

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-522564  
(P2005-522564A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C09K 15/08**  
**A23D 7/00**  
**A23D 9/02**  
**A23L 1/30**  
**C08G 61/10**

F 1

C09K 15/08  
A23D 7/00 500  
A23D 9/02  
A23L 1/30 Z  
C08G 61/10

テーマコード(参考)

4 B018  
4 B026  
4 B064  
4 H025  
4 J005

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-584205 (P2003-584205)  
(86) (22) 出願日 平成15年4月4日 (2003.4.4)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年12月6日 (2004.12.6)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2003/010782  
(87) 國際公開番号 WO2003/087260  
(87) 國際公開日 平成15年10月23日 (2003.10.23)  
(31) 優先権主張番号 60/370,468  
(32) 優先日 平成14年4月5日 (2002.4.5)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

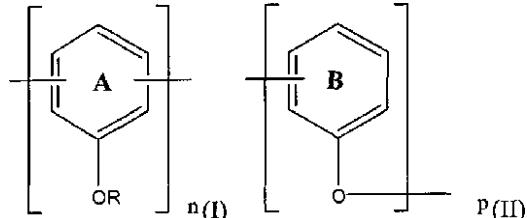
(71) 出願人 504373141  
ユニバーシティ オブ マサチューセッツ  
ロウエル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ロ  
ウエル 2エヌディー フロア サウス  
サフォーク ストリート 600  
(71) 出願人 504372937  
ガバメント オブ ザ ユナイティッド  
ステイツ、 アズ リプレゼンティッド  
バイ ザ セクレタリー オブ ズィ ア  
ーミー  
アメリカ合衆国 ワシントン ディーシー  
(74) 代理人 100102978  
弁理士 清水 初志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ポリマー抗酸化剤

## (57) 【要約】

本発明の抗酸化ポリマーは、構造式(I)および(II)の一方または両方を含む繰り返し単位を含み、式中、Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシル基、もしくはアリール基であり；環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基により置換され；環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基により置換され；環AおよびBはそれぞれ、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により任意で置換され；nは2以上の整数であり；かつpは0以上の整数である。本発明はまた、これらのポリマーの使用方法および調製方法を含む。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

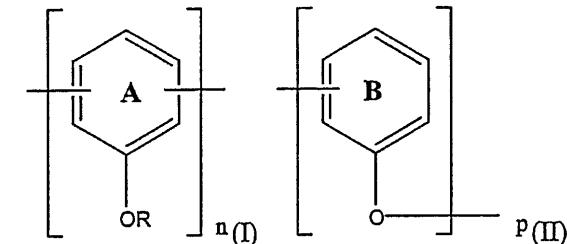
物質を置換ベンゼン抗酸化ポリマーと接触させる段階を含む、物質の酸化を阻害する方法。

## 【請求項 2】

置換ベンゼン抗酸化ポリマーが、ベンゼン1つあたり1つもしくは複数のヒドロキシル部分またはエーテル部分を含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

