

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6412753号
(P6412753)

(45) 発行日 平成30年10月24日 (2018.10.24)

(24) 登録日 平成30年10月5日 (2018.10.5)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 43/13 (2006.01)

C O 7 C 43/13 C S P D

C O 7 C 41/26 (2006.01)

C O 7 C 41/26

A O 1 N 31/14 (2006.01)

A O 1 N 31/14

A O 1 P 3/00 (2006.01)

A O 1 P 3/00

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 4 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2014-191544 (P2014-191544)

(22) 出願日 平成26年9月19日 (2014.9.19)

(65) 公開番号 特開2016-60729 (P2016-60729A)

(43) 公開日 平成28年4月25日 (2016.4.25)

審査請求日 平成29年7月21日 (2017.7.21)

(73) 特許権者 000229254

日本テルベン化学株式会社

兵庫県神戸市東灘区向洋町東2丁目3番

(74) 代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

(74) 代理人 100159385

弁理士 甲斐 伸二

(74) 代理人 100163407

弁理士 金子 裕輔

(74) 代理人 100166936

弁理士 稲本 潔

(74) 代理人 100174883

弁理士 富田 雅己

最終頁に続く

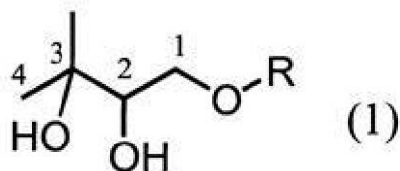
(54) 【発明の名称】 抗菌活性を持つ化合物、およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) :

【化 1】



(式中、R は炭素数 3 ~ 16 のアルキル基を表す)

で表されることを特徴とする、メチルブタンジオール。

【請求項 2】

前記一般式 (1) における R が、炭素数 4 ~ 14 である、請求項 1 に記載のメチルブタンジオール。

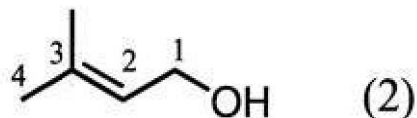
【請求項 3】

前記一般式 (1) において、R が、n - ブチルまたは n - ヘキシル基を表す、請求項 1 または 2 に記載のメチルブタンジオール。

【請求項 4】

以下の式 (2) :

【化 2】



で表される 3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オールに、

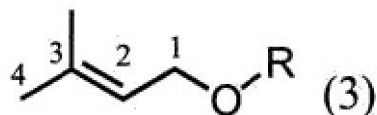
R X

(式中、R は、炭素数 3 ~ 16 のアルキル基を表し、X はハロゲン原子または水酸基を表す)

を反応させて、以下の一般式 (3) :

10

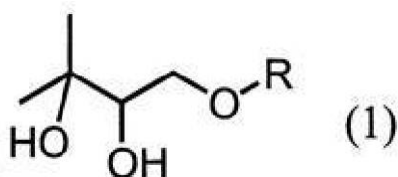
【化 3】



(式中、R は炭素数 3 ~ 16 のアルキル基を表す)

で表される 3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オール誘導体を得、上記一般式 (3) における二重結合を、酸化剤によりさらにジオールに酸化して、以下の一般式 (1) :

【化 4】



20

(式中、R は炭素数 3 ~ 16 のアルキル基を表す)

で表されるエーテル化合物のジオール体を得ることを特徴とする、メチルブタンジオールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、抗菌活性を有する化合物およびその製造方法に関する。より具体的には、本発明は、メチルブタンジオール、およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、化粧品、医薬品および医薬部外品などには抗菌・防腐剤として、4 - ヒドロキシ安息香酸エステル類であるメチルパラベン、エチルパラベンなどのパラベン類が多く用いられている。しかしこのパラベン類は皮膚刺激性を有し、人体の皮膚刺激性が問題となっており、パラベン使用量の軽減やパラベン類を配合しない製品が求められている。

【0003】

本発明によるメチルブタンジオールは、新規化合物であり、かつ抗菌作用を有しており、抗菌・防腐剤として用いることができる。

40

一般に、メチルブタンジオールの製造方法として次の方法が知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

特許文献 1 : 特開平 05 - 155815

特許文献 2 : 米国特許出願 20050234260

【非特許文献】

【0005】

非特許文献 1 : Chemistry Letters、(1992)、231

50

非特許文献 2 : Chemistry Letters、(1991)、1865

【 0006 】

しかしながら特許文献 1、非特許文献 1 による方法は高価な触媒を必要とするため、実験室レベルでの製造には使用できても、工業的な製造には適していない。また、非特許文献 2 では高価なルイス酸触媒を使用し、米国特許文献 1 では高価な金属触媒を用いているので、ともに工業的な製造には適していない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0007 】

