

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5199560号
(P5199560)

(45) 発行日 平成25年5月15日 (2013.5.15)

(24) 登録日 平成25年2月15日 (2013.2.15)

(51) Int. Cl.

F 1

C 1 O M 159/22 (2006.01) C 1 O M 159/22
 C 1 O N 10/02 (2006.01) C 1 O N 10:02
 C 1 O N 10/04 (2006.01) C 1 O N 10:04
 C 1 O N 20/04 (2006.01) C 1 O N 20:04
 C 1 O N 30/00 (2006.01) C 1 O N 30:00

Z

請求項の数 9 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-238098 (P2006-238098)
 (22) 出願日 平成18年9月1日 (2006.9.1)
 (65) 公開番号 特開2007-63562 (P2007-63562A)
 (43) 公開日 平成19年3月15日 (2007.3.15)
 審査請求日 平成21年8月28日 (2009.8.28)
 (31) 優先権主張番号 11/218390
 (32) 優先日 平成17年9月1日 (2005.9.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598037547
 シェブロン・オロナイト・カンパニー・エ
 ルエルシー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
 583、サン・ラモン、ボリンジャー・キ
 ャニオン・ロード 6001
 (73) 特許権者 506297245
 シェブロン・ユー・エス・エー・インク・
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
 583、サン・ラモン、ボリンジャー・キ
 ャニオン・ロード 6001
 (74) 代理人 100074675
 弁理士 柳川 泰男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内分泌攪乱化学物質を実質的に含まない線状アルキルフェノール誘導清浄剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の成分を含む潤滑油組成物：

a) 主要量の潤滑粘度の油、および

b) 下記の物質の反応生成物の未硫化アルカリもしくはアルカリ土類金属塩からなる清浄剤：

(1) 60乃至90質量%のC₂₀及びC₂₄のアルファオレフィン、および40乃至10質量%のC₂₆及びC₂₈のアルファオレフィンを含むオレフィン混合物であって、そのオレフィンのうちの80モル%より多くが線状でC₂₀-C₃₀のn-アルファオレフィンであり、10モル%未満が炭素原子数20未満の線状オレフィンであり、そして5モル%未満が炭素原子数18以下の分枝鎖オレフィンであるオレフィン、および

(2) フェノール。

【請求項 2】

オレフィン混合物がエチレンのオリゴマー化により誘導されたものである請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

アルカリ金属塩が、アルカリ酸化物またはアルカリ水酸化物から選ばれた金属塩基から誘導されたものである請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

アルカリ土類金属塩が、アルカリ土類酸化物またはアルカリ土類水酸化物から選ばれた

金属塩基から誘導されたものである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

金属塩基が、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、石灰およびドロマイトからなる群より選ばれる請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

清浄剤の塩基価 B N が、標準 A S T M - D - 2 8 9 6 に従って測定したときに 3 乃至 6 0 である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

さらに、第二の清浄剤を含む請求項 1 に記載の潤滑油組成物。

【請求項 8】

主要量の潤滑粘度の油および未硫化フェネート清浄剤を含む潤滑油組成物であって、該フェネート清浄剤が基本的に、炭素原子数が少なくとも 1 0 のオレフィンであって、該オレフィンのうちの 8 0 モル % より多くが線状で $C_{20} - C_{30}$ の n - アルファオレフィンであり、1 0 モル % 未満が炭素原子数 2 0 未満の線状オレフィンであり、そして 5 モル % 未満が炭素原子数 1 8 以下の分枝鎖オレフィンであるオレフィンから誘導された線状アルキルフェノールのカルシウム塩からなる潤滑油組成物。

【請求項 9】

線状 $C_{20} - C_{30}$ n - アルファオレフィンが、6 0 乃至 9 0 質量 % の C_{20} 及び C_{24} のアルファオレフィン、および 4 0 乃至 1 0 質量 % の C_{26} 及び C_{28} のアルファオレフィンを含む請求項 8 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、直鎖ノルマルアルファオレフィンから実質的に誘導された未硫化フェネート清浄剤に関するものである。本発明により得られた直鎖清浄剤は、無傷のメス子ラットの青春期発育と甲状腺機能に対する影響を定量化したところ、実質的に内分泌攪乱（かく乱）化学物質を含まないことが確認されている。

【背景技術】

【0002】

ある種の合成及び天然化学物質が、エストロゲンやアンドロゲンに作用薬または拮抗薬として作用して甲状腺ホルモンの作用を種々の方法で妨害するという証拠が増えつつあり、そのような化合物は外因性内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）と呼ぶことができる。例えば、内分泌攪乱化学物質は、当然ながら体内で見つけられる模倣又は妨害化学物質である。従って、ホルモンを生成する身体能力を変えたり、ホルモンが体内を移動する道筋を妨害したり、またホルモン受容体に達するホルモンの濃度を変えたりする。

【0003】

内分泌攪乱化学物質と天然エストロゲンとは通常的作用メカニズムを共有する。正常な場合には、天然エストロゲンを細胞の核内のエストロゲン受容体（E R）に結合することによりエストロゲン活性が生じ、続いてこれら占有された E R の転写活性化が生じる。内分泌攪乱化学物質が存在する場合には、内分泌攪乱化学物質が E R に結合すると、正常なエストロゲン活性に取って代わり、天然エストロゲンが存在しないにもかかわらず E R の転写活性化を引き起こす。同様に、E R に結合しているものの、その後占有した E R を活性化しない内分泌攪乱化学物質、並びに天然エストロゲンによって抗エストロゲン活性も生じる。最終的に、選択的エストロゲン受容体モジュレータ（S E R M s）が E R に結合するが、その後天然エストロゲンにより活性化されるものとは異なる細胞応答を活性化する。一般に、E R に結合した分子は全て非常に少数ではあるが、エストロゲンか S E R M s のいずれかとして受容体の何らかの活性化を引き起こす。

【0004】

内分泌攪乱懸念化学物質の例としては、例えば次のものが挙げられる：ダイオキシン、ポリ塩素化ビフェニル（P C B s）、ポリ臭素化ビフェニル（P B B s）、ヘキサクロロ

10

20

30

40

50

ベンゼン (H c B)、ペンタクロロフェノール (P C P)、2, 4, 5 - トリクロロフェノキシ酢酸 (2, 4, 5 - T)、2, 4 - ジクロロフェノキシ酢酸 (2, 4 - D)、ノニルフェノールまたはオクチルフェノールなどのアルキルフェノール、ビスフェノール A、ジ - 2 - エチルヘキシルフタレート (D E H P)、ブチルベンジルフタレート (B B P)、ジ - n - ブチルフタレート (D B P)、ジシクロヘキシルフタレート (D C H P)、ジエチルフタレート (D E P)、ベンゾ (ア) ピレン、2, 4 - ジクロロフェノール (2, 4 - D P C)、ジ (2 - エチルヘキシル) アジペート、ベンゾフェノン、p - ニトロトルエン、4 - ニトロトルエン、オクタクロロスチレン、ジ - n - ペンチルフタレート (D P P)、ジヘキシルフタレート (D H P)、ジプロピルフタレート (D p r P)、スチレン二量体及び三量体、N - ブチルベンゼン、エストラジオール、ジエチルヘキシルアジペート、ジエチルヘキシルアジペート (D O A)、トランス - コラダン (cholordane)、シス - コラダン、p - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) フェノール (T M B P)、および (2, 4 - ジクロロフェノキシ) 酢酸 (2, 4 - P A)。

