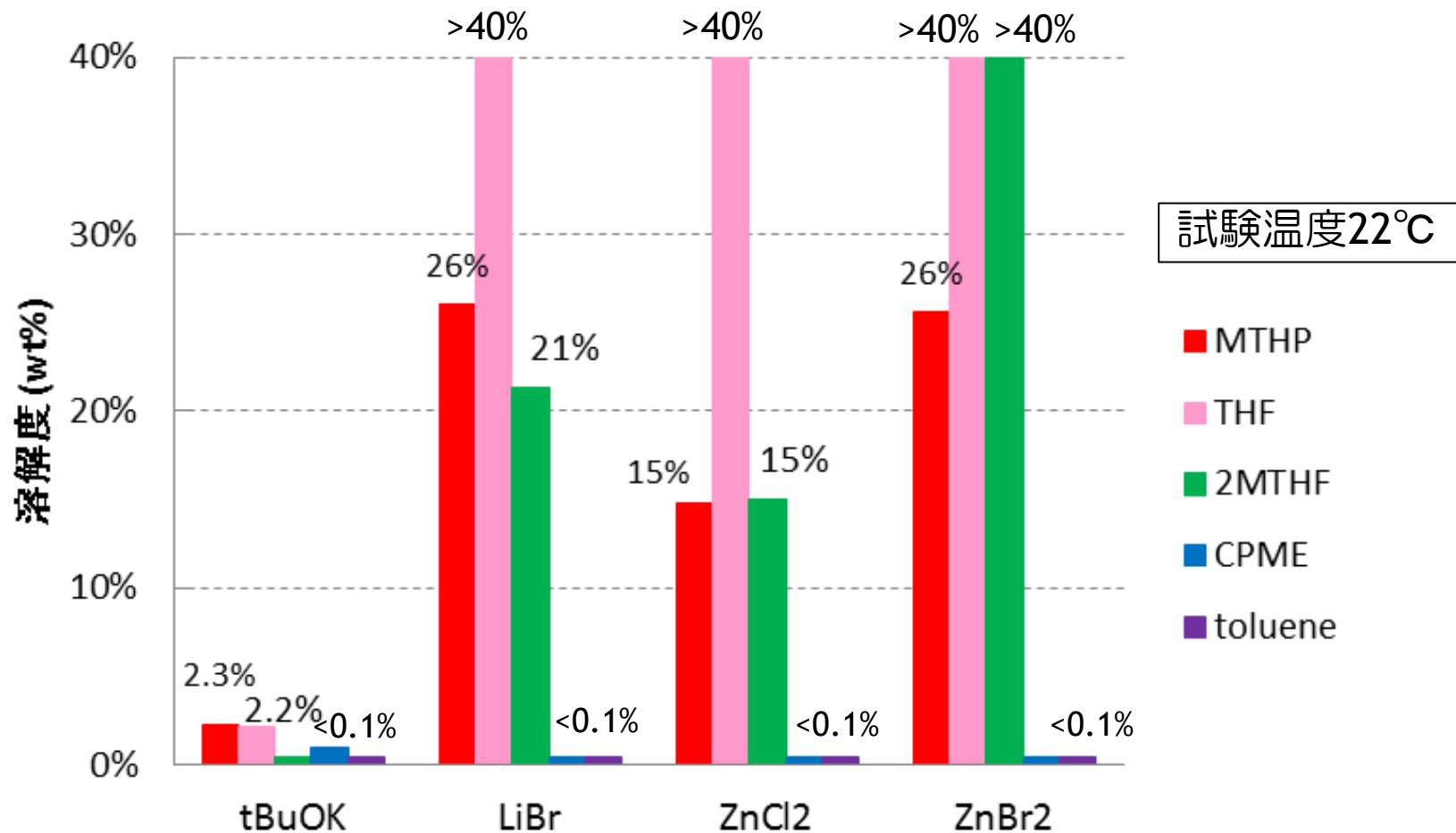
＜試験方法＞

各溶媒で5wt%HCl溶液を調製し、窒素下で保管後、GC(area%)で残存率と新規生成物を確認。

溶媒	試験温度	残存率 (3日後)	新規生成物		
			種類	主生成物	GC%
MTHP	20℃	99.98%	4	—	—
	60℃	99.99%	11	—	—
EtOH	20℃	96.28%	18	ジエチルアセタール	3.35
				EtCl	0.05
				ジエチルエーテル	0.01
AcOEt	20℃	99.88%	8	EtOH	0.05
				AcOH	0.04
				EtCl	0.00
ジメチル	20℃	99.99%	11	—	—

HClガスを高濃度で溶解でき、保存安定性も比較的高い。

## 無機塩の溶解性



触媒量の無機塩を使用するには十分な溶解性を有する

## 樹脂の溶解性

樹脂の種類	MTHP	THF	2MTHF	CPME
ABS	○	○	○	○
アクリル樹脂	○	○	○	○
ポリスチレン	○	○	○	○
塩化ビニル (PVC)	○	○	○	△
ポリカーボネート(PC)	△	○	○	△
フッ素樹脂	△	△	○	△
スチレンブタジエンゴム(SBR)	△	△	○	△
ポリウレタン(PU)	△	△	○	△
ブチル樹脂	△	×	△	×
ナイロン-6	×	×	×	×
フェノール樹脂	×	×	×	×
ポリプロピレン(PP)	×	×	×	×
高密度ポリエチレン(HDPE)	×	×	×	×
低密度ポリエチレン(LDPE)	×	×	×	×
テフロン	×	×	×	×