現在、抗菌・防腐剤として化粧品、医薬品および医薬部外品などに広く用いられているパラベン類が有する皮膚刺激性が問題となってきたことから、本発明は、十分な抗菌活性を持つ化合物を工業的に簡便な方法で製造し、提供することを課題とする。

10

【課題を解決するための手段】

【 0008 】

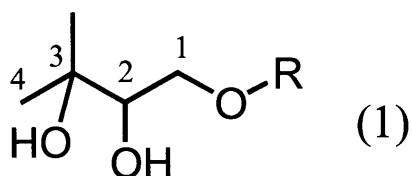
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意努力研究を重ねた結果、特定の構造を有するメチルブタンジオールが抗菌活性を有し、当該誘導体を抗菌・防腐用物質として使用できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0009 】

かくして、本発明によれば、一般式 (1) :

【化 1 】

20



(式中、R は炭素数 3 ~ 16 のアルキル基を表す)

で表されることを特徴とする、メチルブタンジオールが提供される。

【 0010 】

また、本発明によれば、前記一般式 (1) における R が、炭素数 4 ~ 14 である、前記のメチルブタンジオールが提供される。

30

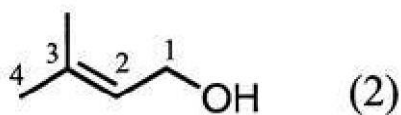
【 0011 】

また、本発明によれば、前記一般式 (1) において、R が、n - ブチルまたは n - ヘキシル基を表す、前記のメチルブタンジオールが提供される。

【 0012 】

さらに、本発明によれば、以下の式 (2) :

【化 2 】



40

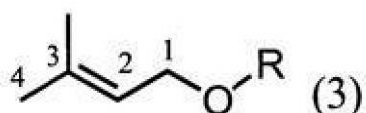
で表される 3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オールに、

R X

(式中、R は、炭素数 3 ~ 16 のアルキル基を表し、X はハロゲン原子または水酸基を表す)

を反応させて、以下の一般式 (3) :

【化 3 】

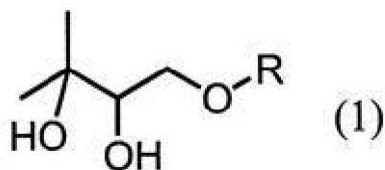


50

(式中、Rは炭素数3～16のアルキル基を表す)

で表される3-メチルブト-2-エン-1-オール誘導体を得、上記一般式(3)における二重結合を、酸化剤によりさらにジオールに酸化して、以下の一般式(1)：

【化4】



(式中、Rは炭素数3～16のアルキル基を表す)

10

で表されるエーテル化合物のジオール体を得ることを特徴とする、メチルブタンジオールの製造方法が提供される。

【発明の効果】

【0014】

本発明による前記の一般式(1)で表されるメチルブタンジオールは、優れた抗菌活性を有する。

本発明によるメチルブタンジオールとしてのエーテルまたはエステル化合物のジオール体は、親水基として隣接する2個の水酸基をその分子内に有し、かつ親油基としてアルキル基またはアルカノイル基を有しているため、水や他の有効成分と混合し易く、抗菌・防腐剤として化粧品や軟膏またはクリーム等に幅広く使用することができる。

20

【0015】

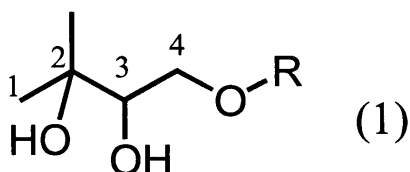
すなわち、本発明によるメチルブタンジオールは、抗菌活性を有しているため、当該化合物を有効成分として含む、抗菌・防腐剤または抗菌・防腐用組成物として使用できる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明によるメチルブタンジオールは、以下の一般式(1)：

【化5】



30

(式中、Rは炭素数3～16のアルキルまたはアルカノイル基を表す)

で表される構造を有することを特徴とする。

【0017】

上記一般式(1)においてメチルブタンジオールは、主骨格であるブタンの2位にメチル基および水酸基を有し、3位に水酸基を有し、4位の酸素原子には直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素として炭素数3～16のアルキルまたはアルカノイル基が結合して、エーテルまたはエステル化合物のジオール体を形成していることを特徴とする。