物質を、構造式(I)および(II)の一方または両方により表される繰り返し単位を含むポリマーと接触させる段階を含む、物質の酸化を阻害する方法：



(式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

nは2以上の整数であり；かつ

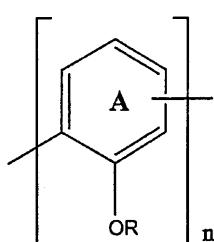
pは0以上の整数である)。

## 【請求項 4】

環Aおよび環Bがそれぞれ、少なくとも1つのtert-ブチル基で置換される、請求項3記載の方法。

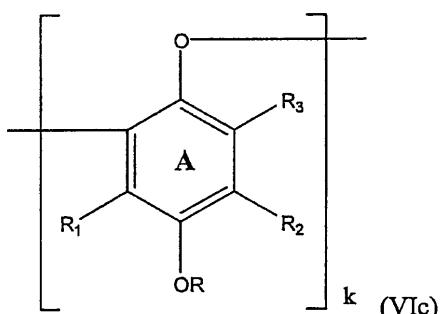
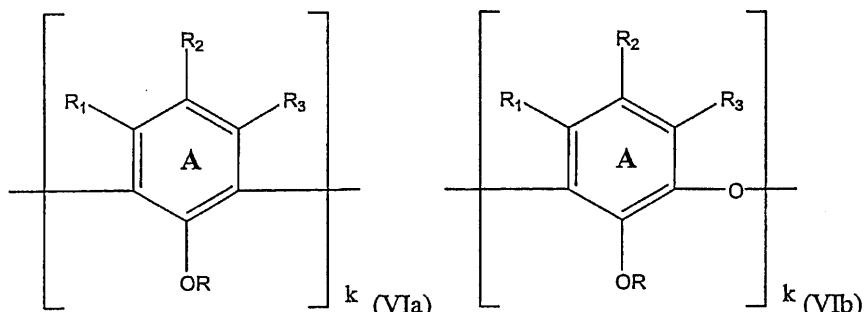
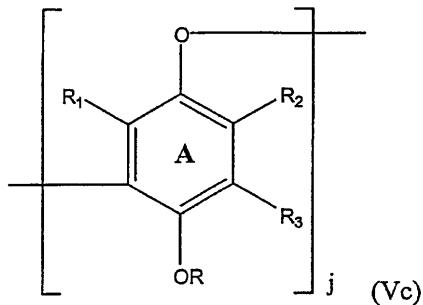
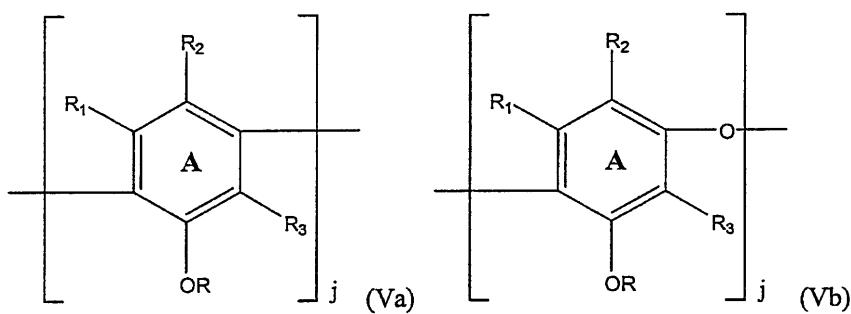
## 【請求項 5】

ポリマーが、構造式(III)および(IV)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む、請求項4記載の方法。



## 【請求項 6】

ポリマーが、構造式(Va)、(Vb)、(Vc)、(VIa)、(VIb)、および(VIc)の1つまたは複数により表される繰り返し単位を含む、請求項5記載の方法：



10

20

30

40

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、-H、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より独立して選択され(ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>の少なくとも1つはtert-ブチル基である)；かつjおよびkは独立して、0またはそれ以上の整数であり、jとkの和は2以上である)。

【請求項7】

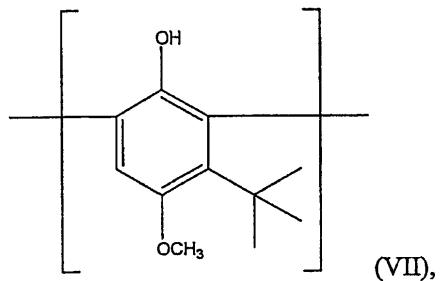
Rが-Hまたは-CH<sub>3</sub>である、請求項6記載の方法。

【請求項8】

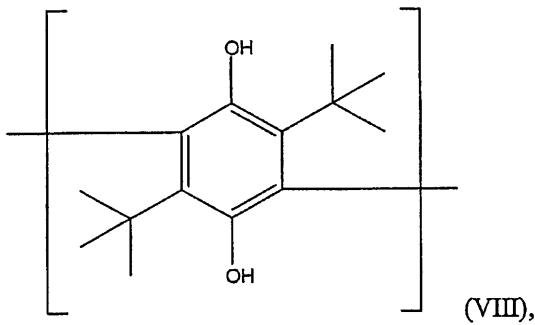
R<sub>2</sub>が-H、-OH、または置換もしくは未置換アルキル基である、請求項7記載の方法。