## ＜試験法＞

- ・溶媒の中に試験片を50℃,7日間浸漬後、試験片の大きさを測定し、体積膨張率を算出。
- ・体積膨張率に応じて、次の通り評価。

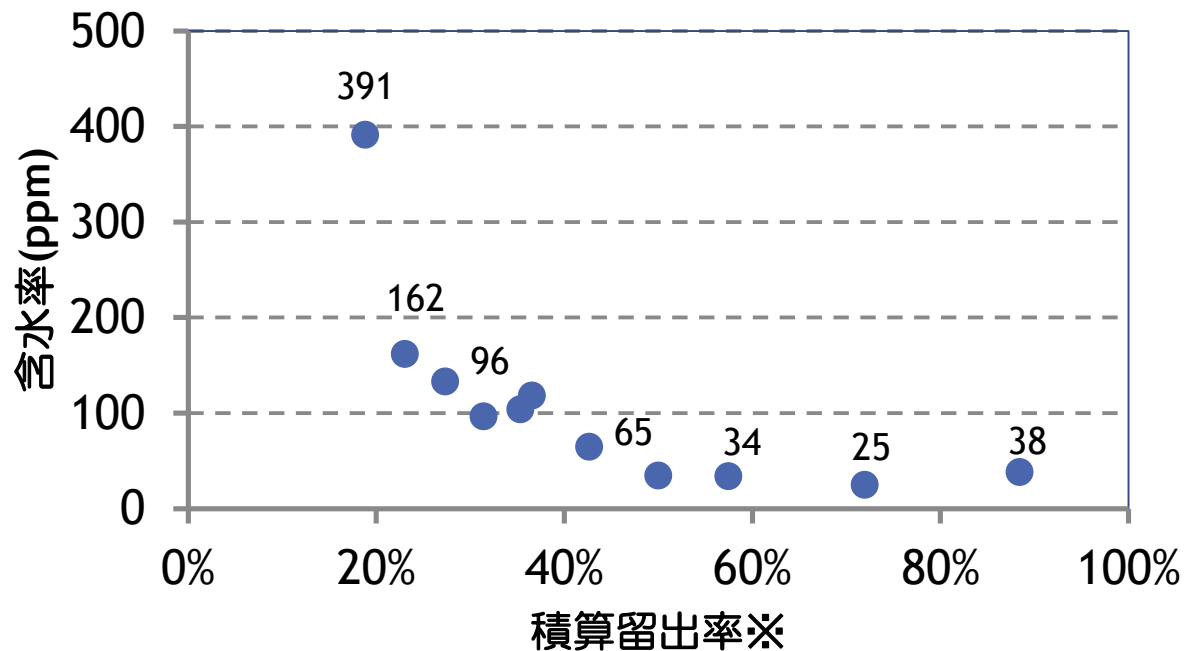
○:100%以上, 溶解, △: 30%から 100%, ×: 30%以下

## 脱水蒸留実験

## ＜試験方法＞

MTHP 2350g（含水率1.49%）、20段、還流比 5、常圧

## 留分の含水率変化



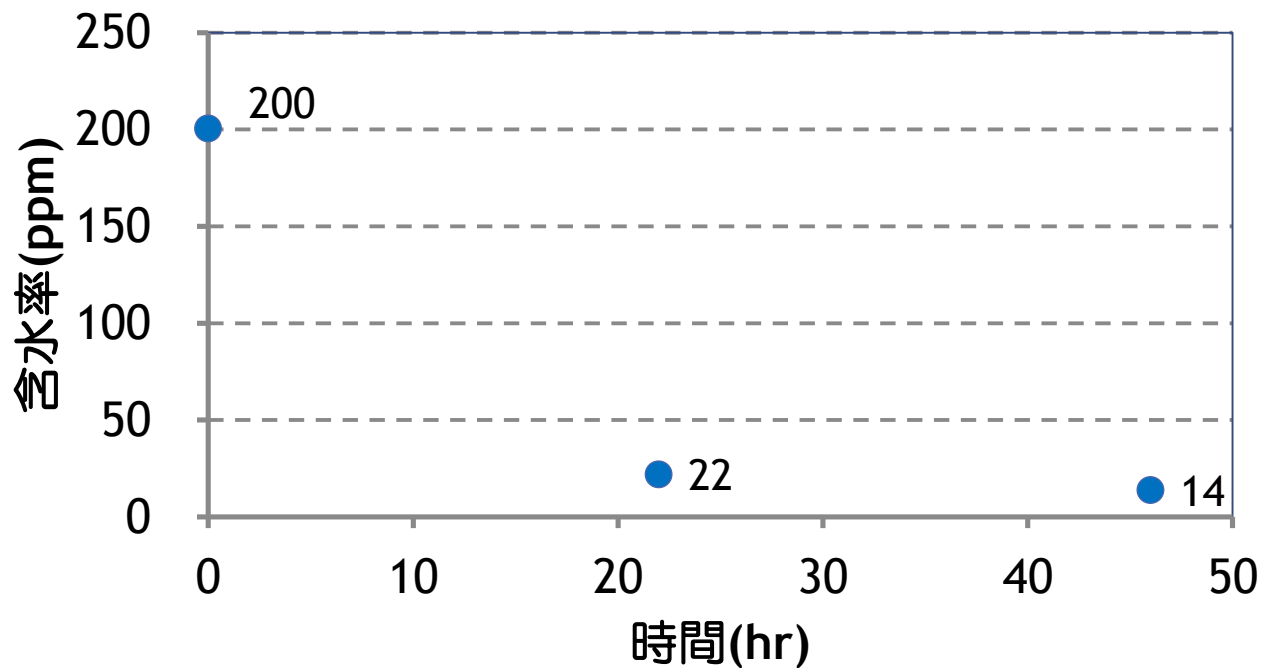
※  $\frac{\text{留分合計重量}}{\text{仕込み重量}} \times 100$