【0005】

アルキルフェノールおよびそれらにより生じる生成物は、内分泌攪乱の可能性のある成分としての関連から、ますます問題として取り上げられている。これはすなわち、基本アルキルフェノール並びにアルキルフェノール生成物の分解中間体の弱いエストロゲン活性による。アルキルフェノールは商業的には、除草剤やガソリン添加剤、染料、ポリマー添加剤、界面活性剤、潤滑油添加剤、酸化防止剤に使用されている。最近になって、エトキシ化ノニルフェノールなどのアルキルフェノールアルコキシレートは、生分解性が不十分であること、そしてフェノール部の生分解副生物の高い水生毒性の点で非難されており、これらが化学物質が内分泌攪乱化学物質として作用しうることにますます関心が高まっている。アルキルフェノールとヒト男性の低下する総精子数との間に関連があることが研究によって明らかになり、またアルキルフェノールがヒト・エストロゲン及びアンドロゲン受容体の活性を有害に攪乱するとする証拠も上がっている。具体的には、非特許文献1では、酵母のエストロゲン誘導菌株で種々のアルキルフェノールのエストロゲン活性を比較して、その評価分析と17 - エストラジオールとの比較を行っている。その結果は、最適なエストロゲン活性には、異なる非ヒンダードフェノール環のバラ位に位置した炭素原子6 ~ 8個からなる単一分枝アルキル基が必要であり、4 - t - オクチルフェノール (炭素数8、4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチル - ブチル) - フェノールとも呼ばれる) が最大活性を示すことを示唆している。非特許文献1では、種々のアルキルフェノールを分析法で試験して、アルキル鎖の長さ、分枝の程度、環上の位置および異性体の異質度が結合効率に影響を与えることを示したが、構造活性上の結論を引き出すことはできていない。例えば非特許文献1では、p - ノニルフェノールでは、高分解能ガスクロマトグラフィー分析で測定して22個のバラ - 異性体を確認したと記述されていて、活性物質は解明していないものの、異性体全部が同様の活性を示すわけではないと推測している。

興味深いことには、非特許文献2によると、ヒト・エストロゲン受容体を用いると、アルキル炭素の数が炭素原子9個であったときにアルキルフェノールの受容体結合が最大になったことが判明している。非特許文献2では、分枝鎖ノニルフェノールが、異性体の混合物であるが (市販されていて、n - ノニルフェノールを全く含まない)、n - ノニルフェノールと殆ど同じぐらい活性であったことに特に言及している。

【0006】

ノニルフェノールエトキシレートおよびオクチルフェノールエトキシレートは、非イオン性界面活性剤として広く使用されている。これらアルコキシ化アルキルフェノールの環境及び健康上の影響に対する関心によって、ヨーロッパではこれら界面活性剤の使用について行政規制が生じ、またアメリカ合衆国では自発的な産業規制が生じている。多数の産業が、これらの好ましいアルコキシ化アルキルフェノール界面活性剤をアルコキシ化線状及び分枝アルキル第一級及び第二級アルコールと取り替えようとしているが、臭いや性能、配合、原価上昇の問題に遭遇している。アルキルフェノールエトキシレートおよびこれら化合物に関連した潜在的な問題、主として分解副生物に圧倒的に焦点が集まって

10

20

30

40

50

いるが、他の成分を再調査して、負の影響を減じて同様のもしくは改善された性能利益を示す組合せを選ぶ必要性も残されている。

【 0 0 0 7 】

ノニルフェノールおよびドデシルフェノールは、次のような工程で製造される：プロピレンのオリゴマー化およびプロピレン三量体及び四量体の分離、そしてプロピレン三量体によるフェノールのアルキル化およびノニルフェノールの分離、あるいはプロピレン四量体によるフェノールのアルキル化およびドデシルフェノールの分離。プロピレン四量体から製造されたテトラプロベニルフェノールは、潤滑剤添加剤産業では広く使用されている。四量体は製造するのに原価効率の良いオレフィンであり、高度のメチル分枝を持つ炭素数 10 ~ 15 の高分枝鎖が、特別な油に溶解度および他の油溶性潤滑剤添加剤との混合性を付与している。プロピレン四量体から誘導されたドデシルフェノールは、潤滑油用添加剤、普通は硫化アルキルフェネート清浄剤の製造に主に中間体として使用されている。これら分枝フェネート清浄剤は、程度は低い、ある程度の線状オレフィンを用いている。

10

【 0 0 0 8 】

特許文献 1 には、アルキル基がプロピレン四量体から誘導された高塩基度アルカリ土類金属の硫化アルキルフェネートに基づいて清浄分散剤を製造することが開示されている。これら添加剤は、アルキルフェノールの硫化、硫化アルキルフェノールのアルカリ土類塩基による中和、次いで硫化アルキルフェネートに分散したアルカリ土類塩基の炭酸塩化による過アルカリ化によって製造される。同様の過塩基性金属硫化アルキルフェネート組成物は、例えば特許文献 2、3 及び 4 に記載されていて、後者の特許文献 4 には線状及び分枝アルキルフェノールの混合物から硫化触媒を用いて誘導されたフェネートが開示されている。

20

【 0 0 0 9 】

特許文献 5 には、フェノール環に「末端」位置で結合した $C_{10} - C_{16}$ のアルキル置換基に富んだアルキルフェノールから誘導された、過塩基性金属硫化アルキルフェネートが開示されている。同様に、特許文献 6 及び 7 は、内部オレフィンからの、よって中間の曲がった結合に富んだアルキルフェノールから誘導された過塩基性硫化アルキルフェネートに関する。これらの開示物全てにおいて、アルキル基は多数の三置換及び四置換炭素原子を含み、よって第四級炭素を多く有する。

【 0 0 1 0 】

30

特許文献 8 には、塩基価が 240 乃至 330 mg KOH / g の過塩基性硫化アルカリ土類金属フェネートを製造する方法であって、 C_{14-28} の直鎖アルケンとフェノールから合成されたアルキルフェノールを、硫黄、アルカリ土類金属化合物および二価アルコールと反応させて反応混合物を合成し、次いで反応混合物から水と二価アルコールを留去し、次に反応混合物を二酸化炭素で処理して塩基性硫化アルカリ土類金属フェネートとし、更に芳香族炭化水素を含む溶媒および一価アルコールと水のうちの少なくとも一つを用いて、過塩基化に処することからなる方法が開示されている。

【 0 0 1 1 】

【特許文献 1】米国特許第 3 0 3 6 9 7 1 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 3 1 7 8 3 6 8 号明細書

40

【特許文献 3】米国特許第 3 3 6 7 8 6 7 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 4 7 4 4 9 2 1 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 5 3 2 0 7 6 3 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 5 3 1 8 7 1 0 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 5 3 2 0 7 6 2 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 5 2 4 4 5 8 8 号明細書

【非特許文献 1】ルートリッジ(Routledge)、外著、「アルキルフェノール系化学物質のエストロゲン活性に関連した構造的特徴」、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリ(J. Biol. Chem.)、第 2 7 2 (6) 号、1997 年 2 月 7 日、p. 3 2 8 0 - 8

【非特許文献 2】タブリア(Tabria)、外著、「パラ - アルキルフェノールのエストロゲン

50

受容体に結合するための構造的要求条件」、ユーロピアン・ジャーナル・オブ・バイオケミストリ(Eur. J. Biochem.)、第262号、1999年、p. 240 - 245

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明はその一部として、ヒドロキシ芳香族と主要量の線状オレフィンとの反応生成物の未硫化アルカリ又はアルカリ土類金属塩から主として誘導された、油溶性の潤滑油清浄剤に関する。得られた誘導直鎖清浄剤は、無傷のメス子ラットの青春期発育と甲状腺機能に対する影響を定量化したところ、実質的に内分泌攪乱化学物質を含まないことが確認されている。このため、別の観点では、この特定の清浄剤を哺乳類との接触のために影響の低減を必要とする配合物に用いることができる。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