【請求項9】

ポリマーが、

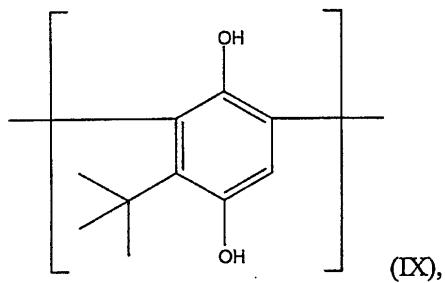


(VII),

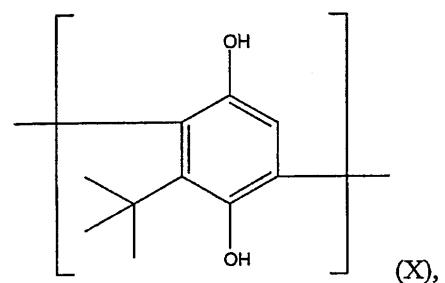


(VIII),

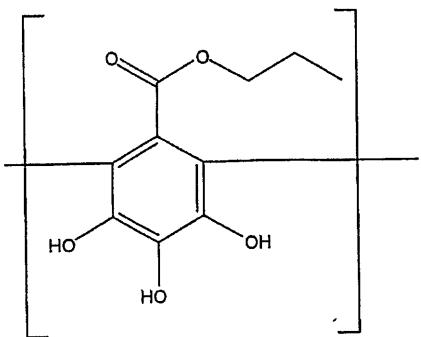
10



20

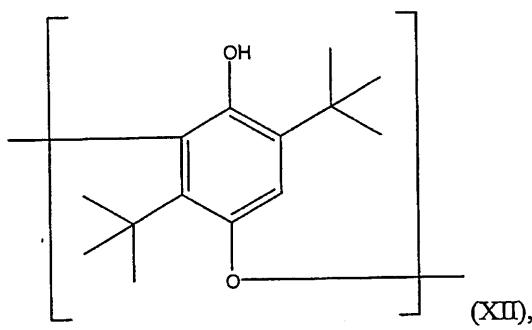


30



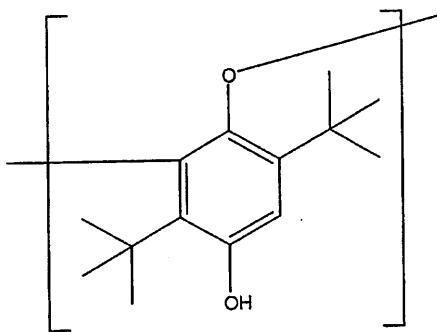
(XI),

10



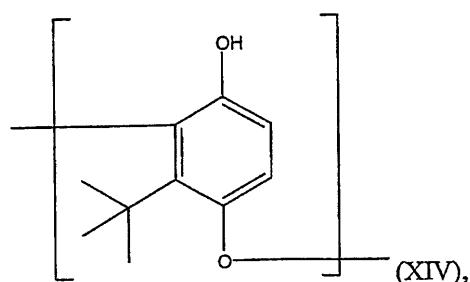
(XII),

20

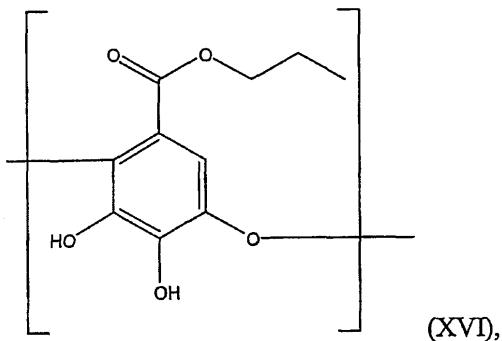
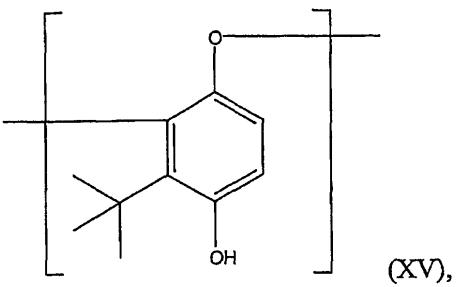