デカンター（ディーンスターク）併用により脱水効率の改善可能



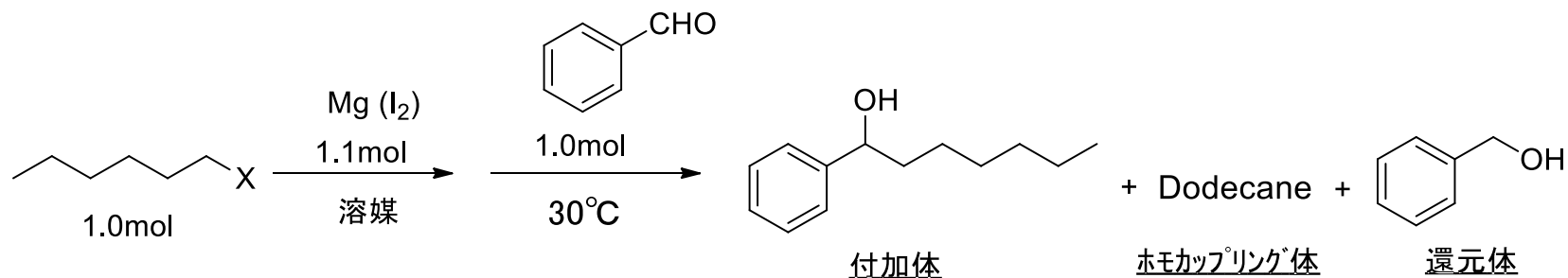
## &lt;試験方法&gt;

MS4Aを電子レンジ加熱（1分）後、真空乾燥（30分）にて活性化  
湿MTHPに10wt%分の活性化MSを添加、振り混ぜ後に静置

含水率の経時変化

- グリニア反応：アルキル、ベンジル、フェニル、その他
- ハロゲン化反応
- 有機金属反応
- 脱水縮合：エステル化、アセタール化
- Wittig反応：trans型, cis型
- 還元反応
- 酸化反応

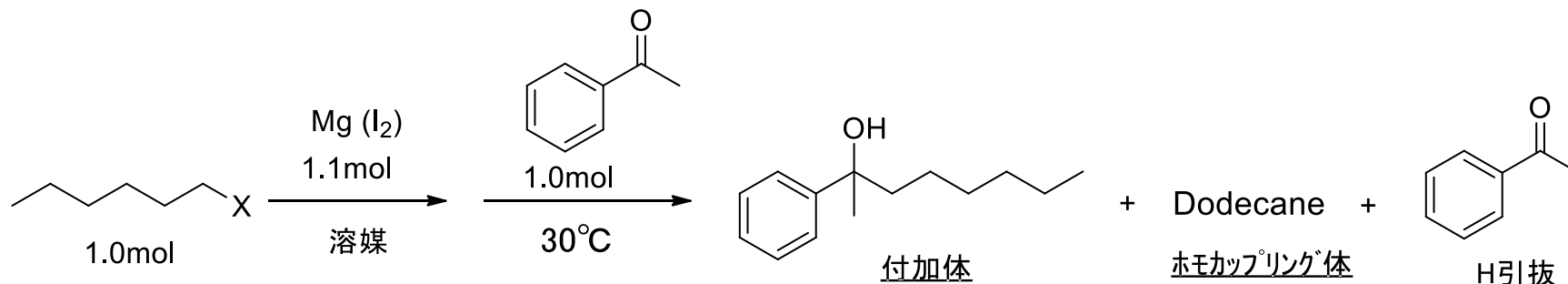
## アルキルグリニア（芳香族アルデヒド）



X	溶媒	グリニア試薬調製			生成物収率		
		Initiate (°C)	RX滴下温度 (°C)	収率 (%)	付加体 (%)	ホモカップリング体 (%)	還元体 (%)
Br	MTHP	50	50	54	35	3.1	23
			0	72	66	15.8	16
Cl	MTHP	90	60	94	<b>91</b>	<b>0.5</b>	<b>6</b>
			0	N.R.	—	—	—
	THF	66	—	N.R.	—	—	—