従って、本発明は、下記の成分を含む潤滑油組成物を提供する：

a) 主要量の潤滑粘度の油、および

b) 下記の物質の反応生成物の未硫化アルカリもしくはアルカリ土類金属塩からなる清浄剤：

(1) 炭素原子数が少なくとも10のオレフィンであって、オレフィンのうちの80モル%より多くが線状で $C_{20} - C_{30}$ のn-アルファオレフィンであり、10モル%未満が炭素原子数20未満の線状オレフィンであり、そして5モル%未満が炭素原子数18以下の分枝鎖オレフィンであるオレフィン、および

20

(2) ヒドロキシ芳香族化合物。

【0014】

線状オレフィンは、エチレンのオリゴマー化から誘導されることが好ましい。これら線状オレフィンは、n-アルファオレフィン含量が多くなるように製造することができる。一般にこれらオレフィンは、所望により特定の留分にカットされた炭素原子数が偶数の混合物を含んでいる。これら $C_{20} - C_{30}$ 留分は、 $C_{20} - C_{22}$ 、 $C_{20} - C_{24}$ 、 $C_{24} - C_{28}$ 、 $C_{26} - C_{28}$ 、 C_{30} 、線状基の混合物であることが好ましく、そして上記のように、有利にはこれら混合物はエチレンの重合から生じる。これら特定の留分を更にブレンドして、所望の範囲内で種々の炭素数留分の全く別のブレンドを作り出すことができる。よって、ある観点では、好ましいアルファオレフィンの混合物は、 C_{20} 及び C_{22} のn-アルファオレフィンを主要量で含む混合物である。別の観点では、アルファオレフィンは、約60乃至90質量%の $C_{20} - C_{24}$ のアルファオレフィンと40乃至10質量%の C_{26} 及び C_{28} のアルファオレフィンを含んでいる。

30

【発明の効果】

【0015】

数ある要因のうちでも、本発明は、特別に特許請求の範囲で規定した清浄剤、従ってそのようなものを含む組成物が、メス青春期分析法と呼ばれる毒物学審査試験の改良版で評価すると、エストロゲン及び抗エストロゲン活性の低下を示すという驚くべき発見に関する。この分析法は、生殖及び甲状腺内分泌系の内分泌指標に敏感に反応し、従って、化合物が実質的に内分泌攪乱化学物質を含んでいないかどうかを決定するのに使用することができる。このため、ある観点では、本発明は、該清浄剤(前記bに規定したもの)を潤滑粘度の油と一緒に使用して潤滑油組成物を形成することに関する。ただし、この組成物は、哺乳類分析法により実質的に内分泌攪乱化学物質を含まないと確認されるように配合される。よって、この観点では、潤滑粘度の油、および実質的に内分泌攪乱化合物を含まないとみなせる清浄剤であって、下記の物質の反応生成物の硫化又は未硫化アルカリ又はアルカリ土類金属塩からなる清浄剤を含む潤滑油組成物の使用に関する：

40

(1) 炭素原子数が少なくとも10のオレフィンであって、オレフィンのうちの80モル%より多くが線状で $C_{20} - C_{30}$ のn-アルファオレフィンであり、10モル%未満が炭素原子数20未満の線状オレフィンであり、そして5モル%未満が炭素原子数18以下

50

の分枝鎖オレフィンであるオレフィン、および

(2) ヒドロキシ芳香族化合物。

本発明において、ある観点では清浄剤は硫化されている。また別の観点では清浄剤は未硫化である。内分泌攪乱化学物質の決定は、当該分野では知られている多数の分析法により決定することができる。好ましい分析法は、青春期発育分析法により定量化される方法のような哺乳類分析法である。青春期発育分析法では、腔口に至る日数の減少または性的成熟時の体重の減少により、内分泌攪乱の証拠を測定することができる。これらの内分泌攪乱分析法は、種々の清浄剤化合物について繰り返し行うことができ、またそのような評価分析結果のライブラリを形成するのに審査方法として使用することができる。ライブラリを定量化して内分泌攪乱効果の激しさを決定することができ、よって内分泌攪乱の低減した配合物を予測することができる。

10

【0016】

数個の分枝鎖を持つアルキルフェノールから誘導された清浄剤は、内分泌攪乱化学物質として作用することが知られているか、あるいは懸念されている。よって、別の観点では、内分泌攪乱が知られているか、あるいは懸念されている清浄剤を、特許請求の範囲に規定し、更に前記b)成分に記載した清浄剤と取り替えることにより、内燃機関用途に使用するのに適した潤滑剤組成物の内分泌攪乱性を低減する方法に關するとも言うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

20

「(外因性)内分泌攪乱化学物質」は、本明細書で使用する時、内分泌系、特に生殖過程を調節する内分泌系の正常な調節を攪乱(かく乱)する化合物である。

【0018】

「アルファオレフィン」または「1-オレフィン」は、二重結合が末端部又は1位にある一置換オレフィンを意味する。それらは次の構造を有する： $\text{CH}_2=\text{CHR}_q$ (ただし、 R_q はアルキル基である)。

【0019】

「n-アルファオレフィン」は、 R_q が線状アルキル基である上記のアルファオレフィンを意味する。

【0020】

30

「1,1-二置換オレフィン」は、次の構造を有する二置換オレフィンを意味し、ビニリデンオレフィンとも呼ばれている： $\text{CH}_2=\text{CR}_s\text{R}_t$ 、ただし、 R_s および R_t は水素ではなく、同じでも異なっていてもよいがオレフィン分子の残部を構成する。好ましくは、 R_s または R_t のいずれかがメチル基で、他方はメチル基ではない。

【0021】

「塩基価」又は「BN」は、試料1グラムにおけるKOHのミリグラムと等価な塩基の量を意味する。よって、BN値が高いほど、生成物のアルカリ性が強く、従って保有するアルカリ度が高いことを反映している。試料のBNは、ASTM試験D2896または他の任意の同等の方法により決定することができる。

【0022】

40

「過塩基性アルカリ土類アルキルフェネート」は、希釈剤(例えば、潤滑油)と、追加のアルカリ度が、フェネートの酸部と反応するのに必要な量に基いて化学量論的に過剰なアルカリ土類金属塩基で与えられるアルキルフェネートとからなる組成物を意味する。充分な希釈剤を過塩基性フェネートに混合して、安全な操作温度での容易な取扱いを確実にすべきである。

【0023】

「低過塩基性フェネート」は、BNが約2乃至約60の過塩基性アルカリ土類アルキルフェネートを意味する。

【0024】

「高過塩基性フェネート」は、BNが約100乃至約300かそれ以上の過塩基性アル

50

カリ土類アルキルフェネートを意味する。一般に、高BNの過塩基性清浄剤組成物を得るには二酸化炭素処理が必要である。これにより、金属塩基のコロイド状分散物が生じると考えられる。

【0025】

ある態様では、本発明は、潤滑粘度の油、およびn-アルファオレフィン含量が80質量%より多いC₂₀-C₃₀のアルファオレフィンとフェノールとの反応から誘導された、主に直鎖のアルキルフェノールの未硫化アルカリもしくはアルカリ土類金属塩からなる特定の清浄剤を用いる、ただし、清浄剤は、炭素原子数20未満の線状オレフィンから誘導されたアルキルフェノールを10質量%未満で含むものであり、更に清浄剤は、炭素原子数18以下の分枝鎖アルキルフェノール又はその塩を5質量%未満で含む。清浄剤は、フェノールのパラ位に結合した炭素原子数16未満のアルキル鎖を持つ如何なるアルキルフェノールも実質的に含まないことが好ましい。この実質的な不含有によって、清浄剤にはこのような化合物が、清浄剤中のアルキルフェノールの全質量パーセントに基づき5質量%未満であることが好ましく、より好ましくは1質量%未満である。