(XIII),

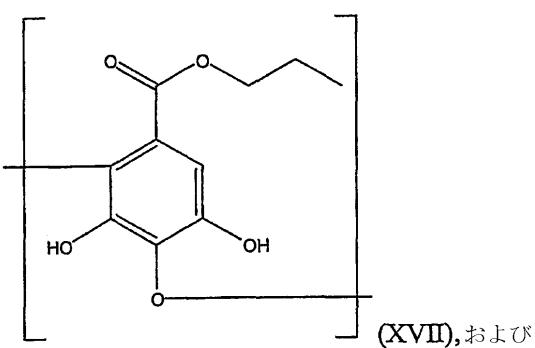
30



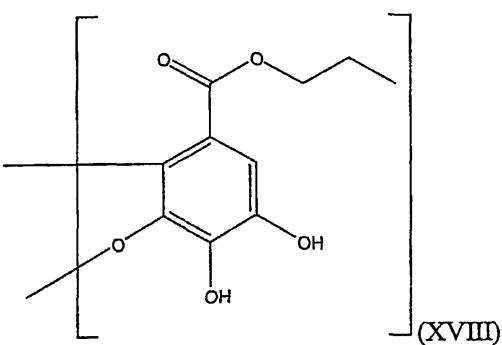
(XIV),



10



20



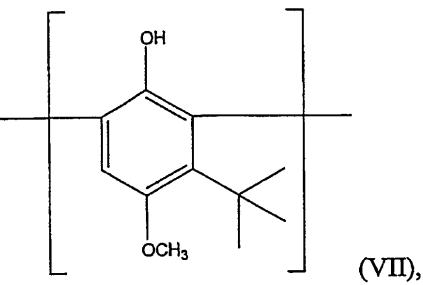
30

からなる群より選択される少なくとも1つの繰り返し単位を含む、請求項3記載の方法。

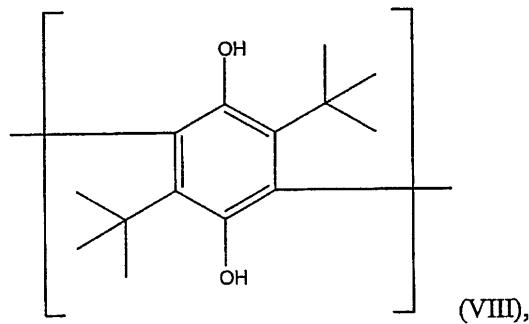
【請求項10】

ポリマーが、

40

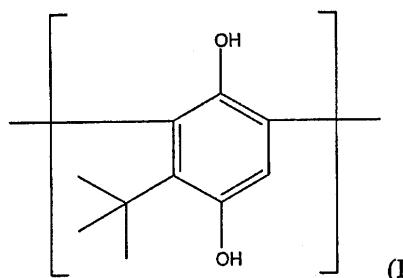


(VII),



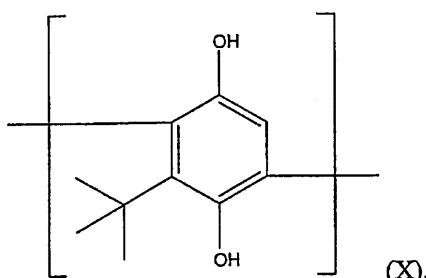
10

(VIII),



