世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 **C07C 43/315, 255/54, A01N 31/16, 37/34**	**A1**	(11) 国際公開番号	**WO98/38148**
		(43) 国際公開日	1998年9月3日(03.09.98)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00750

(22) 国際出願日 1998年2月25日(25.02.98)

(30) 優先権データ
特願平9/41878 1997年2月26日(26.02.97) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
長瀬産業株式会社(NAGASE & COMPANY, LTD.)[JP/JP]
ナガセ化成工業株式会社(NAGASE CHEMICALS LTD.)[JP/JP]
〒550-0013 大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号 Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
千種康男(CHIKUSA, Yasuo)[JP/JP]
森脇雅史(MORIWAKI, Masafumi)[JP/JP]
〒651-2241 兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番3号
長瀬産業株式会社 研究開発センター内 Hyogo, (JP)
梅津慶太(UMETSU, Keita)[JP/JP]
大西敏聖(OHNISHI, Toshimasa)[JP/JP]
田中生也(TANAKA, Ikuya)[JP/JP]
柳田佑二(YANAGIDA, Yuji)[JP/JP]
〒679-4124 兵庫県龍野市龍野町中井236番地
ナガセ化成工業株式会社内 Hyogo, (JP)
西條茂彌(SAIJO, Shigeya)[JP/JP]
〒663-8005 兵庫県西宮市下大市西町15-19 Hyogo, (JP)
(74) 代理人
弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)
〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル
青山特許事務所 Osaka, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

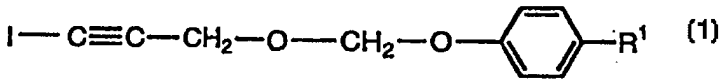
添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: IODOPROPARGYL DERIVATIVES AND ANTIMICROBIAL AGENTS CONTAINING THEM AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称 ヨードプロパルギル誘導体および該誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤

(57) Abstract

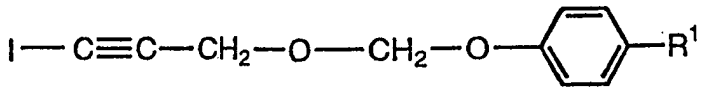
Novel iodopropargyl derivatives of general formula (1), which little gives out an unpleasant smell and exhibits a wide antimicrobial spectrum and high antimicrobial activity, wherein R^1 is methoxy or cyano, and antimicrobial, antifungal, antiseptic and mildewproofing agents containing the derivatives as the active ingredient.



(1)

（５７）要約

本発明は、不快な臭気が少なく、かつ広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を有する以下の式(１)：



(1)

[式中、R^1はメトキシ基またはシアノ基を表す]

で示される新規ヨードプロパルギル誘導体、ならびに、該誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤、抗真菌剤および防腐・防かび剤を提供するものである。

ＰＣＴに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー共和国
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギス
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セント・ルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオーネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィェトナム
YU ユーゴースラヴィア
ZW ジンバブエ

明　　細　　書

ヨードプロパルギル誘導体および該誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤

技術分野

本発明は、臭気が少なく、かつ広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を有する新規ヨードプロパルギル誘導体、ならびに、該誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤、抗真菌剤、さらに工業用に好適に使用しうる防腐・防かび剤に関する。

背景技術

従来、有機ヨード系の抗微生物剤としては、１－クロロ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン、１－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]－３－メチルベンゼン(特公昭４７－２４１２１号に、それぞれ４－クロロフェニル ３－ヨードプロパルギルホルマール、メタクレジル ３－ヨードプロパルギルホルマールとして記載されている)、３－ブロモ－２，３－ジヨード－２－プロペニル－エチルカーボネート、３－ヨード－２－プロピニルブチルカルバメートなどが主に木材の防腐および防かびに用いられることが知られている。また、抗真菌薬剤としてフェニル－１１－ヨード－１０－ウンデシノエートや３－ヨード－２－プロピニル－２，４，５－トリクロロフェニル エーテルなどが知られている。上記の抗微生物剤は、それぞれ特定の抗菌スペクトルを有しているが、人体に対する毒性が比較的強かったり、特定の菌に対して効果が不十分である。また、臭気が強いものもあるなどの難点があった。

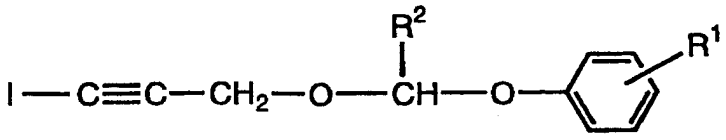
なかでも、１－クロロ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]

メトキシ]ベンゼンは、特にかび類に対して高い抗菌力を持ち、人体への毒性も低いなどの優れた特性を有しており、これら特性を生かして実用に供されている。しかし、この化合物は臭気が高く、また独特の不快臭を有している。従って、この化合物を高濃度で用いる場合には、作業性に難点があり、屋外に貯蔵される木材の防腐・防かびなどに用途が限定される傾向があった。