【0026】

本発明の清浄剤は、ヒドロキシ芳香族部に連なったオレフィンからなる特に長い尾部を有して、それが化合物の油溶性に役立ち、また化合物のエストロゲン活性に影響を与える。オレフィンの直線性を維持して、骨格異性化や内部異性体を生じる結合移動、更には第三級カルベニウムイオン中間体の生成を防ぐために、アルキル化法の条件およびアルキル化触媒を選択する。これら第三級カルベニウムイオンは更に、ヒドロキシ芳香族と反応して第四級炭素または単に「クォーツ」を生成する。線状オレフィンが15モル%未満の第四級炭素を含む清浄剤を生成するように、線状オレフィンを選択することが好ましく、より好ましくは5モル%未満、更に好ましくは1モル%未満の線状オレフィンから誘導された第四級炭素である。クォーツは末端クォーツであることが好ましく、よってそれらはオレフィンのベータもしくはガンマ炭素に位置し、よってアルキル化後はヒドロキシ芳香族環に接近している。内部クォーツは、望ましくない分枝および生分解問題を招くことになる。よって、炭素原子数が少なくとも10のオレフィンであって、オレフィンのうちの80モル%より多くがC₂₀-C₃₀のn-アルファオレフィンで、10モル%未満が炭素原子数20未満の線状オレフィンで、そして5モル%未満、より好ましくは約0乃至2.5モル%が炭素数18以下の分枝鎖オレフィンであるオレフィンを選択する。線状オレフィンは、1,1-二置換オレフィンを15モル%未満で有することが好ましく、更に好ましくは、1,1-二置換オレフィンを10モル%未満で有する。

【0027】

清浄剤を製造するためには、原料として、n-アルファオレフィン含量が80質量%より多いC₂₀-C₃₀のアルファオレフィンと、フェノールまたは他のヒドロキシ芳香族との反応から誘導された特定の線状でC₂₀-C₃₀のアルキルヒドロキシ芳香族を使用する。フェノールを適当な直鎖オレフィンでアルキル化するのに好ましい触媒は、アンバリスト(Amberlyst) 15またはアンバリスト36(商品名、両方ともローム・アンド・ハス(Rohm and Hass)社(ペンシルバニア州フィラデルフィア)より市販されている)のようなスルホン酸樹脂触媒である。アルキル化反応では、反応体を等モル比で使用することができる。好ましくは、モル過剰のフェノール(ヒドロキシ芳香族)、例えば各当量のオレフィンに対して再循環させた未反応フェノールを含む2-10当量のフェノールを用いることができる。後者の方法は、未反応オレフィン試薬の量を最小にしながら、同時にモノアルキルフェノールを最大にする。一般にアルキル化反応はそのまま、溶媒や希釈油を添加しないで実施するが、そのようなものを使用することもできる。不活性溶媒の例としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、芳香族炭化水素の混合物、パラフィン類およびナフテン類を挙げることができる。

【0028】

本発明に用いられるオレフィンはn-アルファオレフィン含量が多く、例えば全アルファオレフィン反応体のn-アルファオレフィン含量は少なくとも80質量%、好ましくは

8 3 質量%より多く、より好ましくは 8 5 質量%より多いほどである。n - アルファオレフィンの例としては、1 - オクタデセン、1 - エイコセン、1 - ドコセン、1 - テトラコセン、1 - ヘキサコセン、1 - オクタコセン、および 1 - トリアコンテンを挙げることができる。使用することができる市販の n - アルファオレフィン留分としては、 C_{20-24} のアルファオレフィン、 C_{20-22} のアルファオレフィン、 C_{24-28} のアルファオレフィン、 C_{26-28} のアルファオレフィン、および C_{20-26} のアルファオレフィン等を挙げることができる。これらのアルファオレフィンは、製品名ネオデン(Neodene)としてシェル・ケミカルズ(Shell Chemicals)社より、またシェブロン・フィリップス・ケミカル・カンパニー(Chevron Phillips Chemical Company)および B P ケミカル・カンパニー(BP Chemical Company)より販売されている。市販アルファオレフィンの混合物を使用してもよい。これらオレフィンは、ビニリデン異性体を比較的低い含量で、一般には 1 0 質量%未満で有することが好ましい。特に好ましいオレフィンは、線状内部オレフィンを少量含んでいてもよく、好ましくは用いられるオレフィンの全質量%に基づき 5 質量%未満で含んでいる。

【0029】

好適なアルファオレフィンは、エチレン連鎖生長反応法から誘導することができる。この方法では、制御したジグラー重合から偶数の直鎖 1 - オレフィンが生じる。非ジグラーエチレン連鎖生長反応オリゴマー化ルートも当該分野では知られている。本発明のアルファオレフィンを製造する他の方法としては、ろう分解、並びにノルマルパラフィンの触媒脱水素が挙げられる。しかし、これら後者の方法では一般に、好適なアルファオレフィン炭素分布とするのに更なる処理技術が必要になる。アルファオレフィンの製造操作については、当該分野の一般熟練者にはよく知られ、またカーク及びオスマー(Kirk and Othmer)著、化学技術大辞典(Encyclopedia of Chemical Technology)、補遺、p. 632 - 657、インターサイエンス・パブリッシャーズ(Interscience Publishers)、ジョン・ウィリー・アンド・サン部、1971年に「オレフィン」の表題で詳しく記載されていて、その内容も参照内容として本明細書の記載とする。

【0030】

エチレンの直接オリゴ重合により得られた $C_{20} - C_{30}$ の線状のモノアルファオレフィンは、エチレン二重結合が鎖の末端でオレフィンの 1 及び 2 位を占める炭素原子に存在することが特徴である 908 cm^{-1} に、吸収ピークを示す赤外吸収スペクトルを有するとみなすことができる：波長 991 及び 1641 cm^{-1} の他の二つの吸収ピークも見分けられる。

【0031】

本発明の方法に従ってアルキル化することができるヒドロキシ芳香族化合物としては、ヒドロキシ基 1 ~ 4 個、好ましくは 1 ~ 3 個を持つ単核のモノヒドロキシ及びポリヒドロキシ芳香族炭化水素が挙げられる。好適なヒドロキシ芳香族化合物としては、フェノール、カテコール、レスルシノール、ヒドロキノン、ピロガロール、およびクレゾール等を挙げることができる。好ましいヒドロキシ芳香族化合物はフェノールである。

【0032】

一般に、本発明の方法に使用される誘導された線状アルキルヒドロキシ芳香族化合物は、種々の n - アルファオレフィン基の混合物、例えば単一異性体に相対してアルキル基の分布を有する混合物であるが、しかし、単一異性体と狭い分布が考えられる。一般にジアルキレートは少量でのみ用いられ、よって、ジアルキレートは初期アルキルヒドロキシ芳香族充填量の 0 質量%乃至 5 質量%未満の範囲にある。特に好ましいアルキルヒドロキシ芳香族化合物はアルキルフェノールである。これら線状アルキルフェノールは、n - アルファオレフィンを有するが、主としてオルト及びパラ位でフェノール環に結合している。よって、オルト及びパラ位は、最小でも線状アルキルフェノール生成物のうちの少なくとも 8 0 質量%であることが好ましく、より好ましくは少なくとも 8 5 質量%、更に好ましくは少なくとも 9 0 質量%である。特に好ましい線状アルキルフェノールのパラ含量は 9 0 質量%未満、より好ましくは約 6 0 質量%未満で、残りは主にオルト置換である。よって、ある観点では、オルト含量がパラ含量よりも多い高オルト含量アルキルフェノールに