【0018】

40

上記の一般式(1)で表されるメチルブタンジオールは、高い抗菌活性を有しているため、該誘導体を有効成分として含む、抗菌・防腐剤または抗菌・防腐用組成物として使用できることを特徴とする。

【0019】

したがって、上記の一般式(1)で表されるメチルブタンジオールを有効成分とする抗菌・防腐用組成物を、衣類、家具、建築資材、室内用壁紙、浴室、流し、トイレなどの家庭用品用抗カビ剤として使用でき、さらに食品、健康食品、医薬部外品および医薬品等に添加することにより、長期間に亘り、いわゆる細菌の繁殖による腐敗を抑制できることを特徴とする。

【0020】

50

上記一般式(1)において、Rがアルキル基である場合、炭素数3～16の直鎖状または分枝鎖状アルキル基であり得る。具体的には、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基などを挙げることができる。

【0021】

上記一般式(1)においてRがアルカノイル基の場合、炭素数3～16の直鎖状または分枝鎖状アシル基であり得る。具体例的には、プロパノイル基、n-ブタノイル基、i-ブタノイル基、t-ブタノイル基、n-ペンタノイル基、i-ペンタノイル基、ネオペンタノイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、2-エチルヘキサノイル基、ノナノイル基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基などを挙げることができる。

【0022】

上記一般式(1)においてRが炭素数3～16の直鎖状または分枝鎖状アルキル基であるエーテル化合物の具体的な例としては、4-n-プロピルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-i-プロピルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-n-ブチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-i-ブチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-t-ブチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-n-ペンチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-i-ペンチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ネオペンチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ヘキシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ヘプチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-オクチルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ノニルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-デシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ウンデシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ドデシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-トリデシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-テトラデシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ペンタデシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ヘキサデシルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、などを挙げることができる。

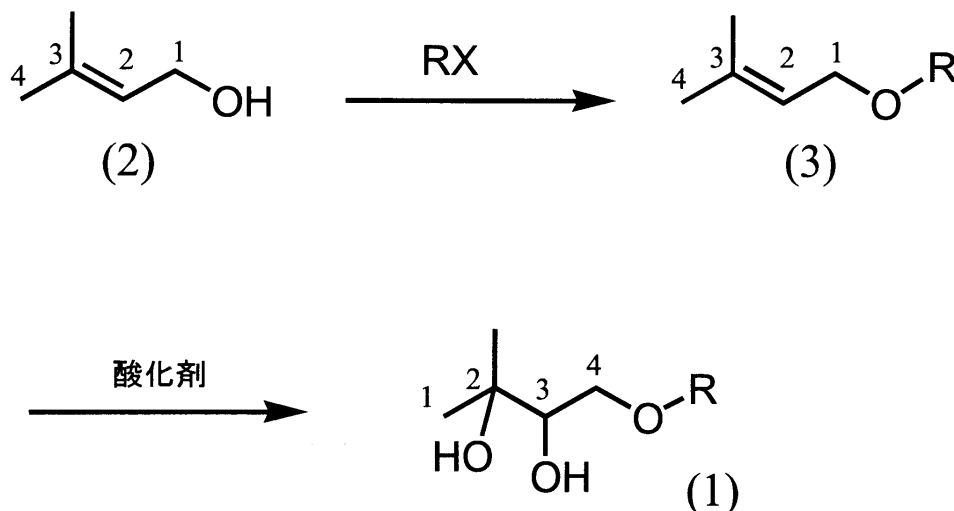
【0023】

また、上記一般式(1)においてRが炭素数3～16の直鎖状または分枝鎖状アルカノイル基を持つエステル化合物の具体的な例としては、4-プロパノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-n-ブタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-i-ブタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-t-ブタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-n-ペンタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-i-ペンタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ネオペンタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ヘプタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-オクタノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-(2-エチルヘキサノイル)オキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ノナノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-デカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ウンデカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ドデカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-トリデカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-テトラデカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ペンタデカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール、4-ヘキサデカノイルオキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオールなどを挙げることができる。