従って、本発明者らは臭気が少なく、かつ広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を合わせ持つ化合物を開発しようとした。

発明の開示

本発明者らは、このような特性を持つ化合物を開発するため、以下の式(2):

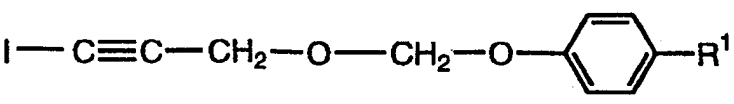


(2)

[式中、R^1はアルコキシ基またはシアノ基を表し、R^2は水素原子またはメチル基を表す]

で示される種々のヨードプロパルギル誘導体を合成し、その特性を調べた。その結果、特定のヨードプロパルギル誘導体が、臭気が低く、かつ広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を持つことを見い出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下の式(1):



(1)

[式中、R^1はメトキシ基またはシアノ基を表す]

で示されるヨードプロパルギル誘導体を提供するものである。

また本発明は、上記の式(1)で示されるヨードプロパルギル誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤、抗真菌剤および防腐・防かび剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下において本発明を詳しく説明する。

本発明において抗微生物剤とは、細菌、真菌、藻類などの微生物の増殖を抑制またはこれら微生物を死滅させる効果を有する薬剤を意味する。

抗真菌剤とは、真菌類の増殖を抑制またはこれらを死滅させる効果を有する薬剤を意味する。

また、防腐・防かび剤とは、腐敗菌および腐朽菌の増殖を抑制またはこれらを死滅させる効果を有する薬剤を意味する。

式(2)で示されるヨードプロパルギル誘導体には、後述の実施例で示すように、臭気が低く、かつ広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を持つ一群の化合物が存在する。

即ち、抗菌力の点からは、式(2)においてR^1がパラ置換されたメトキシ基またはシアノ基である化合物が好ましく、さらに、R^2が水素原子である化合物が好ましい。

また、臭気の点からは、式(2)においてR^1がアルコキシ基またはシアノ基であってR^2が水素原子である化合物、およびR^1がパラ置換されたメトキシ基であってR^2がメチル基である化合物が好ましい。さらに好ましい化合物群は、R^1がアルコキシ基であってR^2が水素原子である化合物、およびR^1がパラ置換されたメトキシ基であってR^2がメチル基である化合物である。

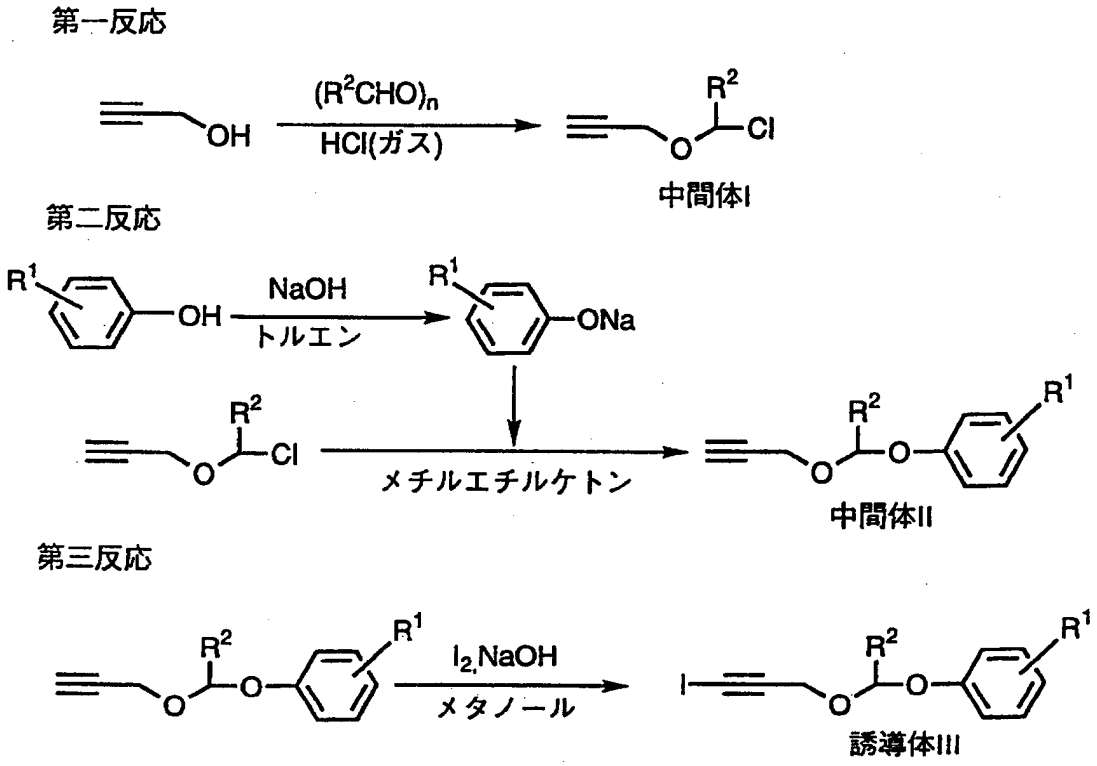
従って、広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を持ち、かつ臭気が低い化合物は、式(2)においてR^1がパラ置換されたメトキシ基またはシアノ基であり、R^2が水素原子であるヨードプロパルギル誘導体、即ち、上記式(1)で示されるヨードプロパルギル誘導体である。