塩化アルキルを使用することでホモカップリング体・還元体が抑制された。  
THFは十分に昇温できずグリニア試薬を調製できなかった。

# アルキルグリニア反応（芳香族ケトン）

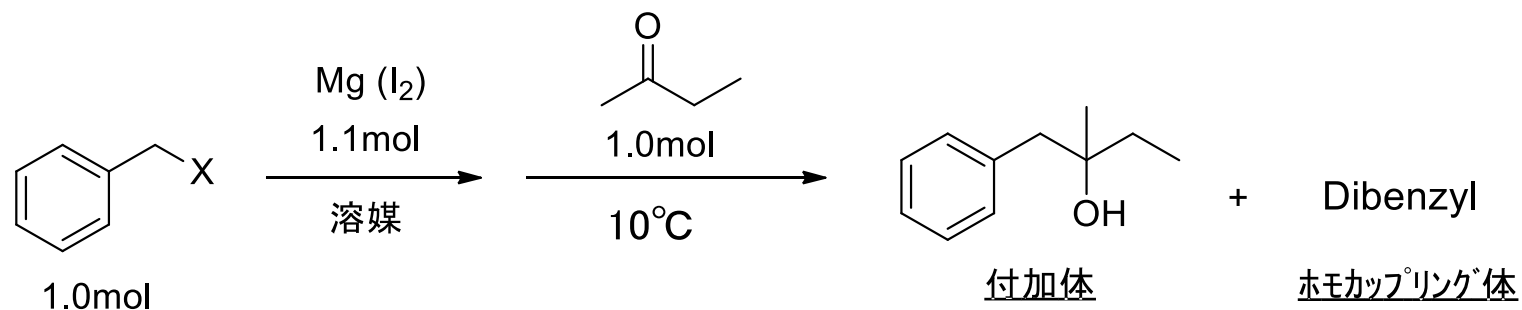


		グリニア試薬調製			生成物収率		
X	溶媒	Initiate (°C)	RX滴下温度 (%)	収率 (%)	付加体 (%)	ホモカップリング体 (%)	H引抜 *) (%)
Br	MTHP	50	0	72	43(60)	16.1	20.6(28.6)
Cl	MTHP	90	60	94	<b>60 (64)</b>	<b>0.4</b>	<b>20.7 (22.0)</b>
	THF	66	—	N.R.	—	—	—

\*) H引抜(%)は、グリニア試薬不足分の寄与を除いた値  
 ( ) 内収率はグリニア試薬基準の値

塩化アルキルを使用することでホモカップリング体が抑制された。THFは十分に昇温できずグリニア試薬を調製できなかった。

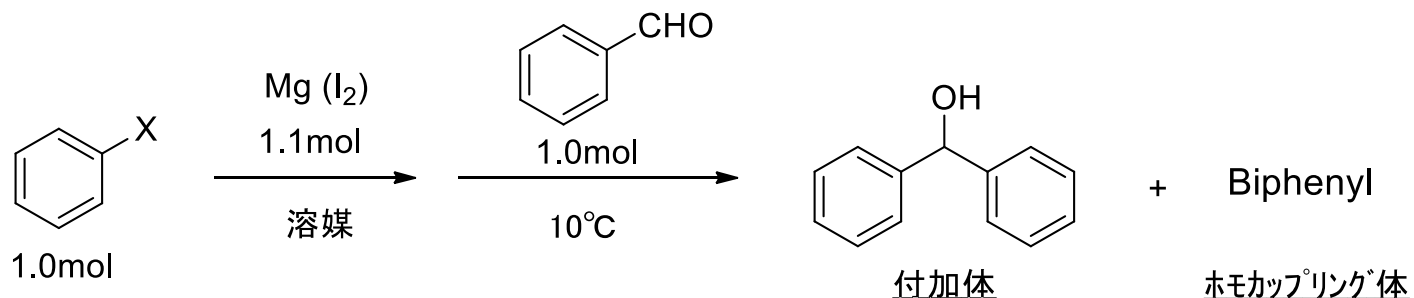
## ベンジルグリニア



		グリニア試薬調製			生成物収率	
X	溶媒	Initiate (°C)	RX滴下温度 (°C)	収率 (%)	付加体 (%)	ホモカップリング体 (%)
Br	MTHP	30	0	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>13</b>
	THF	30	0	61	42	<b>34</b>
Cl	MTHP	30	30	<b>68</b>	<b>59</b>	<b>3</b>

MTHPではホモカップリング体が抑制される傾向

# フェニルグリニア



X	溶媒	グリニア試薬調製			生成物収率(%)	
		initiate	RX滴下温度	収率(%)	付加体	ホモカップリング体
Br	MTHP	90	60	93	91	0.9
	CPME	80	60	79	78	5.0
	THF	60	60	>95	95 <sup>*)</sup>	N.D.
Cl	MTHP	105	—	N.R.	—	—

\*) AcOEt抽出後

MTHP、THFではホモカップリング体が抑制される傾向

## 脱水縮合反応

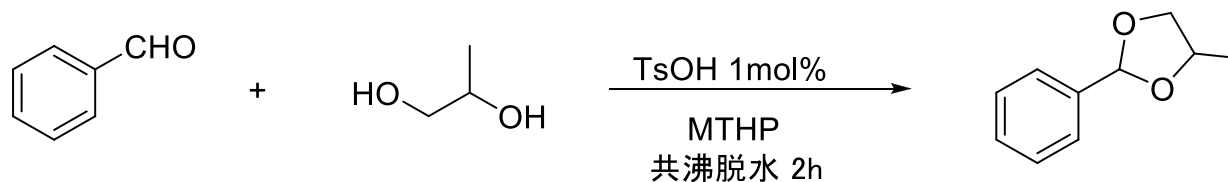
	共沸点 (°C)	共沸 組成
MTHP	85	81/19(水)
トルエン	85	80/20(水)