関する。圧倒的な量の n - アルファオレフィンを用いてアルキル化条件を制御することにより、多量の線状オレフィンのアルキル炭素鎖はアルキル鎖の 2 位でフェノール環に結合する。アルキル炭素鎖のフェノール部への結合位置は、ガスクロマトグラフ (GC) および定量的 ^{13}C 核磁気共鳴分光法 (NMR) により決定することができる。よって、この 2 位フェノール結合は全量に基づき 25 乃至 50 モル%であると言える。

【0033】

アルキルヒドロキシ芳香族を中和し、そして標準フェネートを生成させるのに必要な理論量を越えた過剰のアルカリ金属またはアルカリ土類金属、一般には過剰のアルカリ土類金属酸化物又は水酸化物の導入により塩基性フェネートを生成させるのに、多数の方法が当該分野では知られている。そのような方法は一般に、好適な希釈剤中で普通は他の促進剤を用いて行う：例えば C_2 - C_4 アルキレングリコール、好ましくはエチレングリコールなどのジオール、および/または高分子量アルカノール (一般には C_8 - C_{16} 、デシルアルコール、2 - エチルヘキサノールなど)、および/またはカルボン酸等。次いで、反応混合物を好適な時間反応温度に加熱して反応生成物を生成させ、任意に生成物を蒸留して不純物を取り除き、および/または任意に二酸化炭素の導入によりカルボキシル化する。上記の方法に使用するのに適した希釈油としては、ナフテン系油および混合油、好ましくはニュートラル 100 油のようなパラフィン系油を挙げることができる。使用される希釈油の量は、最終生成物中の油の量が質量で最終生成物の約 25 % 乃至約 65 %、好ましくは約 30 % 乃至約 50 % を構成するような量である。

【0034】

ある観点によれば、過塩基性炭化水素フェネートは、次の工程からなる方法により製造される：(a) アルキルフェノールをアルカリ土類塩基を用いて、希釈油、グリコールおよびハロゲン化物イオンの存在下で中和する、ただし、グリコールは沸点が 150 より高いアルコールとの混合物の形で存在させる；(b) 媒体からアルコール、グリコールおよび水を、好ましくは蒸留により除去する；(c) 媒体物質から沈降物を、好ましくはろ過により除去する；(d) 得られた媒体物質を CO_2 を用いて (任意にハロゲン化物イオンの存在下で) 炭酸塩化する；そして (e) 媒体物質からアルコール、グリコールおよび水を、好ましくは蒸留により除去する。この方法に用いることができるハロゲン化物イオンとしては、 Cl^- イオンであることが好ましく、塩化アンモニウムもしくは塩化カルシウムまたは塩化亜鉛のような金属塩化物の形で添加することができる。

【0035】

好適なフェネートの別の製造方法について以下に略述する。線状アルキルフェノールを希釈油中でアルカリ金属塩基および/またはアルカリ土類塩基で中和する。一般にこれら金属塩基は、アルカリ又はアルカリ土類金属のハロゲン化物、酸化物または水酸化物である。特に好ましいのは二価金属であり、これらアルカリ土類塩基としては次のものが挙げられる：カルシウム、マグネシウム、バリウム又はストロンチウムの酸化物又は水酸化物、特に、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよびそれらの混合物。ある態様では石灰およびドロマイトが好ましく、消石灰 (水酸化カルシウム) が特に好ましい。特に好ましい中和工程では、金属塩基/アルキルフェノールのモル比は、約 0.5 : 1 乃至 1.1 : 1、好ましくは 0.7 : 1 乃至 0.8 : 1 から選ばれ、アルカリ土類塩基/アルキルフェノールのモル比は、約 0.2 : 1 乃至 0.7 : 1、好ましくは 0.3 : 1 乃至 0.5 : 1 から選ばれる。この混合物に C_1 - C_4 カルボン酸を添加するが、この工程で使用される好適な酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸および酪酸が挙げられ、単独で使用しても混合物で使用してもよい。好ましくは酸の混合物を使用し、最も好ましくはギ酸と酢酸の混合物を使用する。ギ酸/酢酸の特に好ましいモル比は、0.2 : 1 乃至 100 : 1 であり、好ましくは 0.5 : 1 から 4 : 1 の間、最も好ましくは 1 : 1 である。カルボン酸は、移動剤として作用して、アルカリ塩基および/またはアルカリ土類塩基が無機試薬から有機試薬に移動するのを助ける。好適なカルボン酸/アルキルフェノールのモル比は、約 0.01 : 1 乃至 0.5 : 1、好ましくは 0.03 : 1 乃至 0.15 : 1 から選ばれる。

【 0 0 3 6 】

中和操作は好適な温度で、好ましくは少なくとも 1 5 0 で、好ましくは少なくとも 2 1 5 で、より好ましくは少なくとも 2 4 0 で実施する。反応の水を留去するために圧力を徐々に大気圧より低くする。従って、水と共沸物を形成しうる如何なる溶媒も存在させないで中和を行うべきである。好ましくは、圧力を 7 0 0 0 P a (7 0 m b a r s) 以下に下げる。

【 0 0 3 7 】

この中和工程の最後に、得られたアルキルフェネートを少なくとも 2 1 5 の温度で、5 0 0 0 から $1 0^5$ P a (0 . 0 5 から 1 . 0 b a r) の間の絶対圧で、1 5 時間を超えない時間維持することが好ましい。より好ましくは、この中和工程の最後に、得られたアルキルフェネートを 1 0 0 0 0 から 2 0 0 0 0 P a (0 . 1 から 0 . 2 b a r) の間の絶対圧で、2 から 6 時間の間維持する。

10

【 0 0 3 8 】

操作を十分に高い温度で実施し、反応器内の圧力を徐々に大気圧より低くするならば、この反応中に生成する水と共沸物を形成する溶媒を添加する必要無しに中和反応を行える。事実、これらの条件で $C_1 - C_4$ カルボン酸を一定の割合で存在させて、アルキルフェノールから最終金属含量を決定するアルキルフェネートへの充分な変換率を得ることが可能である。

【 0 0 3 9 】

[カルボキシル化工程]

20

カルボキシル化工程は任意に、前の中和工程で生じた反応媒体に単に二酸化炭素を吹き込むことにより行い、そして少なくとも 2 モル % のアルキルフェネートがアルキルサリチレートに変換されるまで (電位差定量によりサリチル酸として測定) 続ける。生成したアルキルサリチレートの如何なる脱カルボキシルも避けるためには、加圧下で行わなければならない。好ましくは、1 5 0 から 2 4 0 の間の温度で、大気圧より上で $1 5 \times 1 0^5$ P a (1 5 b a r s) までの範囲内の圧力で、1 乃至 8 時間の間反応を行う。該カルボキシル化工程は主としてアルカリ土類フェネート塩に対して用いられる。

【 0 0 4 0 】

[ろ過工程]

30

ろ過工程の目的は、粗沈降物、特に未反応金属塩基および / または結晶性炭酸カルシウムを取り除くことにあるが、それらは先行工程で生じる可能性があり、そして潤滑油循環路に設置されたフィルタの詰りを引き起こしうる。

【 0 0 4 1 】

[潤滑粘度の油]

本発明の潤滑油組成物に使用される潤滑油または基油は一般に、特定の用途、例えばエンジン油、ディーゼルエンジン油、船用エンジン油、ギヤ油、工業油、切削油等に向けて製造される。例えば、エンジン油として所望されるなら、基油は一般には、ガソリンエンジンや船用エンジンを含むディーゼルエンジンなどの内燃機関のクランクケースに使用するのに適した粘度の鉱油または合成油である。クランクケース用潤滑油の粘度は通常、 0° F で約 1 3 0 0 c S t 乃至 $2 1 0^{\circ}$ F (9 9) で 2 4 c S t であり、潤滑油は合成原料からでも天然原料からでも誘導することができる。