式(1)で示される本発明の化合物の中で、R^1がメトキシ基である化合物が特に好ましい。

また、本発明は式(1)で示されるヨードプロパルギル誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤を提供するものであるが、この抗微生物剤は、抗真菌剤および防腐・防かび剤として用いるのが好ましい。

式(2)で示されるヨードプロパルギル誘導体(本発明のヨードプロパルギル誘導体を含む)は、例えば、プロパルギルアルコールを出発原料として以下の反応式1に従って製造することができる。

反応式１



[反応式中、R^1およびR^2は上記式(２)において示した通りである]

即ち、第一反応により、プロパルギルアルコール(２－プロピン－１－オール)とパラホルムアルデヒドまたはパラアルデヒドを塩化水素ガスの存在下に反応させて、中間体Ｉを得る。この反応は無溶媒で行ってよい。反応に用いるプロパルギルアルコール(２－プロピン－１－オール)とパラホルムアルデヒドまたはパラアルデヒドの比は、１．０：１～１．２：１であってよい。反応温度は１８℃以下であってよく、通常、この反応は３～５時間で終了する。

次に、第二反応により、例えばｐ－メトキシフェノールやｐ－シアノフェノールなどの置換フェノールを水酸化ナトリウムなどのアルカリと反応さ

せて置換フェノールのアルカリ塩を得る。この反応は、トルエンなどの炭化水素中、常法に従って行ってよい。

このようにして調製した置換フェノールのアルカリ塩を中間体Ｉと反応させて中間体IIを得る。この反応は、メチルエチルケトンなどのケトン中で行ってよい。反応に用いる置換フェノールのアルカリ塩と中間体Ｉの比は、１．０：１～１．２：１であってよい。反応温度は約４０℃以下であってよく、通常、この反応は約３時間で終了する。

次いで、第三反応により、中間体IIにヨードを反応させ、目的とするヨードプロパルギル誘導体IIIを得る。この反応は、水酸化ナトリウムなどのアルカリの存在下、メタノールなどのアルコール中で行ってよい。反応に用いる中間体IIとヨードの比は、０．８：１～１．０：１であってよい。反応温度は１０℃以下であってよく、通常、この反応は約３時間で終了する。

上記の反応で得たヨードプロパルギル誘導体を有効成分として使用することにより、臭気が少なく、かつ広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を持つ抗微生物剤を得ることができる。

本発明のヨードプロパルギル誘導体をそのままで抗微生物剤として用いることもできるが、抗微生物剤の使用方法に合わせて乳化剤、分散剤、増量剤、安定剤、賦形剤、有機発泡剤などと混合して任意の剤型とすることができる。

本発明の抗微生物剤中のヨードプロパルギル誘導体の配合割合は、抗微生物剤の適用対象、剤型、使用方法などによって適宜に選択することができるが、通常、抗微生物剤全体に対して０．１～９９重量％が適当であり、好ましくは０．５～５０重量％である。

本発明の抗微生物剤は、特に防腐および防かびに優れているため、種々

の工業用製品(例えば、塗料、エマルジョン、インキ、糊剤、金属加工油、プラスチック、繊維、木材、皮革、樹脂成型物など)やその原材料に適用するのに適している。本発明の抗微生物剤をこれら適用対象に直接塗布もしくは散布するか、または本発明の抗微生物剤中に対象を浸漬して用いることができる。

実施例

以下に実施例および比較例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

これら実施例および比較例において、融点は示差熱量計(ＤＳＣ７、パーキンエルマー社製)を用いて測定した。また、核磁気共鳴スペクトル(以下、^{1}H-NMRと略記する)は(ＵＮＩＴＹ－４００、バリアン社製)を用いて、赤外線スペクトル(以下、ＩＲと略記する)は(１６００シリーズＦＴＩＲ、パーキンエルマー社製)を用いて測定した。

化学純度は、ガスクロマトグラフィー(ＧＣ－１４Ａ、島津製作所製)または高速液体クロマトグラフィー(ＬＣモデル１、ウォーターズ社製)により測定した。

実施例１　クロロメチル ２－プロピニル エーテル(中間体Ｉ-ａ)の調製

２－プロピン－１－オール(１３７.２ｇ、２.４モル)とパラホルムアルデヒド(６３.２ｇ、２.０モル)の混合物に１５℃以下で塩化水素ガスを吹き込んだ。反応の終了をガスクロマトグラフィーで確認した後、反応に伴って生じた水を分液によって反応溶液から除去して、粗反応生成物(１９９ｇ)を得た。ガスクロマトグラフィー(以下、ＧＣと略記する)による化学純度は９１％であった。