## &lt;エステル化&gt;



収率(%)	加水分解物由来不純物	回収MTHP純度
97	未検出	>99.9%

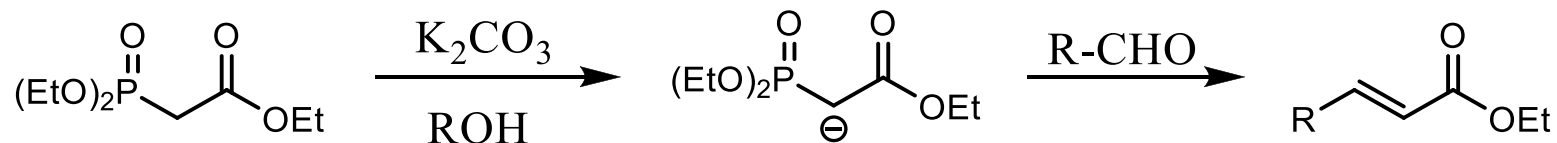
## &lt;アセタール化&gt;



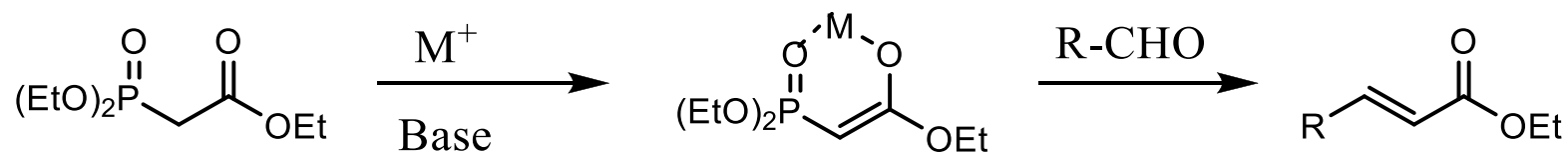
収率(%)	加水分解物由来不純物	回収MTHP純度
99	未検出	>99.9%

MTHP加水分解物由来の副生成物は検出されず、高純度のMTHPを回収

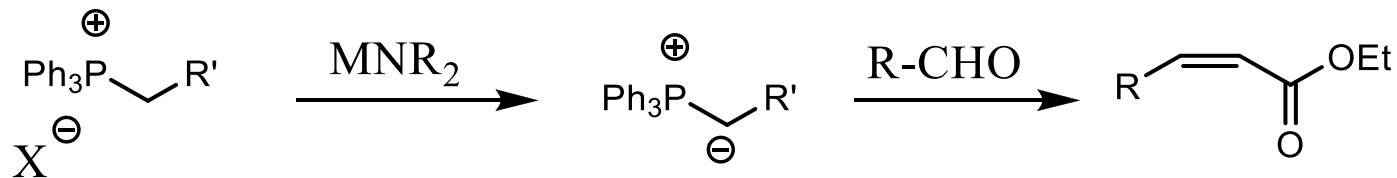
＜固液不均一系でのtrans型Wittig反応＞



＜トリエチルアミンとマグネシウム塩（MgBr<sub>2</sub>）を併用したtrans型Wittig反応＞

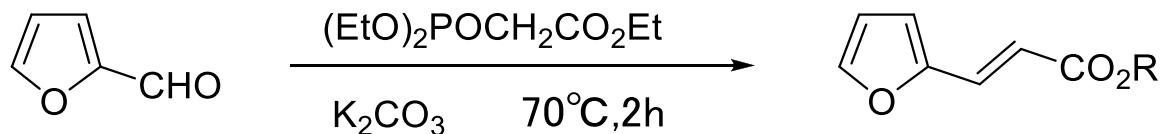


＜不安定イリドを用いたCis型Wittig反応＞

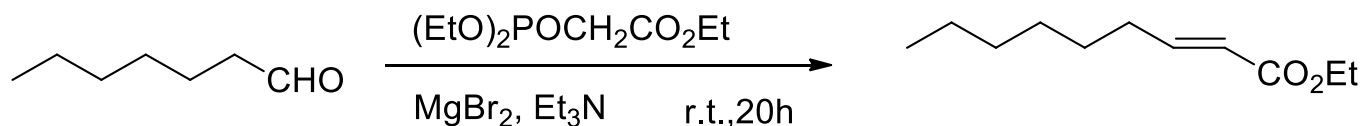




## Wittig反応 (trans型)



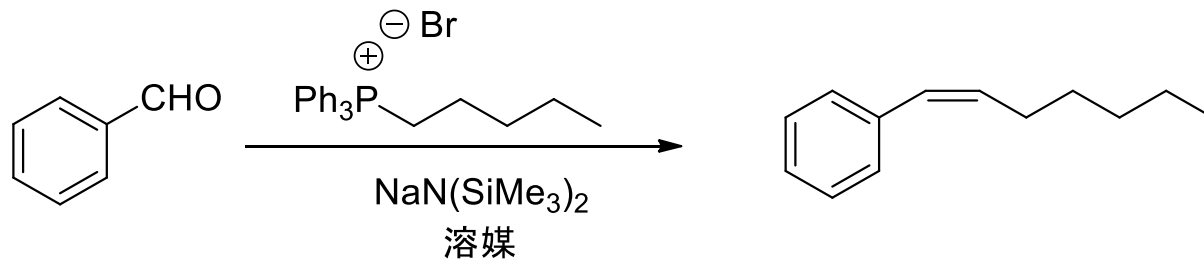
溶媒	収率(%)	trans/cis	備考
MTHP	91	100/0	—
MeOH	88	100/0	R:Et/Me=3/97