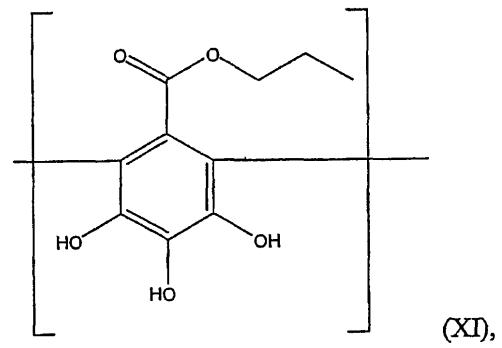
20

(IX),



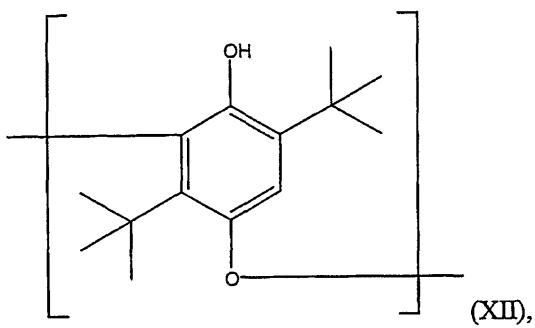
30

(X),



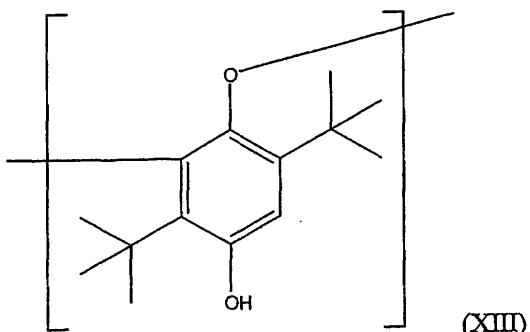
(XI),

10



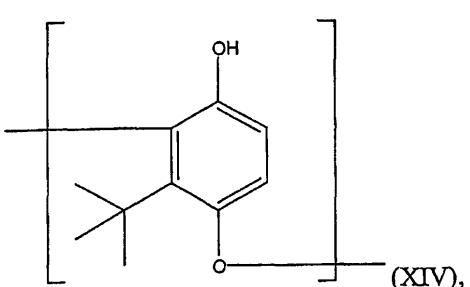
(XII),

20

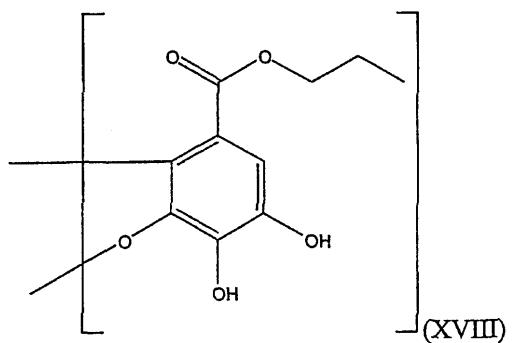
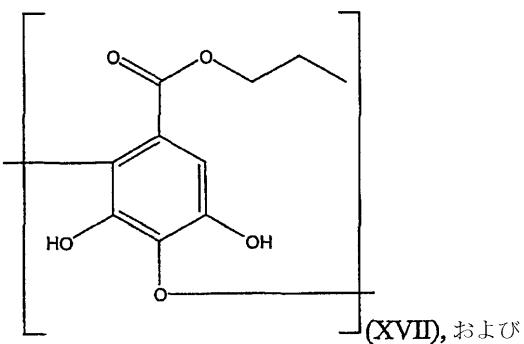
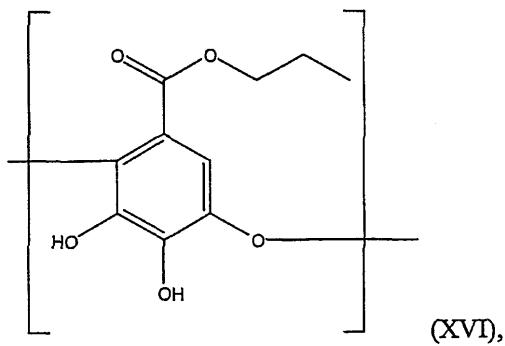
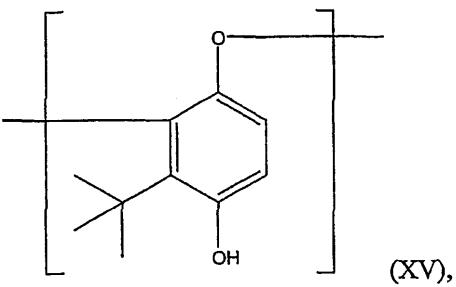