この粗反応生成物を蒸留(５５～５８℃、１００ｍｍＨｇ)により精製し、

目的のクロロメチル 2－プロピニル エーテル(１６８ｇ、収率＝８０．０%)を得た。ＧＣよる化学純度は９９．５%であった。

（ＧＣ分析条件）

カラム：G-１００、４０ｍ×１．２ｍｍ(化学品検査協会製)

注入温度：２５０℃

検出温度：２８０℃

カラム温度：初温：４５℃／５分、昇温：１５℃／分、

終温：２３０℃

検出：ＦＩＤ

実施例２　１－メトキシ－４－[(２－プロピニルオキシ)メトキシ]ベンゼン(中間体II-ａ)の調製

ｐ－メトキシフェノールのナトリウム塩(１４．６ｇ、０．１モル)をメチルエチルケトン(３０ｍｌ)に溶解し、撹拌下に、実施例１で調製したクロロメチル 2－プロピニル エーテル(中間体Ｉ-ａ)(１０．６ｇ、０．１モル)を室温で滴下した。この反応液をさらに２時間撹拌した後、溶媒を留去した。残渣を蒸留水(２０ｇ)で洗浄し、トルエン(３０ｍｌ)で抽出し、粗反応生成物(１９ｇ)を得た。この生成物の高速液体クロマトグラフィー(以下、ＨＰＬＣと略記する)による化学純度は８０%であった。

この粗反応生成物を蒸留(１１８～１２０℃、５ｍｍＨｇ)により精製し、１－メトキシ－４－[(２－プロピニルオキシ)メトキシ]ベンゼン(中間体II-ａ)(１３．０ｇ、収率＝６６．４%)を得た。ＨＰＬＣよる化学純度は９９．５%であった。

（ＨＰＬＣ分析条件）

カラム：ＣＡＰＣＥＬＬ ＰＡＫ Ｃ-１８（資生堂製）

流動相：メタノール：水：酢酸＝６５：３５：０.３

流速：　２ｍｌ／分

カラム温度：２５℃

検出：　２２４ｎｍ

実施例３　１－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]－４－メトキシベンゼン(誘導体III-ａ)の調製

メタノール(７５ｇ)に４８ｗ／ｖ％水酸化ナトリウム水溶液(１１.０ｇ)と上記実施例２で調製した１－メトキシ－４－[(２－プロピニルオキシ)メトキシ]ベンゼン(中間体II-ａ)(９.８ｇ、０.０５モル)を加え、内温を１０℃以下に保ちながらヨウ素(１４.０ｇ、０.０５５モル)を数回に分けて投入した。反応液をさらに３時間撹拌した後、溶媒を留去し、残渣をトルエン(２０ｍｌ)で抽出した。トルエン層を蒸留水で洗浄した後、トルエンを留去して目的の１－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]－４－メトキシベンゼン(誘導体III-ａ)(１２.６ｇ)を得た。

この化合物の分析結果を以下に示す。

融点(ＤＳＣ)：３１.６℃

ＩＲ(KBr)[ν(cm^{-1})]：２９５８、２９０５、２８３６、２１８９、１５１１、１２１０

^{1}H-NMR(ＣＤＣl_3)[δ(ppm)]：６.９７(ｄ、Ｊ＝９.０Ｈｚ、２Ｈ)、６.８２(ｄ、Ｊ＝９.０Ｈｚ、２Ｈ)、５.２４(ｓ、２Ｈ)、４.４８(ｓ、２Ｈ)、３.７６(ｓ、３Ｈ)

化学純度(ＨＰＬＣ分析：実施例２と同じ条件)：９９.８％

実施例１～３に記載と同様の方法により、対応する出発化合物を用いて

比較のための各種ヨードプロパルギル誘導体を調製した。これら誘導体の分析結果を以下に示す。

比較例１　１－エトキシ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン(誘導体III-ｂ)

融点(ＤＳＣ分析)：６６．１℃

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：６．９６(ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、２Ｈ)、６．８１(ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、２Ｈ)、５．２３(ｓ、２Ｈ)、４．４６(ｓ、２Ｈ)、３．９８(ｄｄ、Ｊ＝６．８、１４Ｈｚ、２Ｈ)、１．３９(ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ)

比較例２　１－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]－２－メトキシベンゼン(誘導体III-ｃ)

融点：６９．１℃

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：７．１５－６．８７(ｍ、４Ｈ)、５．３４(ｓ、２Ｈ)、４．５３(ｓ、２Ｈ)、３．８７(ｓ、３Ｈ)

比較例３　１－エトキシ－２－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン(誘導体III-ｄ)