溶媒	収率(%)	trans/cis	備考
MTHP	60	100/0	—
THF	63	100/0	抽出溶媒必要
CPME	24	100/0	MgBr <sub>2</sub> 低溶解度

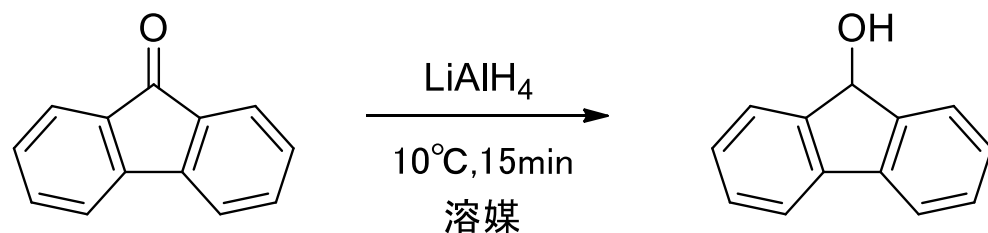
MTHPを用いた場合、互換交換の懸念がなく、無機物の溶解度が高く有利

## Wittig反応 (cis型)



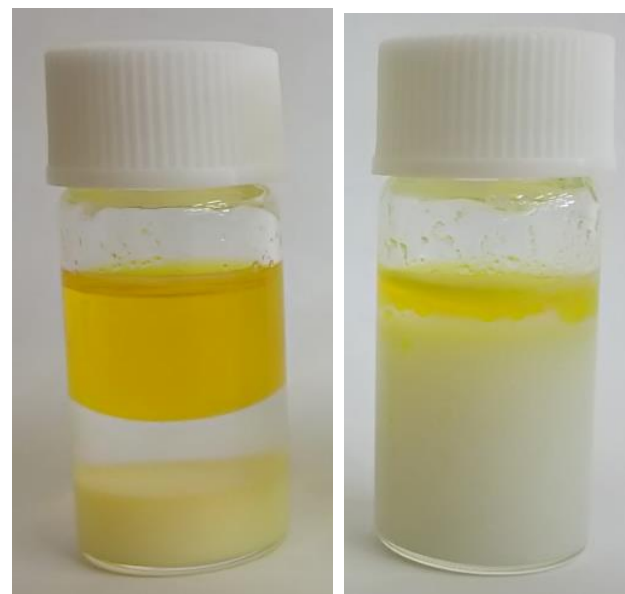
溶媒	収率(%)	trans/cis
MTHP	83	3.4/96.6
THF	85	3.2/96.8
CPME	86	3.5/96.5