【 0 0 2 4 】

上記の一般式 (1) で表されるメチルブタンジオールは、以下の合成スキームに従って製造できる。

【 化 6 】



(式中、 R は炭素数 3 ～ 16 のアルキルまたはアルカノイル基を表し、 X はハロゲン原子または水酸基を表す) 。

【 0 0 2 5 】

上記合成スキームにおける R が炭素数 3 ～ 16 のアルキル基の場合には、出発原料の 3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オール (プレノールとも称する) (2) と、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属塩など無機塩基の存在下、RX で表される塩素化アルキル、臭素化アルキルまたはヨウ素化アルキルなどのハロゲン化アルキルとを反応させて、3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オールのエーテル誘導体 (4 - アルコキシ - 2 - メチル - 2 - ブテンとも称する) (3) が得られる。

【 0 0 2 6 】

この反応において相間移動触媒を用いると反応が容易に進行する場合があります、必要に応じて用いることができる。

本発明におけるアルキル化、アルカノイル化またはカルボキシル化反応において用いられ得る相間移動触媒の例としては、テトラ n - ブチルアンモニウムクロリド、テトラ n - ブチルアンモニウムプロミド、テトラ n - ブチルアンモニウムヨード、テトラ n - ブチルアンモニウム硫酸塩、テトラ n - ブチルアンモニウムヒドロキシド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリドなどが挙げられる。

これら相間移動触媒の好ましい使用量はプレノールに対して 0 ～ 0.4 当量、より好ましくは 0.001 ～ 0.2 当量である。

【 0 0 2 7 】

水酸化アルカリ金属塩水溶液の使用量はプレノールに対して 0.5 ～ 1.0 当量、好ましくは 1.0 ～ 3.0 当量であり、アルカリ金属塩の濃度が 5 ～ 50 % になるよう水を加えて水溶液の形で、反応温度条件の制御下に使用するのが好ましい。

ハロゲン化アルキルの使用量はプレノールに対して 0.5 当量 ～ 5.0 当量、好ましくは 1.0 当量 ～ 3.0 当量である。

【 0 0 2 8 】

これらの試剤は一度に混合するか、あるいは最後にハロゲン化アルキルをゆっくり滴下して反応を行うこともできる。また場合によっては、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルフォキシド、N - メチルピロリドンなどの有機溶剤を用いて反応を行ってもよい。その場合の有機溶剤はプレノールに対して 0 ～ 20 倍量、好ましくは 0 ～ 10 倍量である。

さらに反応は0～150の温度が好ましく、さらに30～90の温度範囲で行うことが好ましい。

【0029】

反応終了後の反応混合物の後処理の際には、反応混合物が2層に分離していれば、分液して有機層を取り出すことができる。反応混合物が1層のまま、あるいは2層の分液界面が明瞭でない場合などにはヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどの水と非混和性の有機溶剤を加えて分液して有機層を得ることができる。

得られた有機層を水、食塩水などで洗浄後、必要に応じて溶剤などの低沸点化合物を、常圧あるいは減圧下で加熱留去することにより、3-メチルブト-2-エン-1-オール誘導体(3)の粗生成物が得られる。この生成物はそのまま次の工程に使用できるが、場合によっては蒸留やシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製を行ってもよい。

【0030】

次に、得られた3-メチルブト-2-エン-1-オール誘導体(3)の二重結合を、公知の酸化剤により酸化して1,2-ジオール体を得る。

酸化剤として過ギ酸、過酢酸および過酸化水素水などの過酸化物を例示できるが、過酸化水素水などを用いる場合、タングステン酸、タングステン酸塩、バナジウム塩、バナジウム酸塩、コバルト塩などの金属触媒、さらに上記の相間移動触媒を用いると反応がスムーズに進行する場合がある。

【0031】

なお、これら金属触媒および相間移動触媒は、原料の4-アルコキシ-2-メチル-2-ブテンに対して0.005～0.3当量、好ましくは0.01～0.2当量用いられる。

これら酸化剤を用いた酸化反応は、初めに二重結合のエポキシ化が起こり、さらに反応系中に存在する水によってエポキシ体がジオール体となる。よって濃度が1～60%の酸化剤水溶液または懸濁液を用いることが好ましい。

【0032】

酸化剤の使用量は4-アルコキシ-2-メチル-2-ブテンに対して0.8～5.0当量、好ましくは1.0～2.0当量である。反応の温度は0～100、好ましくは20～80で、使用する試剤を一度に加えてもよいし、最後に酸化剤をゆっくり滴下する方法でもよい。