融点：４４．０℃

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：７．１３－６．８６(ｍ、４Ｈ)、５．３３(ｓ、２Ｈ)、４．５６(ｓ、２Ｈ)、４．０９(ｄｄ、Ｊ＝７．２、１４Ｈｚ、２Ｈ)、１．４５(ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ)

比較例４　１－[１－[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]エトキシ]－４－メトキシベンゼン(誘導体III-ｅ)

沸点：１３５℃／０．１２㎜Ｈｇ

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：６．９６－６．８１(ｍ、４Ｈ)、５．３９(ｄｄ、Ｊ＝５．２、１０．４Ｈｚ、１Ｈ)、４．４７(ｄｄ、Ｊ＝１６、２２Ｈｚ、２Ｈ)、３．７７(ｓ、３Ｈ)、１．４７(ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、３Ｈ)

比較例5　1－エトキシ－4－[1－[(3－ヨード－2－プロピニル)オキシ]エトキシ]ベンゼン(誘導体III-f)

沸点：135℃／0.12mmHg

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：6.95－6.80(m、4H)、5.38(dd、J＝5.2、10.4Hz、1H)、4.47(dd、J＝16、22Hz、2H)、3.99(dd、J＝6.8、14Hz、2H)、1.47－1.38(m、6H)

比較例6　1－[1－[(3－ヨード－2－プロピニル)オキシ]エトキシ]－2－メトキシベンゼン(誘導体III-g)

沸点：132℃／0.12mmHg

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：7.07－6.86(m、4H)、5.46(dd、J＝5.2、10.8Hz、1H)、4.55(s、2H)、3.85(s、3H)、1.51(d、J＝5.2Hz、3H)

比較例7　1－エトキシ－2－[1－[(3－ヨード－2－プロピニル)オキシ]エトキシ]ベンゼン(誘導体III-h)

沸点：135℃／0.12mmHg

^{1}H-NMR[δ(ppm)]：7.06－6.85(m、4H)、5.41(dd、J＝5.2、10.4Hz、1H)、4.58(s、2H)、4.07(dd、J＝6.8、14Hz、2H)、1.50－1.43(m、6H)

実施例4　1－シアノ－4－[(2－プロピニルオキシ)メトキシ]ベンゼン(中間体II-i)の調製

p－シアノフェノールのナトリウム塩(14.1g)をメチルエチルケトン(20ml)に溶解し、撹拌下に、実施例1で調製したクロロメチル 2－プロピニル エーテル(中間体I-a)(10.6g、0.1モル)を室温で滴下した。反応液をさらに2時間撹拌した後、溶媒を留去した。残渣をトル

エン(３０ｍｌ)で抽出し、有機層を蒸留水(２０ｇ)で洗浄した後、溶媒を留去し、粗反応生成物(１８．７ｇ)を得た。この粗反応生成物をヘキサン(６０ｍｌ)から再結晶し、１－シアノ－４－[(２－プロピニルオキシ)メトキシ]ベンゼン(中間体II-ｉ)(１５．０ｇ、収率＝７９．７％)を得た。ＨＰＬＣよる化学純度は９９．０％であった。

(ＨＰＬＣ分析条件)

カラム：ＣＡＰＣＥＬＬ ＰＡＫ Ｃ-１８ (資生堂製)

流動相：メタノール：水：酢酸＝６５：３５：０．３

流速： ２ｍｌ／分

カラム温度：２５℃

検出：２２４ｎｍ

実施例５ １－シアノ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン(誘導体III-ｉ)の調製

メタノール(７５ｇ)に４８ｗ／ｖ％水酸化ナトリウム水溶液(１１．３ｇ)と上記実施例４で調製した１－シアノ－４－[(２－プロピニルオキシ)メトキシ]ベンゼン(中間体II-ｉ)(９．４ｇ、０．０５モル)を加え、内温を１０℃以下に保ちながらヨウ素(１４．０ｇ、０．０５５モル)を数回に分けて投入した。反応液をさらに３時間撹拌した後、溶媒を留去し、残渣をトルエン(１０ｍｌ)で抽出した。トルエン層を蒸留水で洗浄した後、トルエンを留去して粗反応生成物(１５．３ｇ)を得た。この粗反応生成物(１５．３ｇ)をヘキサン(５０ｍｌ)で再結晶させることにより、目的の１－シアノ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン(誘導体III-ｉ)(１２．６ｇ、収率＝９４％)を得た。

この化合物の分析結果を以下に示す。

融点(ＤＳＣ)：１００．０℃

ＩＲ(ＫＢｒ)[ν(cm^{-1})]：２２２７、２１８５、１６０４、１５０７

^{1}H-ＮＭＲ(ＣＤＣｌ$_{3}$)[δ(ppm)]：４．６(ｓ、２Ｈ)、５．４(ｓ、２Ｈ)、７．１－７．６(ｍ、４Ｈ)