40

【 0 0 4 2 】

本発明に基油として使用される鉱油としては、パラフィン系、ナフテン系、および通常潤滑油組成物に使用されるその他の油を挙げることができる。合成油としては、炭化水素合成油および合成エステルが挙げられる。炭化水素合成油としては例えば、エチレンの重合または 1 - オレフィンの重合から製造された油、例えばポリオレフィン又は P A O、あるいは一酸化炭素ガスと水素ガスを用いてフィッシャー・トロプシュ法などの炭化水素合成法により製造された油を挙げることができる。使用できる合成炭化水素油としては、適正な粘度を有するアルファオレフィンの液体重合体が挙げられる。特に有用なものは $C_6 - C_{12}$ のアルファオレフィンの水素化液体オリゴマー、例えば 1 - デセン三量体である。

50

同様に、適正な粘度のアルキルベンゼン、例えばジドデシルベンゼンも使用することができる。使用できる合成エステルとしては、モノカルボン酸およびポリカルボン酸とモノヒドロキシアルカノールおよびポリオールとのエステルが挙げられる。代表的な例としては、ジドデシルアジペート、ペンタエリトリートテトラカプロエート、ジ - 2 - エチルヘキシルアジペート、およびジラウリルセバケート等がある。モノ及びジカルボン酸とモノ及びジヒドロキシアルカノールとの混合物から製造された複合エステルも使用することができる。各種の鉱油のブレンド、合成油のブレンドおよび鉱油と合成油のブレンドも、例えば一定の粘度又は粘度範囲とするのに有利である。

【実施例】

【0043】

本発明について以下の実施例により更に説明するが、これら実施例は特に有利な方法及び組成物の態様を示すものである。なお、実施例は本発明を説明するために記されるのであって、本発明を限定しようとするものではない。本出願は、添付した特許請求の範囲の真意および範囲から逸脱することなく、当該分野の熟練者によりなされうる様々な変更や置換を包含するものである。

【0044】

[実施例1]

機械攪拌器と冷却器が取り付けられたディーン・スターク・トラップとを備えた5リットル四つ口丸底フラスコに、乾燥窒素雰囲気下で C_{20-28} の線状アルキルフェノール1392.6g(3.3モル)、続いてシェブロン(Chevron)RLOP100N油800gを充填した。 C_{20-28} の線状アルキルフェノールは、80質量%の C_{20-24} のオレフィンと20質量%の C_{26-28} のオレフィンとの混合物により、フェノールをアルキル化して誘導した。オレフィン混合物は、1質量%未満の C_{18} 以下のオレフィン、10質量%未満の分枝鎖オレフィン、5質量%未満の線状内部オレフィン、および90質量%より多い線状アルファオレフィンを含んでいた。この混合物を150におよそ14時間加熱し、次いでほぼ室温まで冷却し、そして水素化カルシウム(純度98%、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー(Aldrich Chemical Company)製)77.2g(1.83モル)を、およそ5gずつ攪拌しながらおよそ40分かけて加えた。次に、反応を280まで2.5時間かけて緩やかに加熱した後、温度を230に下げてそこで15時間保持した。次に、反応の温度を280に上げてこの温度で7.5時間保持した後、再度230まで冷却してそこで16.5時間保持し、温度を280に上げて7.5時間保持し、約16時間かけて室温まで放冷し、その後150に加熱し、そしてセライト(Celite)512ろ過助剤を含む予備加熱した乾燥ブフナーロートで減圧によりろ過して、カルシウム2.36質量%を含む液体生成物を得た。

【0045】

[実施例2]

分子量が約390の線状アルキルフェノール1750g(すなわち4.49モル)を、反応器に充填する。線状アルキルフェノールは、およそ83質量%の n -アルファオレフィン含量を有し、その他の点では実施例1に記載したのと同様の性状を持つ C_{20-28} のアルファオレフィン留分を、スルホン酸触媒によりアルキル化反応に掛けることから誘導する。反応器は、断熱性ビグルー分別カラムが上部に配置された四つ口4Lガラス反応器である。攪拌器を毎分350回転に設定し、反応混合物を65に加熱し、そして石灰 $Ca(OH)_2$ 112.9g(すなわち1.53モル)、およびギ酸と酢酸の混合物(50/50質量比)18.9g(すなわちこの混合物0.36モル)をこの温度で添加する。その後、反応媒体を120に加熱し、この温度で反応器を窒素雰囲気下に置き、次いで更に165に加熱して窒素雰囲気を止めると、この温度で水の蒸留が始まる。温度を1時間で220まで上げ、圧力を徐々に大気圧より低くして5000Pa(50mbar)の絶対圧が得られるまで下げる。反応混合物を上記の条件で3時間維持する。反応混合物を180まで放冷し、次いで窒素雰囲気下で減圧を解除し、そして分析用に試料を採取する。

【 0 0 4 6 】

得られた留出物の全量は約 19 cm^3 であり、そして下相には偏析が生じ (9 cm^3 は水である)、沈降物% (容量%) はおよそ 9 であり、ASTM D - 2896 による TBN は 13 である。

【 0 0 4 7 】

B) カルボキシル化：

A) 工程で得られた生成物を 3.6 L オートクレーブに移し、それに 100 N 油 640 g を加え、そして 180 に加熱する。この温度で反応器を二酸化炭素 (CO_2) により掃去し、掃去を 10 分間続ける。この工程で使用した CO_2 の量は 20 g 程度である。温度を 200 に上げ、極小さな漏れを残してオートクレーブを密閉し、そして CO_2 の導入を続けて $3.5 \times 10^5 \text{ Pa}$ (3.5 bars) の圧力を 200 で 6 時間維持する。導入した CO_2 の量は 50 g 程度である。次に、オートクレーブを 165 に冷却し、圧力を大気圧に回復させ、その後に反応器を窒素でパージする。回収した生成物の特徴は、ASTM D - 2896 による TBN 9、沈降物 (容量%) 9、サリチル酸値 ($\text{mg} / \text{KOH} / \text{g}$) 4 にある。

【 0 0 4 8 】

本発明の特定の実施例について説明したが、本発明の範囲内のその他多数の II 族金属アルキルフェネート組成物も、単にこれら実施例に示した試薬を一種以上の試薬と取り替えることによって製造することが可能である。例えば、本発明のフェネート組成物を過塩基化するのに使用することができる他のアルカリ土類金属化合物としては、バリウム含有化合物、例えば水酸化バリウム、酸化バリウム、硫化バリウム、重炭酸バリウム、水素化バリウム、バリウムアミド、塩化バリウム、臭化バリウム、硝酸バリウム、硫酸バリウム、ホウ酸バリウム等；カルシウム含有化合物、例えば酸化カルシウム、硫化カルシウム、重炭酸カルシウム、水素化カルシウム、カルシウムアミド、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、ホウ酸カルシウム等；ストロンチウム含有化合物、例えば水酸化ストロンチウム、酸化ストロンチウム、硫化ストロンチウム、重炭酸ストロンチウム、ストロンチウムアミド、硝酸ストロンチウム、水素化ストロンチウム、亜硝酸ストロンチウム等；マグネシウム含有化合物、例えば水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、重炭酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、亜硝酸マグネシウム、マグネシウムアミド、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、ヒドロ亜硫酸マグネシウム等を挙げることができる。上記化合物の対応する塩基性塩も使用できるが、しかし、アルカリ土類金属化合物は、一定の条件下ではあるものが他のものよりも有効であるかもしくは望ましいゆえに、本発明の目的では同等でないことを理解すべきである。本発明ではカルシウム塩が好ましく、特に酸化カルシウム、水酸化カルシウムおよびそれらの混合物である。