(XIII),

30



(XIV),



10

20

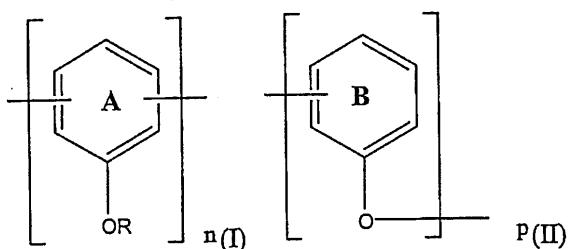
30

からなる群より選択される繰り返し単位からなる、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

40

構造式(I)および(II)の一方または両方を含む繰り返し単位を含む、抗酸化ポリマー：



(式中、

50

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

nは2以上の整数であり；かつ

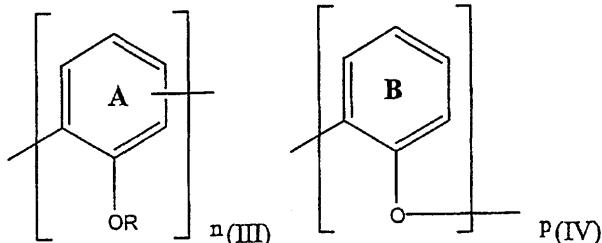
pは0以上の整数である)。

【請求項12】

環Aおよび環Bがそれぞれ、少なくとも1つのtert-ブチル基により置換される、請求項11記載の抗酸化ポリマー。

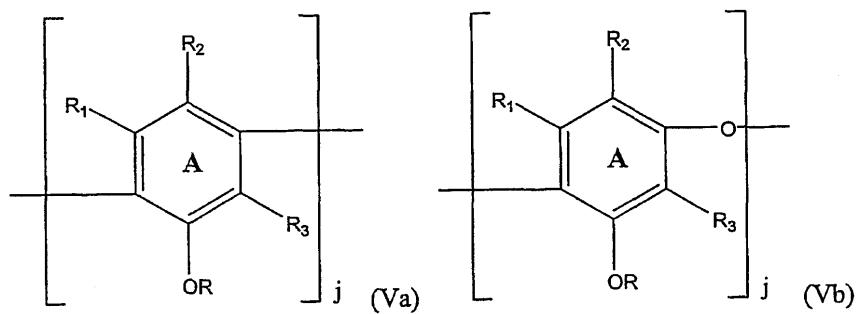
【請求項13】

構造式(III)および(IV)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む、請求項12記載の抗酸化ポリマー。

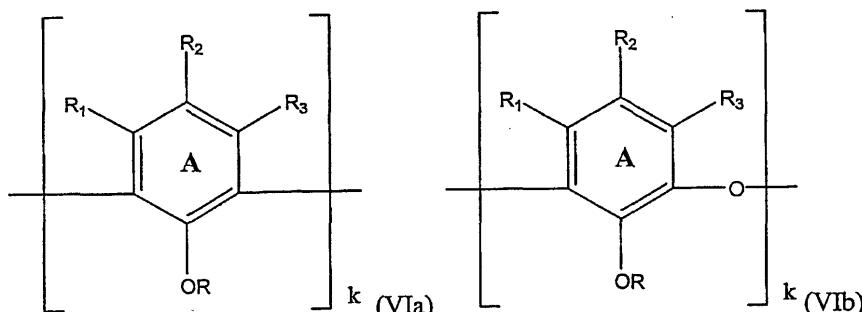
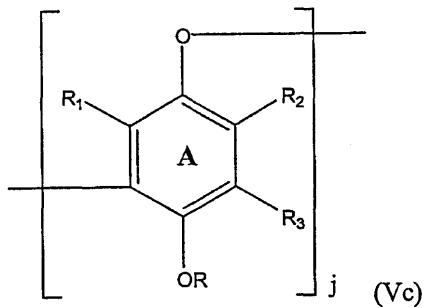


【請求項14】

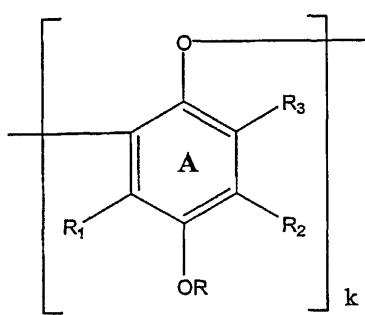
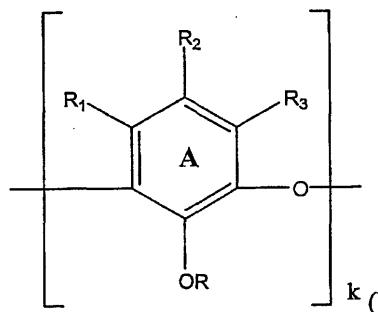
抗酸化ポリマーが、構造式(Va)、(Vb)、(Vc)、(VIa)、(VIb)、および(VIc)の1つまたは複数により表される繰り返し単位を含む、請求項13記載の抗酸化剤：