化学純度(ＨＰＬＣ分析：実施例４と同じ条件)：９６．８％

実施例６　各種ヨードプロパルギル誘導体の抗菌力評価試験

４種の細菌、エンテロバクター・エロゲネス(Enterobacter aerogenes)、エスケリシア・コリ(Eschericia coli)、シュードモナス・エルギノーザ(Pseudomonas aeruginosa)およびバチルス・ズブチリス(Bacillus subtillis)、ならびに、４種の真菌、アスペルギルス・ニガー(Aspergillus niger)、ペニシリウム・フニクロスム(Penicillium funiculosum)、グリオクラジウム・ビレンス(Gliocladium virens)およびトリコデルマ・ビライド(Trichoderma viride)に対する最小発育阻止濃度(以下、ＭＩＣと略記する)を測定し、抗菌特性の指標とした。

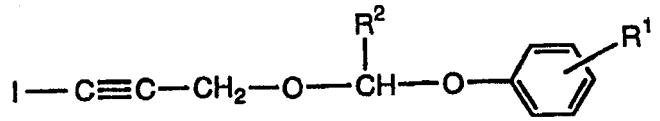
細菌に対するＭＩＣの測定は以下のように行った。即ち、普通ブイヨン液体培地に細菌を接種し、３７℃で６時間培養して試験菌液を調製した。一方、普通ブイヨン液体培地(１０ｍｌ)に、ヨードプロパルギル誘導体のジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)段階希釈液(０．２ｍｌ)を添加して、試験培地を調製した。この試験培地に、上記の試験菌液(０．１ｍｌ)を添加し、３０℃で２４時間培養した後、培地の濁度により菌発育の有無を観察し、ＭＩＣを求めた。

また、真菌に対するＭＩＣの測定は以下のように行った。即ち、潤滑剤を添加した殺菌水にかび胞子を接種し、胞子懸濁液を調製した。一方、ポテトデキストロース寒天(ＰＤＡ)培地(１５ｍｌ)に、ヨードプロパルギル誘導体のジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)段階希釈液(０．３ｍｌ)を添加して、試験培地を調製した。この試験培地に、上記の胞子懸濁液(１ｍｌ)を

散布し、２８℃で２週間培養した後、培地上の菌発育の有無を観察し、ＭＩＣを求めた。

これらの試験結果を以下の表１に示す。なお、比較対照として、１－クロロ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼンのＭＩＣも合わせて示した。

表１：



(2)

試験化合物［式(2)］				抗菌力（ＭＩＣ、ｐｐｍ）							
No.	参照	R^1	R^2	細菌				真菌			
				A	B	C	D	E	F	G	H
－	－	p-クロロ	水素	>1000	100-200	>1000	10-20	0.4-1	0.4-1	1-2	1-2
III-a	実施例３	p-メトキシ	水素	>1000	>1000	>1000	10-20	0.4-1	2-4	2-4	0.4-1
III-b	比較例１	p-エトキシ	水素	>1000	>1000	>1000	100-200	4-10	>20	>20	4-10
III-c	比較例２	o-メトキシ	水素	>1000	>1000	>1000	200-400	10-20	>20	>20	10-20
III-d	比較例３	o-エトキシ	水素	>1000	>1000	>1000	20-40	1-2	4-10	4-10	1-2
III-e	比較例４	p-メトキシ	メチル	>1000	>1000	>1000	20-40	0.4-1	2-4	4-10	1-2
III-f	比較例５	p-エトキシ	メチル	>1000	400-1000	>1000	10-20	1-2	4-10	4-10	1-2
III-g	比較例６	o-メトキシ	メチル	>1000	>1000	>1000	20-40	1-2	2-4	4-10	2-4
III-h	比較例７	o-エトキシ	メチル	>1000	>1000	>1000	20-40	2-4	2-4	4-10	2-4
III-i	実施例５	p-シアノ	水素	>1000	>1000	>1000	20-40	1-2	0.4-1	0.4-1	0.4-1

A：エンテロバクター・エロゲネス(Enterobacter aerogenes)；　B：エスケリシア・コリ(Eschericia coli)；

C：シュードモナス・エルギノーザ(Pseudomonas aeruginosa)；　D：バチルス・ズブチリス(Bacillus subtillis)；

E：アスペルギルス・ニガー(Aspergillus niger)；　F：ペニシリウム・フニクロスム(Penicillium funiculosum)；

G：グリオクラジウム・ビレンス(Gliocladium virens)；　H：トリコデルマ・ビライド(Trichoderma viride)

これらの結果から、１－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]－４－メトキシベンゼン(誘導体III-ａ)、１－[１－[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]エトキシ]－４－メトキシベンゼン(誘導体III-ｅ)および１－シアノ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン(誘導体III-ｉ)が抗菌力に優れていることがわかる。特に、１－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]－４－メトキシベンゼン(誘導体III-ａ)と１－シアノ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼン(誘導体III-ｉ)は、比較対照とした１－クロロ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼンと遜色ない抗菌力を示すことがわかる。