MTHPでもTHFと同様に反応が進行した。



溶媒	収率(%)	備考
MTHP	95	—
THF	88	AcOEt抽出後、収率確認

1N-HCl添加、静置30分後

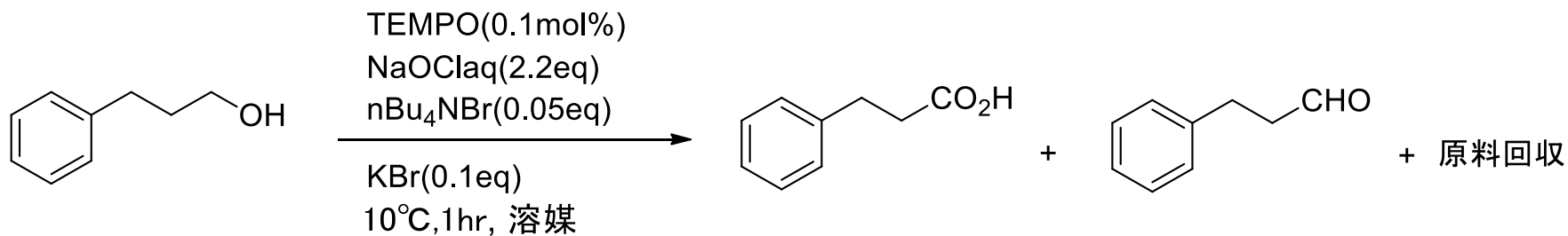


MTHP

THF

分液性良

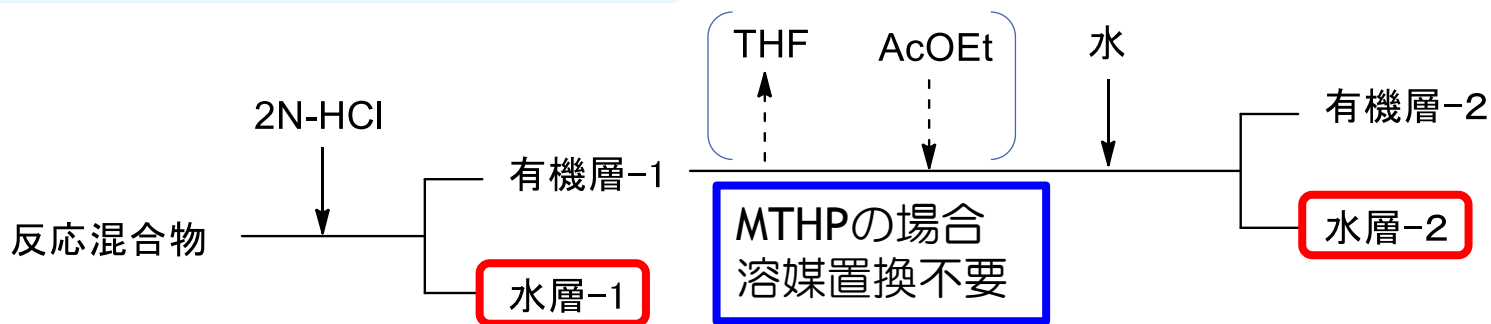
## 酸化反応



溶媒	カルボン酸(%)	アルデヒド(%)	アルコール(%)	備考
MTHP	89	8.5	0.9	—
CPME	64	15.0	13.0	低転化率
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	0.9	0.6	低選択率

目的の酸化反応が進行

# プロセス改善（LAH還元の例）

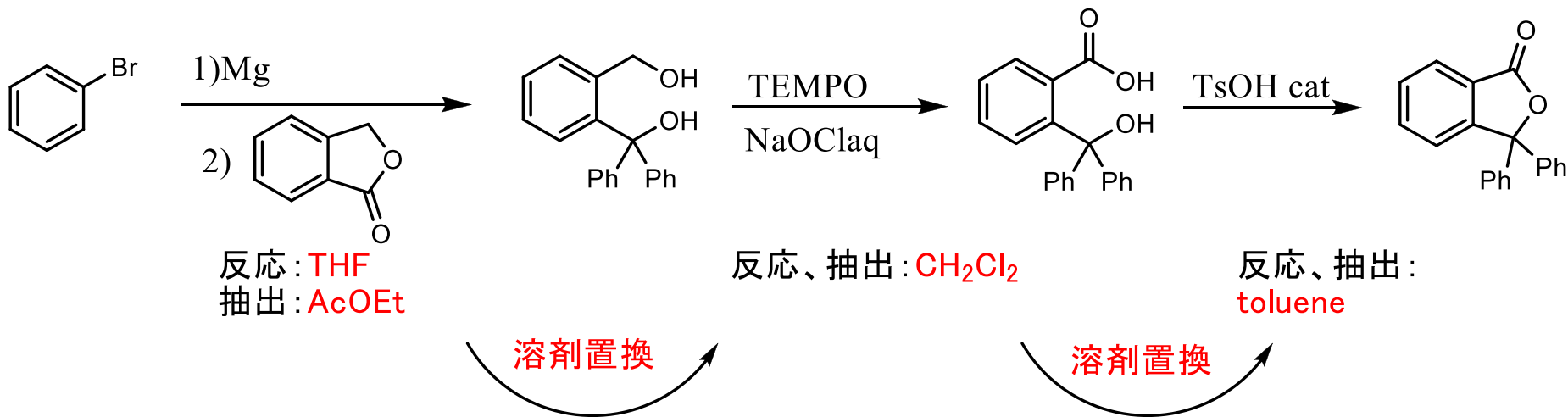


溶媒	水層1へのロス	水層2へのロス	収率	溶媒回収率
MTHP	目的物 2% 溶媒 2%	目的物 5% 溶媒 2%	82%	MTHP 85%
THF	目的物 15% 溶媒 35%	目的物 5% 溶媒 3%	68%	THF 60% 酢酸エチル 87%

水層へのロス低減により収率および溶媒回収率が向上

# プロセス改善（溶媒統一：モデルケース）

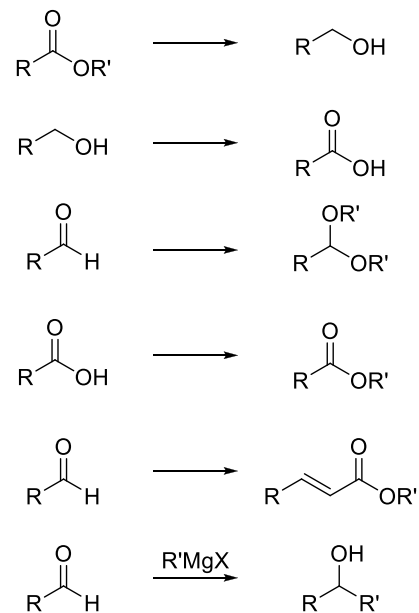
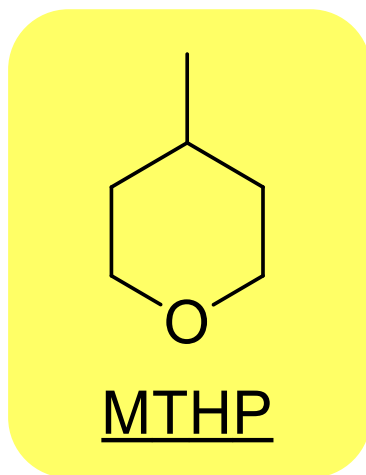
1) グリニア反応 2) 酸化反応 3) 環化反応 {共沸脱水}



Grignard工程			酸化工程		環化工程		通算
反応 溶媒	抽出 溶媒	収率 (%)	反応・抽出 溶媒	収率 (%)	反応・抽出 溶媒	収率 (%)	収率 (%)
MTHP	MTHP	99	MTHP	85 (ラクトンのみ)	MTHP	93 (酸化・環化)	92