【 0 0 4 9 】

上記に加えて、二酸化炭素の量、II 族金属、二酸化炭素または過塩基化に適した他の酸性ガス等を上に示した実施例から変更して、本発明の範囲内の組成物を与えることができる。

【 0 0 5 0 】

[比較例 A]

分枝 C_{12} 又は分枝ドデシルフェノールのカルシウム塩の混合物 - を、主にプロピレン四量体から誘導した分枝鎖の $\text{C}_{10} - \text{C}_{15}$ のオレフィンでフェノールをアルキル化して製造した。プロピレン四量体は次のような炭素分布を有する：

【 0 0 5 1 】

炭素数	質量 %
C 1 0	1
C 1 1	1 8

10

20

30

40

50

C 1 2	5 9
C 1 3	1 7
C 1 4	4
C 1 5	1

【 0 0 5 2 】

機械攪拌器と冷却器が取り付けられたディーン・スターク・トラップとを備えた2リットル丸底フラスコに、乾燥窒素雰囲気下でC₁₂の分枝アルキルフェノール607g(2.32モル)、続いてシェブロンRLOP100N油500gを充填した。この混合物を氷浴を用いておよそ17℃に冷却し、次いで水素化カルシウム(純度98%、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー製)48.8g(1.16モル)を、およそ10gずつ攪拌しながら加えた。CaH₂の最後の量をエクソン(Exxon)100N油およそ40mLによってすすいで反応に加えた。反応をおよそ17℃でおよそ2時間保持した後、3時間かけて200℃に加熱し、次いでおよそ200℃に冷却して200℃でおよそ17時間保持した。次に、反応を50分かけて250℃に加熱して250℃でおよそ38時間保持した後、ほぼ室温まで冷却してほぼ室温で48時間保持した。次に、反応をおよそ160℃に加熱し、そしてブフナーポートで減圧によりろ過して、TBN104の生成物を得た。

10

【 0 0 5 3 】

[比較例 B]

蒸留した分枝C₁₀₋₁₂アルキルフェノールのカルシウム塩

20

機械攪拌器と冷却器が取り付けられたディーン・スターク・トラップとを備えた5リットル四つ口丸底フラスコに、乾燥窒素雰囲気下で蒸留したC₁₀₋₁₂の分枝アルキルフェノール607g(2.32モル)、続いてシェブロンRLOP100N油500gを充填した。この混合物を150℃におよそ14時間加熱した後、氷浴を用いておよそ20℃に冷却した。フラスコに、水素化カルシウム(純度98%、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー製)42.1g(1.16モル)を、およそ10gずつ攪拌しながら加えた。次に、反応を1時間かけて270℃に加熱して270℃で6時間保持した後、200℃に冷却して200℃でおよそ64時間保持した。次に、反応を270℃に加熱して270℃で3時間保持した後、150℃まで冷却し、そしてセライトのろ過床を含む予備加熱した乾燥ブフナーポートで減圧によりろ過して、カルシウム3.82質量%を含む澄んだ蜂蜜色の生成物を得た。

30

【 0 0 5 4 】

[比較例 C]

分枝ペンタデシルフェノールのカルシウム塩 - を、主にプロピレン五量体から誘導した分枝鎖でC₁₄ - C₁₈のオレフィンでフェノールをアルキル化して製造した。機械攪拌器と冷却器が取り付けられたディーン・スターク・トラップとを備えた2リットル丸底フラスコに、乾燥窒素雰囲気下でC₁₅分枝アルキルフェノール705g(2.32モル)、続いてシェブロンRLOP100N油500gを充填した。この混合物を氷浴を用いておよそ13℃に冷却した後、水素化カルシウム(純度98%、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー製)48.8g(1.16モル)を、およそ10gずつ攪拌しながら加えた。次に、反応を50分かけて100℃に加熱した後、140分かけて200℃に加熱して200℃でおよそ18時間保持し、次いで1時間かけて280℃に加熱して280℃で8.5時間保持し、次に230℃に冷却して230℃でおよそ14時間保持した。次に、反応を150℃まで冷却し、そしてセライトのろ過床を含む乾燥した熱い(150℃)600mLブフナーポートで、110℃から120℃の間に維持しながら減圧によりろ過して、カルシウム3.51質量%を含む生成物を得た。

40

【 0 0 5 5 】

[比較例 D]

混合分枝C₁₂及び線状C₂₀₋₂₈のアルキルフェノールのカルシウム塩

熱したビグラー分別カラムと機械攪拌器が取り付けられた4リットル四つ口ガラス反応

50

器に、 C_{12} の分枝アルキルフェノール（比較例Aと同様にして製造した）875 g（3.24モル）、および C_{20-28} の線状アルキルフェノール（実施例1に記載した）875 gを充填した。撹拌を開始して反応を65 に加熱し、その時点で消石灰（ $Ca(OH)_2$ ）158 g（2.135モル）を添加し、続いてギ酸と酢酸の50/50（質量比）混合物19 gを添加した。次に、反応を120 に加熱し、その時点で反応器を窒素雰囲気下に置き、次いで165 に加熱して窒素を止めた。水の蒸留が始まったが、反応温度を240 に上げ、圧力を徐々に下げて絶対圧50 mbarにした。反応混合物を240、圧力50 mbarで5時間保持した。次に、反応を180 まで放冷し、そして減圧に代えて窒素を入れた。66 mLの水と57 mLの有機相とからなる二相の留出物を得た。

【0056】

上記の生成物を3.6 Lオートクレーブに移し、そして180 に加熱した後二酸化炭素（ CO_2 ）およそ20 gを10分かけて添加した。反応温度を200 に上げ、オートクレーブを密閉し、そして二酸化炭素およそ50 gを3.5 barsの圧力で5時間かけて加えた。次に、オートクレーブを165 に冷却し、オートクレーブ圧力を大気圧に回復させ、オートクレーブを窒素でパージして粗生成物1912 gを得て、それをろ過して次の組成を持つ最終生成物を得た：TBN = 118、Ca = 4.2質量%、サリチル酸指数 = 49、そしておよそ34.8質量%のアルキルサリチレート、12.2%のアルキルフェネートおよび53%の未反応アルキルフェノール。

【0057】

〔評価〕

メス子CD（商品名、スプリング・ダウリー（Sprague-Dawley）社製）ラットにおける、経口栄養で投与して、実施例1および比較例A - Dに暴露させた後の青春期発育の評価。

この評価は、「メス青春期分析法」と呼ばれる毒物学審査の改良版である。この分析法では、20日間の試験物質投与過程で、エストロゲン及び抗エストロゲン活性、並びに視床下部 - 下垂体 - 生殖腺 / 甲状腺軸の摂動を検出する。性的成熟のタイミング（膣口の日齢）の変化、器官重量の変化、および最初の発情期の日齢によって影響を検出する。この分析法は、内分泌指標に敏感に反応するように設計されているが、ある特定の内分泌系機構を取りだすことができないという見方からは一面的な方法であるということもできる。

【0058】

メス青春期分析法が、視床下部 - 下垂体 - 生殖腺 / 甲状腺軸に対して生物学的活性を持つ化学物質を検出できる分析法であることに留意されたい。エストロゲン模倣物質として記載したもののようなメス生殖腺に直接作用する化学物質は、子宮刺激分析法として知られている簡便な分析法でも検出されるだろう。子宮刺激分析法はエストロゲン性に特異的である。しかし、メス青春期分析法は、メス生殖腺に直接作用する化学物質も、これら内分泌腺軸の他の部分に作用する化学物質も両方とも検出する。