実施例７　臭気官能試験

各種ヨードプロパルギル誘導体について、臭気官能試験を行った。即ち、サンプル管に１．０ｇの試料を入れ、１３名にて、臭気強度と快度・不快度を評価した。評価は、以下の表２に示した「６段階臭気強度表示法」と「７段階快・不快表示法」により数値化して行い、１３名の平均値を結果として挙げた。標準品として、１－クロロ－４－[[(３－ヨード－２－プロピニル)オキシ]メトキシ]ベンゼンの工業品(ＩＦ－１０００と略記する)を、「６段階臭気強度表示法」で５と、また、「７段階快・不快表示法」で－３と設定した。

表２：

６段階臭気強度表示法		７段階快・不快表示法	
0	感じない	＋３	快
1	かすかに感じる	＋２	やや快
2	やや強く感じる	＋１	どちらかといえば快
3	強く感じる	0	快でも不快でもない
4	非常に強く感じる	－１	どちらかといえば不快
5	極端に強く感じる	－２	やや不快
		－３	不快

試験結果を以下の表３に示す。

表３：

試料名	臭気強度表示	快・不快表示
ＩＦ-１０００	5	－３
誘導体III-a	１．５	－０．５
誘導体III-b	１．１	－０．１
誘導体III-c	１．０	＋０．２
誘導体III-d	１．１	－０．２
誘導体III-e	１．２	－０．３
誘導体III-f	２．８	－０．６
誘導体III-g	２．９	－０．２
誘導体III-h	２．９	－１．２
誘導体III-i	２．０	－０．８

これらの結果から、全ての誘導体が、臭気強度および快・不快表示において標準品より優れていることが明らかである。特に、誘導体III-ａ、誘導体III-ｂ、誘導体III-ｃ、誘導体III-ｄ、誘導体III-ｅおよび誘導体III-ｉにおいて、大幅に臭気が少なくなっていることがわかる。

実施例８　各種抗微生物剤の調製および防腐・防かび用途への適用

本発明のヨードプロパルギル誘導体を用いて、抗微生物剤を調製し、下記の用途に適用した。

(1) 木材防かび剤

(a) 製剤処方

下記成分を混合および撹拌し、木材防かび用製剤を得た。

表４：

成　分	量(重量部)
１．誘導体III-a	１０
２．ポリオキシエチレンスチリル フェニルエーテル	１５
３．ジエチレングリコール モノメチルエーテル	７５

(b) 木材処理方法

上記の製剤を、所定の処理濃度(希釈倍率)になるまで撹拌しながら水で希釈した。得られた希釈液中に製材直後のアカマツの辺材(厚さ１cm、幅１０cm、長さ４０cmの寸法に製材した粗面の板目板)を３分間浸すことにより、木材の浸漬処理を行った。

(c) 評価方法

以下の方法で、木材防かび剤としての効果を評価した。即ち、各処理条件ごとに、５枚の試験材を結束し、ビニールシートをかぶせ、湿潤状態を保持した場所に３ヶ月間放置した。評価は、下記の評価基準により、各試験材表面のかびの生育状況を目視によって観察することにより行った。

表５：

評価値	かびの生育状況
0	材表面にかびの生育が認められない
1	材表面の約１０％以内にかびの生育が認められる
2	材表面の約１０～２５％以内にかびの生育が認められる
3	材表面の約２５～５０％以内にかびの生育が認められる
4	材表面の約５０％以上にかびの生育が認められる

(d) 結果

同一処理条件下での各評価値を平均することにより得た結果を以下の表６に示す。

表６：

希釈倍率	平均評価値
未処理	4.0
１００	0
２００	0.3
３００	0.8

(2) 木材防腐剤

(a) 製剤処方

下記成分を混合および撹拌し、木材防腐用製剤を得た。

表7：

成分	量(重量部)
1．誘導体III-i	0.6
2．ナフテン系溶剤	99.4

(b) 木材処理方法

スギまたはブナの木片(厚さ5mm、幅20mm、長さ40mm；40×20mmの面が柾目面)の木口をエポキシ樹脂でシールした。この木片に、実用濃度の1／2に希釈した上記製剤を塗布(110g／m^2)した後、これを20日間風乾し、試験体とした。試験体を25℃の静水(水と試験体との容積比は10：1)に5時間浸漬し、次いで40℃で19時間蒸発させる耐候操作を30回繰り返した(無処理試験体についても同様の耐候操作を行った)。耐候操作を終えた試験体を60℃で48時間乾燥し、重量を測定した(W1)。

(c) 評価方法

以下の方法で、木材防腐剤の効果を評価した。即ち、予め腐朽菌(オオウズラタケまたはカワラタケ)を培養している培養器中に上記試験体を入れ、温度26℃および湿度70%の条件下で8週間培養した。培養終了後、試験体を取り出し、菌糸およびその他の付着物を取り除き、25℃で24時間風乾し、次いで60℃で48時間乾燥し、重量を測定した(W2)。腐朽菌による浸食率(重量減少率)を下記の式により求めた。なお、木片とし