なお、エポキシ体からジオール体への変換が遅い場合、反応系全体に対して0.01～20%量のリン酸、塩酸、硫酸、ホウ酸、酢酸など酸を添加して反応を行ってもよいし、後述する反応後の後処理を実施してエポキシ体を単離後、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶剤と共にリン酸水溶液、希硫酸、希塩酸、酢酸水溶液などの水を含む酸で処理してエポキシ体をジオールへ変換することもできる。

【0033】

反応終了後の反応混合物の後処理の際には、チオ硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの還元性無機塩を固体、あるいは還元性無機塩の1%～飽和水溶液を添加して過酸化物を分解し、ヨウ化でんぷん紙などで反応溶液中に過酸化物がないことを確認する。その後、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどの有機溶剤を加えて分液を行う。得られた有機層を水、食塩水、あるいは重炭酸ナトリウム水、炭酸ナトリウム水、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ性水溶液などで洗浄後、必要に応じて溶剤などの低沸点物を常圧あるいは減圧下で、加熱下に留去して、4-アルコキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオールの粗生成物が得られる。

通常、常法にしたがって、得られた粗生成物を、蒸留やシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-アルコキシ-2-メチル-2,3-ブタンジオール(メチルブタンジオールとも称する)(3)が得られる。

【0034】

また、上記合成スキームにおけるRが炭素数3～16のアルカノイル基の場合には、出

10

20

30

40

50

発原料のプレノールと、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N - メチルアニリンまたはN,N - ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下、ハロゲン化アルカノイルあるいはアルキルカルボン酸とを反応させて3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オールのエステル誘導体(3)が得られる。

【0035】

上記のハロゲン化アルカノイルは、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を有する酸ハライドで、工業的入手の容易性の観点から塩化アルカノイルの使用が好ましい。このハロゲン化アルカノイルはプレノール(2)に対して、0.5 ~ 2.0 当量、好ましくは1.0 ~ 1.5 当量使用することが好ましい。

上記のエステル誘導体形成に用いられる有機塩基の使用量はプレノール(2)に対して0.5 ~ 5.0 当量、好ましくは1.0 当量 ~ 2.0 当量であり、- 20 ~ 溶剤の沸点、より好ましくは- 10 ~ 60 の範囲の反応温度下に使用するのが好ましい。

【0036】

このプレノールとハロゲン化アルカノイルの反応はテトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンなどの有機溶剤をプレノールに対し0.1 ~ 100 倍量、好ましくは1.5 ~ 5 倍量用いて行われる。

反応は用いる試剤を一度に加えてもよいが、上記のエステル誘導体形成反応が発熱反応である場合には、予め反応混合物を冷却し、最後にハロゲン化アルカノイルをゆっくり添加することが好ましい。

【0037】

反応終了後の反応混合物の後処理の際に、反応混合物の容量に対し、0.1 ~ 20 倍量の水を加える。その後、反応混合物が2層に分離していれば、分液して有機層を取り出すことができる。反応混合物が1層のまま、あるいは2層の分液界面が明瞭でない場合などにはヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどの水と非混和性の有機溶剤を加えて分液して有機層を得ることができる。

得られた有機層を水、食塩水などで洗浄後、必要に応じて溶剤などの低沸点化合物を常圧あるいは減圧下で加熱して留去することにより、4 - アルカノイルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン(3)の粗生成物が得られる。この生成物はそのまま次の工程に使用できるが、場合によっては蒸留やシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製を行ってもよい。

【0038】

また、プレノール(2)を、アルキルカルボン酸と反応させて4 - アルカノイルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン(3)を得るには、プレノールに対してアルキルカルボン酸を0.2 ~ 2.0 当量、好ましくは0.5 ~ 1.5 当量を加え、常法に従って適量のヘキサン、ヘプタン、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ベンゼン、トルエン、o - キシレンまたはm - キシレン中、反応液全体に対し、0 ~ 0.1、好ましくは0 ~ 0.05 倍量、すなわち触媒量のリン酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸またはp - トルエンスルホン酸の存在下に、ディーン・スターク装置中で、攪拌下に還流して、共沸して生成した水を分離して反応を行うことができる。

【0039】

反応終了後、反応液を常圧または減圧下で加熱して未反応物を留去することにより、4 - アルカノイルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン(3)の粗生成物が得られる。これらの生成物はそのまま次の工程に使用できるが、場合によっては蒸留やシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどで精製を行ってもよい。