【0059】

この分析法は、簡単に言えば次のようにして行う。日齢21日の体重範囲内にある適したメス・ラットを離乳し、ランダム化して四つの処置グループに分けた。各処置グループを15匹のメスから構成した。投与レベルを決めて投与容量は毎日の体重に基づいて決定した。試験化合物または賦形剤（商品名マゾーラ（Mazola）、トウモロコシ油）を動物に経口で投与し、日齢22日で開始して41日まで続けた。トウモロコシ油を投与する別の賦形剤対照グループも各成分を用いて同時に実施した。実験期間中1日に2回、臨床的徴候を観察し、体重を毎日記録した。生後日数「PND」がPND25で開始して、動物の膣穿孔を調べた。完全な膣穿孔の日数を膣口の日齢と認定して、その日の体重を記録した。発情の段階を決定するために、毎日の膣スミアを膣穿孔の日始めて検死まで実施した。PND42での検死では、メスを安楽死させて、甲状腺刺激ホルモン（TSH）とサイロキシン（ T_4 ）の分析のために大静脈から血液を集めた。子宮、卵巣、肝臓、下垂体、腎臓、甲状腺及び副腎の重量を収集した。体重、体重増加、器官重量（濡れたまま及び乾かした）、管腔液重量、膣穿孔獲得の平均日数、最初の発情期の平均日齢および発情周期長

10

20

30

40

50

を、パラメーター元配置分散分析 (A N O V A) などの統計的方法を用いて分析して、グループ間の相違を決定した。

【 0 0 6 0 】

第 1 表 - 処置したメスの腔口及び体重

化合物	投与量 (mg/kg/日)	腔口に至る日数	性的成熟時の体重	
実施例 1	0	3 1 . 8 ± 2 . 0 4	1 1 2 . 8 ± 1 0 . 0 9	10
	6 0	3 3 . 6 ± 2 . 7 2	1 2 4 . 6 * ± 1 5 . 3 6	
	2 5 0	3 2 . 8 ± 1 . 5 2	1 1 9 . 0 ± 9 . 1 3	
	1 0 0 0	3 3 . 4 ± 1 . 6 5	1 2 3 . 6 * ± 1 2 . 4 2	
比較例 A の化合物 (試験 1)	0	3 4 . 5 ± 1 . 6 0	1 0 5 . 9 ± 1 1 . 1 6	
	6 0	2 8 . 3 ** ± 1 . 0 5	1 0 4 . 4 ± 1 1 . 1 2	
	2 5 0	2 7 . 9 ** ± 0 . 7 4	9 6 . 0 * ± 1 0 . 2 4	
	1 0 0 0	2 7 . 6 ** ± 0 . 6 5	7 4 . 6 ** ± 8 . 6 1	
比較例 A の化合物 (試験 2)	0	3 3 . 2 ± 2 . 5 5	1 1 0 . 9	20
	5	3 3 . 3 ± 2 . 3 7	1 0 8 . 2	
	2 0	3 2 . 7 ± 2 . 0 6	1 0 9 . 5	
	6 0	2 9 . 1 ** ± 2 . 2 9	8 9 . 2 9 *	
比較例 B の化合物	0	3 1 . 8 ± 2 . 0 4	1 1 2 . 8 ± 1 0 . 0 9	
	6 0	3 1 . 1 ± 2 . 7 1	1 0 7 . 1 ± 1 6 . 9 1	
	2 5 0	2 7 . 0 ** ± 1 . 0 0	8 4 . 2 ** ± 8 . 2 5	
	1 0 0 0	2 6 . 1 ** ± 0 . 7 4	7 7 . 1 ** ± 7 . 4 3	
比較例 C の化合物	0	3 3 . 2 ± 2 . 5 5	1 1 0 . 9 ± 1 4 . 7 1	30
	6 0	2 9 . 6 ** ± 2 . 7 7	8 9 . 7 ** ± 1 4 . 6 5	
	2 5 0	2 6 . 5 ** ± 0 . 5 2	7 5 . 2 ** ± 6 . 6 4	
	1 0 0 0	2 7 . 9 ** ± 2 . 0 7	7 7 . 4 ** ± 1 0 . 3 4	
比較例 D の化合物	0	3 6 . 5 ± 1 . 6 0	1 1 3 . 9 ± 7 . 8 2	
	3 0	3 3 . 9 ** ± 2 . 2 2	1 0 4 . 5 * ± 1 3 . 8 5	
	1 5 0	2 8 . 2 ** ± 0 . 4 1	6 8 . 2 ** ± 7 . 9 9	
	1 0 0 0	2 8 . 5 ** ± 0 . 9 2	6 8 . 8 ** ± 3 . 9 6	

* : p 0 . 0 5 (9 5 % 信頼限界) を意味する

** : p 0 . 0 1 (9 9 % 信頼限界) を意味する

【 0 0 6 1 】

結果及びデータの検討

第 1 表のデータは、分析法の感度が、性的成熟で測定したときに上記化合物間で内分泌機能を攪乱する能力を識別できることを明らかにしている。さらに、上記の表には列挙していないが、上記化合物のうちの幾つかは、甲状腺ホルモン測定値 (T 4 、 T S H) で統計的に大きな (p 0 . 0 5 又は 0 . 0 1) 変化を生じ、よって分析法の能力が甲状腺並びに生殖内分泌学の摂動を検出できることを明らかにしている。

【 0 0 6 2 】

驚くべきことには実施例 1 では、非常に多量の投与であっても、腔口に至る日数の減少または性的成熟時の体重の減少で測定したときに、内分泌攪乱の証拠を全く示さなかった

。第 1 表に示したように、対照グループに比べて、投与量の範囲に渡って僅かにしか変化していない。反対に、比較化合物は全て内分泌攪乱の証拠を示し、その内の幾つかはずっと少量の投与であっても証拠を示した。例えば、比較化合物は体重の減少傾向を示し、投与量が多いラットで影響が著しく、同様の減少傾向は膣口の平均生後日数を見ても認められた。

【 0 0 6 3 】

本発明について、様々な好ましい態様により説明したが、熟練した技術者であれば本発明の真意から逸脱することなく種々の変更、置換、省略および交換を成しうることが理解されよう。従って、本発明の範囲は、以前の特許請求の範囲に規定した範囲によってのみ限定され、本発明と同等の形態を包含するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 1 0 N 40/04	(2006.01)	C 1 0 N 40:04
C 1 0 N 40/22	(2006.01)	C 1 0 N 40:22
C 1 0 N 40/25	(2006.01)	C 1 0 N 40:25

(72)発明者 ピーター・マイケル・ストーンブレイカー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 4 9 4 9、ノバート、レッド・オーク・コート 5

(72)発明者 カーティス・ビー・キャンベル
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 4 5 4 7、ハーキュレス、モンテゴ・ドライブ 1 1 8

(72)発明者 リンダ・スーザン・ゴードン・ロバーツ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 4 5 8 3、スーサン・シティ、キングレット・ストリート
 6 1 8

審査官 内藤 康彰

(56)参考文献 特開2005-179683(JP,A)
 特開平11-080771(JP,A)
 特開2004-346327(JP,A)
 特表平06-502682(JP,A)
 特開2005-220196(JP,A)
 特開平07-197066(JP,A)
 特開平07-070141(JP,A)
 特表2003-502452(JP,A)
 特開2005-015781(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 1 0 M 1 0 1 / 0 0 - 1 7 7 / 0 0
 C 1 0 N 1 0 / 0 0 - 8 0 / 0 0