ては、オオウズラタケにはスギ材を、カワラタケにはブナ材を使用した。

$$\text{重量減少率(\%)} = \frac{(W1-W2)}{W1} \times 100$$

[式中、W1は腐朽処理前の木片重量であり、
W2は腐朽処理後の木片重量である]

(d) 結果

上記試験の結果を以下の表8に示す。

表8：

供試菌	樹種	木材処理	重量減少率(%)	防腐効果
オオウズラタケ	スギ	有	0	あり
		無	34.7	なし
カワラタケ	ブナ	有	0	あり
		無	28.5	なし

(3) 塗膜用防かび剤

(a) 製剤処方

下記成分を混合および撹拌し、塗膜用防かび剤を得た。

表9：

成分	量(重量部)
1. 誘導体III-a	10
2. フタル酸ジブチル	90

(b) 塗膜片の作製および防かび処理

所定濃度の上記製剤をアクリルエマルジョン塗料中に添加した。No. 5定性濾紙上に濾紙と同重量の塗料を均一に塗布した後、乾燥して試験片とした。この試験片を、水２００ml中に室温で１８時間浸漬した後、室内で２時間風乾し、さらに８０℃で２時間乾燥する耐候操作にかけた。

(c) 評価方法

試験片を平板培地(精製水１０００ml、ぶどう糖４０g、ペプトン１０g、寒天２５g)上に乗せ、予め試験管斜面培地において培養した５種の真菌[アスペルギルス・ニガー(Aspergillus niger)、ペニシリウム・フニクロスム(Penicillium funiculosum)、クラドスポリウム・クラドスポリオイデス(Cladosporium cladosporioides)、アウレオバシジウム・プルランス(Aureobasidium pullulans)、グリオクラジウム・ビレンス(Gliocladium virens)]の胞子混合懸濁液１mlを平板培地の表面と試験片の上に噴霧接種した。次いで、温度２８℃で７日間培養した後、菌の生育状況を観察した。

結果は以下の基準により評価した。

表１０：

評価値	真菌の生育状況
1	試験片上に真菌の生育が全く認められない
2	試験片表面の１／１０以内に真菌の生育が認められる
3	試験片表面の１／１０～１／３以内に真菌の生育が認められる
4	試験片表面の１／３以上に真菌の生育が認められる

(d) 結果

上記試験の結果を以下の表１１に示す。

表１１：

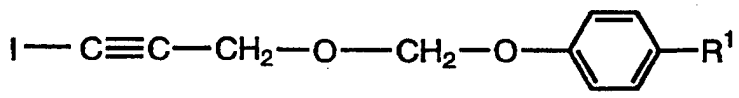
誘導体III-ａの添加量(ppm)	評価値
0	4
２５０	2
５００	1
１０００	1
２０００	1

産業上の利用可能性

本発明のヨードプロパルギル誘導体は、広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を合わせ持ち、かつ臭気が少ない。従って、これらヨードプロパルギル誘導体ならびに該誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤、抗真菌剤および防腐・防かび剤を、種々の工業用製品やその原材料に適用することができる。

請 求 の 範 囲

1．以下の式(1)：



(1)

[式中、R^1はメトキシ基またはシアノ基を表す]

で示されるヨードプロパルギル誘導体。

2．R^1がメトキシ基である請求項1記載のヨードプロパルギル誘導体。

3．R^1がシアノ基である請求項1記載のヨードプロパルギル誘導体。

4．請求項1～3のいずれかに記載のヨードプロパルギル誘導体を有効成分として含有する抗微生物剤。

5．請求項1～3のいずれかに記載のヨードプロパルギル誘導体を有効成分として含有する抗真菌剤。

6．請求項1～3のいずれかに記載のヨードプロパルギル誘導体を有効成分として含有する防腐・防かび剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] C07C43/315, C07C255/54, A01N31/16, A01N37/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[6] C07C43/315, C07C255/54, A01N31/16, A01N37/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 47-24121, B1 (Nagase & Co., Ltd.), July 4, 1972 (04. 07. 72) (Family: none)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
May 14, 1998 (14. 05. 98)	May 26, 1998 (26. 05. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／００７５０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[6]　Ｃ０７Ｃ４３／３１５，Ｃ０７Ｃ２５５／５４，Ａ０１Ｎ３１／１６，Ａ０１Ｎ３７／３４

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[6]　Ｃ０７Ｃ４３／３１５，Ｃ０７Ｃ２５５／５４，Ａ０１Ｎ３１／１６，Ａ０１Ｎ３７／３４

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＣＡ（ＳＴＮ），ＣＡＯＬＤ（ＳＴＮ），ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ａ	ＪＰ，４７－２４１２１，Ｂ１（長瀬産業株式会社） ４．７月．１９７２（０４．０７．７２）（ファミリーなし）	１－６

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１４．０５．９８	26/05/98

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｈ	９３５７
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	藤森　知郎　印		
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４４		