【0040】

反応終了後の反応混合物の後処理の際に、反応混合物の容量に対し、0.1 ~ 20 倍量の水を加える。その後、反応混合物が2層に分離していれば、分液して有機層を取り出すことができる。反応混合物が1層のまま、あるいは2層の分液界面が明瞭でない場合などにはヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどの水と非混和性の有機溶剤を加えて分液して有機層を得ることができる。

【0041】

次に、得られた有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液もしくは炭酸ナトリウム水溶液、次いで食塩水や水などで洗浄後、常法に従って乾燥し、溶剤および混在する低沸点化合物を、常圧または減圧下に、加熱留去することにより、3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オールのエステル誘導体 (3) の粗生成物が得られる。これらの生成物はそのまま次の工程に使用できるが、場合によっては蒸留やシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製を行ってもよい。

【0042】

次に、得られた3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - オールのエステル誘導体 (3) の二重結合を酸化して、1, 2 - ジオール体である4 - アルカノイルオキシ - 2 - メチル - 2, 3 - ブタンジオール (3) を得るが、その方法は上述した4 - アルコキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン (3) から4 - アルコキシ - 2 - メチル - 2, 3 - ブタンジオール (1) を得る方法に従って行うことができる。

10

【0043】

このようにして得られた本発明による前記の一般式 (1) で表されるメチルブタンジオールは抗菌活性を有することを特徴とする。

すなわち、上記の一般式 (1) で表されるメチルブタンジオールを有効成分とする抗菌・防腐用組成物を、衣類、家具、建築資材、室内用壁紙、浴室、流し、トイレなどの家庭用品用抗カビ剤として使用でき、さらに食品、健康食品、医薬部外品および医薬品等に添加することにより、長期間に亘り、細菌の繁殖による腐敗を抑制できることを特徴とする。

20

【0044】

このようにして本発明で提供された一般式 (1) で表されるメチルブタンジオールは化粧品、医薬品および医薬部外品などの様々な工業製品に抗菌・防腐剤として用いることができる。例えば、化粧品に用いる場合、一般式 (1) で表されるメチルブタンジオールは化粧品全体量に対して、0.0001 ~ 10重量%、好ましくは0.0005 ~ 5重量%用いることが望まれるが、これ以上使用量が少ない、あるいは多いと、抗菌活性が得られない場合や製品の品質を損ねる場合がある。さらに本発明で提供された一般式 (1) で表されるメチルブタンジオールを単品、あるいは複数同時に使用したり、他の抗菌・防腐剤と併用して使用してもよい。

【0045】

30

本発明によるメチルブタンジオールを含む化粧品としては、セッケン、化粧水、乳液、クリームなどのような基礎用化粧品や、ファンデーション、紅、おしろい、アイシャドーおよびマニキュアなどのようなメーキャップ化粧品が挙げられる。さらに、本発明によるメチルブタンジオールは、頭髮用化粧品、芳香用化粧品および薬用化粧品などの化粧品、にきび治療薬、うがい薬などの医薬品、薬用歯磨き剤、制汗スプレー、薬用クリーム、ベビーパウダー、育毛剤、染毛剤、入浴剤、薬用化粧品および薬用石けんなどの医薬部外品などにも使用できる。

【実施例】

【0046】

以下、具体的な実施例を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、実施例で用いられているガスクロマトグラフィーの分析条件は次の通りである。

40

カラム：GLサイエンス社製Silicone OV-17 長さ：2 m

温度条件：80 で2分間保持した後、毎分10 の割合で200 まで昇温した。

インジェクションおよびディテクター温度 220

キャリアーガス：窒素

検出：FID

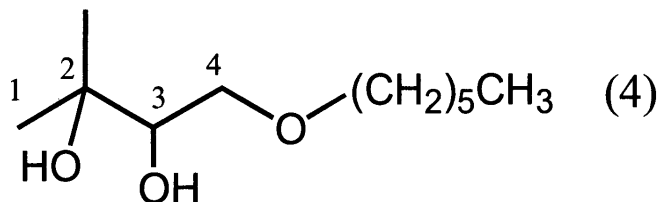
【0047】

実施例1

4 - n - ヘキシルオキシ - 2 - メチル - 2, 3 - ブタンジオール (4) (以下PNDL - C6と略す) の製造例

50

【化 7】



ブレノール 86.1 g (1 モル)、48%水酸化ナトリウム水溶液 165.1 g (1.5 モル) テトラブチルアンモニウムブロミド 6.45 g (0.02 モル) の混合液に、60 ~ 70 で 1 - n - ヘキシルブロミド 137 g (1 モル) を 1.5 時間かけて滴下し、さらに 80 で 7 時間撹拌した。室温に冷却後静置し、反応液を上層と下層に分液した。上層を水 50 g で 3 回水洗し、粗生成物 212 g を得た。これをクライゼン単蒸留で蒸留精製 (沸点: 100、2.79 kPa) し、4 - n - ヘキシルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン 119.5 g を得た。この化合物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、純度 99.9% であった。