10



20



30

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、-H、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より独立して選択され；かつ

jおよびkは独立して、0以上の整数であり、jとkの和は2以上である（ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>の少なくとも1つはtert-ブチル基である）。

40

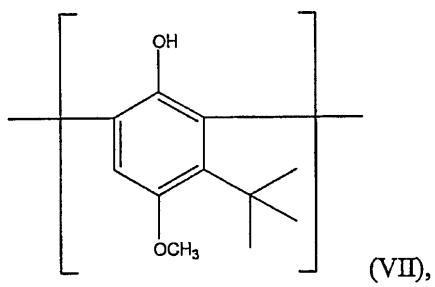
【請求項15】

Rが-Hまたは-CH<sub>3</sub>である、請求項14記載の抗酸化ポリマー。

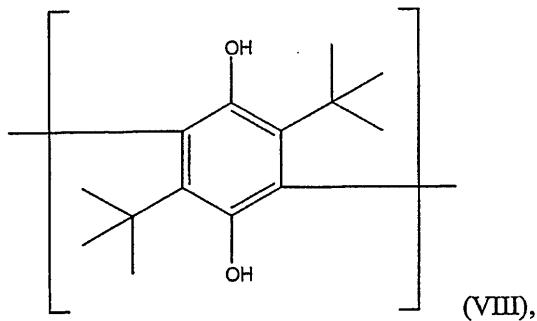
【請求項16】

R<sub>2</sub>が-H、-OH、または未置換アルキル基である、請求項15記載の抗酸化ポリマー。

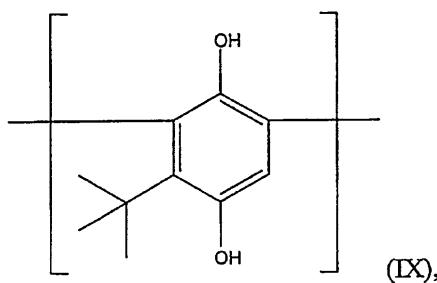
【請求項17】



(VII),

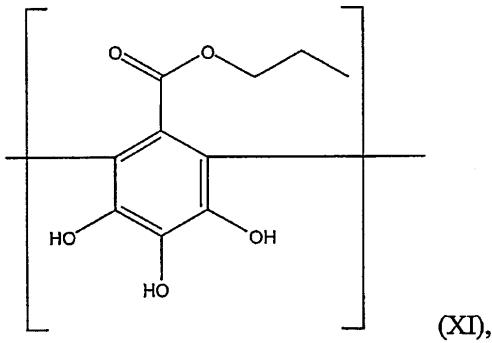
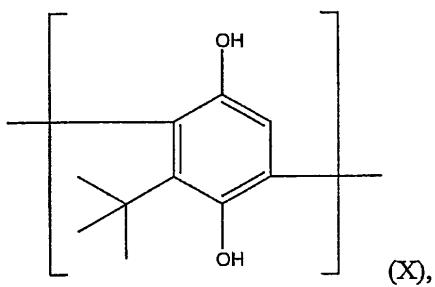