「多様な反応への適用、反応条件選択の自由度向上、  
製造プロセスの簡略化、環境負荷の低減」に貢献します

- ✓ 水と分離
- ✓ 高い沸点
- ✓ 高い溶解性
- ✓ 高い安定性



# 添付資料



## 物性値 (1 / 2)

外観	液体
色	無色透明
融点	- 92 °C
沸点	105 °C
引火点	6.5 °C
比重	0.857 g/cm <sup>3</sup>
蒸気圧	60 torr /39°C
溶解度	水 : 1.5g/100g      THF : >= 500g/L Acetone : >= 500g/L      DMSO : >= 500g/L
分配係数	Log Pow = 1.9 (N-オクタノール / 水)
自然発火温度	222 °C
粘度	0.78 mPa·s (20°C)

## 物性値 (2/2)

比熱容量	1820 J kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> (25°C)
蒸気密度	3.01 kg m <sup>-3</sup> (105°C)
爆発限界濃度	下限: 1.1%, 上限: 9.9% (MTHP蒸気-空気系、50°C、大気圧条件下)
誘電率	4.2 (24°C)
屈折率	1.422
表面張力	28.2 × 10 <sup>-3</sup> N/m (20°C)
双極子モーメント	1.864 debye (Calculated Value (MOPAC MM2-PM5))
ハンセンパラメーター	δ (dispersion) 16.87 (MPa) <sup>1/2</sup> δ (polarity) 4.02 (MPa) <sup>1/2</sup> δ (hydrogen bonding) 5.94 (MPa) <sup>1/2</sup>

## 日本

Government Inventory list	登録状況	番号
化審法 (ENCS)	既存化学物質	-
安衛法 (ISHL)	既存化学物質	8-(4)-1740

## 欧州

Government Inventory list	Status	No.
European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS)	Present	225-207-5
Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH)	Registered	-

Registrant : Kuraray Europe GmbH (Importer)  
Tonnage Band : 10-100 MT

## 法規制（米・中ほか）

Government Inventory list	登録状況
米国 - Section 8(b) Inventory (TSCA)	収載なし
中国 - Inventory of Existing Chemical Substances (IECSC)	収載なし
カナダ - Domestic Substances List (DSL)	収載なし
韓国 - Existing Chemicals Inventory (KECI/KECL)	収載なし
台湾 - Taiwan Chemical Substance Inventory (TCSI)	収載なし
ニュージーランド - Inventory of Chemicals (NZIoC)	収載なし
フィリピン - Inventory of Chemicals and Chemical Substances (PICCS)	収載なし
オーストラリア - Inventory of Chemical Substances (AICS)	収載なし
タイ - Existing chemicals Inventory	申請中

## 毒性試験データ

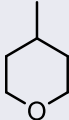

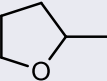
試験項目	結果	GLP
急性経口毒性試験	LD50=1000-2000mg/kg/day (rat)	
急性経皮毒性試験	データ無し	
<i>In vivo</i> 皮膚刺激性/腐食性試験	データ無し	
<i>In vitro</i> 皮膚腐食性試験	腐食性 (OECD TG431)	○
<i>In vivo</i> 眼刺激性/腐食性試験	データ無し	
<i>In vitro</i> 眼刺激性試験	刺激性 (OECD TG492)	○
皮膚感作性試験	データ無し	
Ames試験	陰性	○
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	陰性	○
28日間反復投与毒性試験	NOEL =120mg/kg/day (ラット)	○
生殖/発生毒性スクリーニング試験	データ無し	
遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ試験)	陰性	○

試験項目	結果	GLP
魚類急性毒性試験	LC50 (96h) > 110 mg/l	○
ミジンコ類急性遊泳阻害試験	EC50 (48h) > 100 mg/l	○
藻類成長阻害試験	EC50 (72h )> 100 mg/l	○
生分解性試験	難分解性 (BOD分解度：2%)	○
活性汚泥呼吸阻害試験	EC>540 mg/L	○

## 物性一覧（各種溶媒との比較）

	沸点 [°C]	融点 [°C]	密度 (20°C)	粘度 [cP]	引火点 [°C]	水への 溶解度 [wt%]	溶剤への 水の溶解度 [wt%]	共沸点 [°C] (H <sub>2</sub> O ratio)	SP値* [(cal/cm <sup>3</sup> ) ^0.5]
<b>MTHP</b>	<b>105</b>	<b>- 92</b>	<b>0.86</b>	<b>0.78</b>	<b>6.5</b>	<b>1.5</b>	<b>1.4</b>	<b>85 (19wt%)</b>	<b>9.0</b>
Toluene	111	- 95	0.87	0.59	4.0	0.1		85 (20wt%)	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	- 97	1.33	0.43	-	0.0		38 (2wt%)	
Acetone	56	- 94	0.79	0.32	- 21	∞	∞	-	
AcOEt	77	- 84	0.90	0.43	- 4	8.3		70 (8wt%)	

## 蒸発速度比

MTHP		2.4
THF		6.7
2MTHF		5.0
n-酢酸ブチル		1

条件 : 24°C, 35%RH



## 溶解性（サリチル酸）

	MTHP	THF	MTHF
SP値	9.0	9.5	8.5
サリチル酸の溶解度*	1.00	1.28	0.74

\*MTHPに対する相対値