【0048】

得られた 4 - n - ヘキシルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン 110.7 g (0.65 モル)、タングステン酸 4.06 g (16.3 ミリモル)、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド 3.13 g (10 ミリモル)、85%リン酸水溶液 5.8 g (50 ミリモル) の混合液に、42 ~ 50 の温度で、35%過酸化水素水 76.2 g (0.78 モル) を 2 時間かけて滴下し、さらに 6 時間 50 で撹拌を続けた。反応混合物を、室温に冷却後、亜硫酸ナトリウム 10.7 g とトルエン 124 g を加えて静置した。2 層に分離した反応混合物を上層と下層に分液した後、上層を 20%水酸化ナトリウム水溶液 50 g で洗浄し、さらに水 50 g で 2 回洗浄後、ロータリーエバポレーターで溶剤を減圧留去し、粗生成物 127.7 g を得た。

この粗生成物を直径 2.5 cm、高さ 15 cm のスルーザー塔で蒸留精製を行い、4 - ヘキシルオキシ - 2 - メチル - 2,3 - ブタンジオール (PNDL - C6) 67.85 g を得た。この一部をガスクロマトグラフィーで分析したところ、純度 98.9% であることが判った。

沸点: 123 / 0.61 kPa

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.28-1.42 (6H, m), 1.51-1.60 (3H, m), 3.41-3.59 (5H, m)

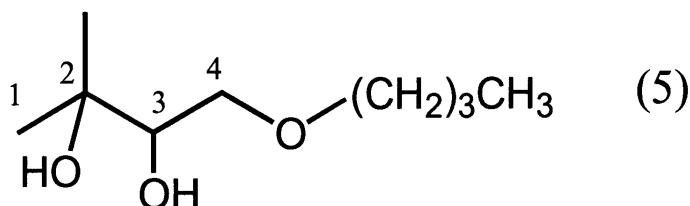
IR (KBr 板液膜法) cm^{-1} : 3407, 2927, 2858, 1466, 1376, 1107, 1054

【0049】

実施例 2

4 - n - ブチルオキシ - 2 - メチル - 2,3 - ブタンジオール (5) (以下 PNDL - C4 と略す) の製造例

【化 8】



実施例 1 と同様にして、ブレノール 86.1 g (1 モル)、1 - n - ブロモブタン 137 g (1 モル)、48%水酸化ナトリウム水溶液 122.4 g (1.5 モル)、およびテトラブチルアンモニウムブロミド 6.45 g (0.02 モル) を用い、4 - n - ブチルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン 120 g (純度 96.1%、沸点 63 / 2.4 kPa) を得た。

【0050】

得られた 4 - n - ブチルオキシ - 2 - メチル - 2 - ブテン 49.8 g (0.35 モル)、35 % 過酸化水素水 40.8 g (0.42 モル)、タングステン酸 2.0 g (8 ミリモル)、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド 2.0 g (5 ミリモル)、85 % リン酸水溶液 3 g (26 ミリモル) を用い、実施例 1 に記載の方法で酸化反応を行い、さらに減圧蒸留で精製することにより、4 - n - ブチルオキシ - 2 - メチル - 2,3 - ブタンジオール (PNDL - C4) 24.1 g を得た。この物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、純度 99.8 % であった。

沸点 : 98 / 0.43 kPa

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 1.19 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.30-1.40 (2H, m), 1.52-1.59 (3H, m), 3.40-3.59 (5H, m)

IR (KBr 板液膜法) cm⁻¹ : 3407, 2926, 2856, 1465, 1376, 1108, 1054

【0051】

試験例 1

本発明によるメチルブタンジオールの抗菌活性試験

寒天平版希釈法 (ADT 法) による MIC (最少生育阻止濃度) 測定法

試験サンプルの終濃度により、2 通りの希釈方法を用いた。高濃度の測定には、試験サンプルを Mueller - Hinton (MH) 液体培地で直接 2 倍段階希釈し、寒天濃度 2 倍の MH 寒天培地と半量ずつ混合して、シャーレに撒いて固化させたものを試験プレートとして用いた。1600 ppm (0.16 %) 以下の低濃度の測定には、2 倍段階希釈したサンプルのエタノール溶液を MH 寒天培地に 1 / 100 の割合で添加混合したものをシャーレに撒いて固化させたものを試験プレートとした。

【0052】

ポジティブコントロールのブチルパラベン、常法に従い 2 倍段階希釈したサンプルのエタノール溶液を培地に 1 / 100 の割合で添加したものを用いた。

ネガティブコントロールは培地のみ (培地 100 %)、エタノール 1 %、エタノール 10 % の 3 種類を用意し試験した。この試験プレートに 10⁶ CFU / ml に調整した菌液を約 5 μl スタンプし、37 °C にて 20 時間培養した。各試験プレートにおける菌の生育有無を判定し、生育の見られない最低濃度を MIC とした。

【0053】

試験濃度

各サンプルで MH 寒天培地中の終濃度が以下となるよう調製して試験した。

MH 溶液培地に直接添加濃度 : 10%、5%、2.5%、1.25%、0.63%、0.31%、0.16%、0.08%

エタノール溶液を MH 寒天培地に添加 : 1600ppm、800ppm、400ppm、200ppm、100ppm、50ppm、25ppm、12.5ppm

【0054】

試験菌株

皮膚関連菌

【表 1】

略称	名称	登録番号	一般名	
Se	Staphylococcus epidermidis	JCM2414	表皮ブドウ球菌	Gram(+)
Cm	Corynebacterium minutissimum	JCM9387T	皮膚常在菌	Gram(+)
Cx	Corynebacterium xerosis	JCM9324	腋臭原因菌	Gram(+)
Sa-1	Staphylococcus aureus	NBRC12732	黄色ブドウ球菌	Gram(+)
Sa-2	Staphylococcus aureus	LAM12082	黄色ブドウ球菌	Gram(+)

【0055】

一般細菌

【表 2】

略称	名称	登録番号	一般名	
Kp	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IFO13277	肺炎桿菌	Gram(-)
Bs	<i>Bacillus subtilis</i>	IFO3134	枯草菌	Gram(+)

【0056】

以下の表に、本発明によるメチルブタンジオールの抗菌活性の結果を示す。さらに参考例として、市販品である 2,3 - ジオール化合物およびブチルパラベンの試験結果も示した。

【0057】

10

【表 3】

表 1 各種メチルブタンジオールを用いた抗菌活

	Se	Cm	Cx	Sa-1	Sa-2	Kp	Bs
グラム陽性または陰性	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
PNDL-C4	100,000	25,000	25,000	50,000	50,000	25,000	50,000
PNDL-C6	12,500	6,300	12,500	12,500	12,500	6,300	12,500
1,2-ペンタンジオール	50,000	25,000	25,000	50,000	50,000	25,000	25,000
1,2-ヘキサンジオール	25,000	12,500	12,500	25,000	25,000	12,500	12,500
ブチルパラベン	200	100	100	200	100	50	100

20

【0058】

このように本発明によるメチルブタンジオールは高い抗菌活性を有すると言える。

【産業上の利用可能性】

【0059】

30

本発明によるメチルブタンジオールは、化粧品、医薬品および医薬部外品等に、抗菌・防腐剤として安全に使用でき得る。

フロントページの続き

- (72)発明者 森 俊樹
兵庫県神戸市東灘区向洋町東2丁目3番 日本テルペン化学株式会社内
- (72)発明者 津田 寛
兵庫県神戸市東灘区向洋町東2丁目3番 日本テルペン化学株式会社内
- (72)発明者 中谷 成史
兵庫県神戸市東灘区向洋町東2丁目3番 日本テルペン化学株式会社内

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 特開平05-155815(JP,A)
特開昭57-183783(JP,A)
特表2013-510860(JP,A)
Hill, Richard Keith; Foley, Patrick J., Jr., Configuration of , -dihydroxy- -methy
lvaleric acid, an isoleucine precursor, Biochemical and Biophysical Research Commu
nications, 1968年, 33(3), 480-482

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 43/13
A01N 31/14
A01P 3/00
C07C 41/26
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY(STN)