(VIII),

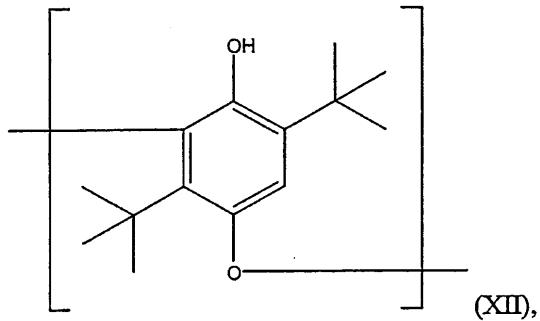


10

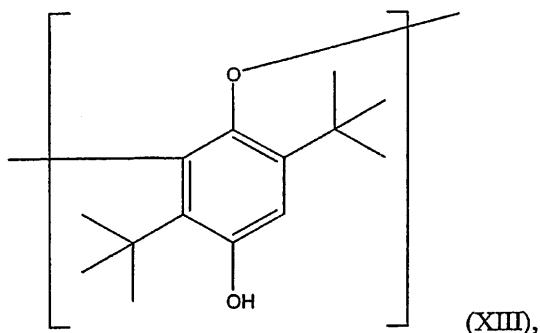
20



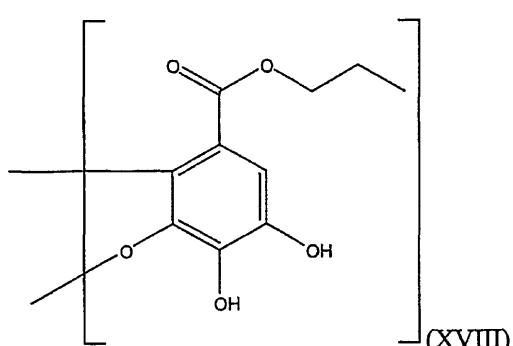
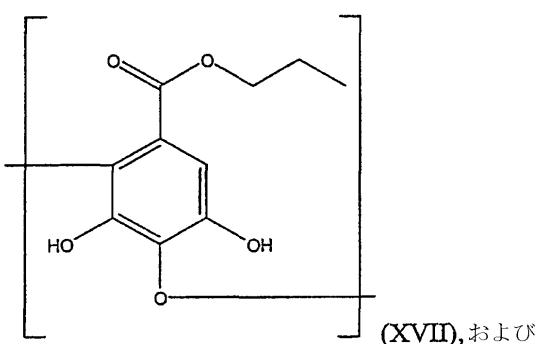
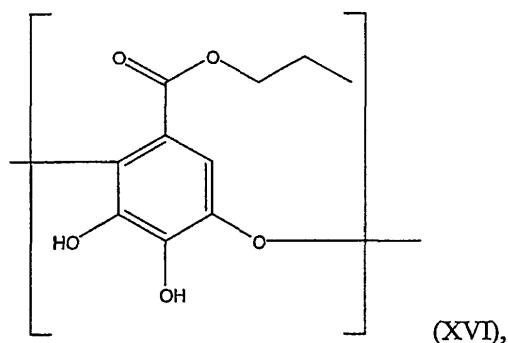
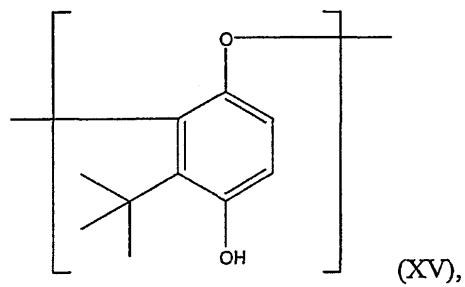
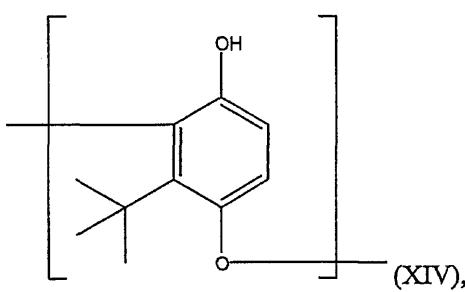
10



20

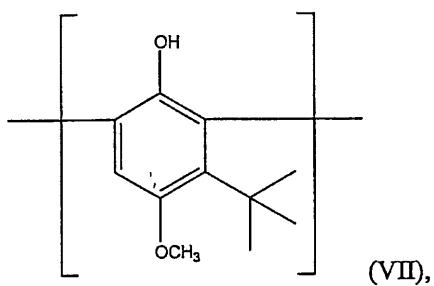


30

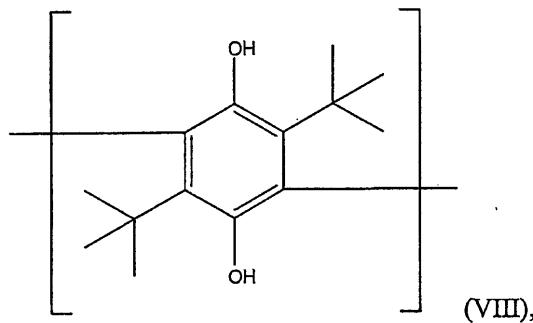


からなる群より選択される少なくとも1つの繰り返し単位を含む、請求項11記載の抗酸化ポリマー。

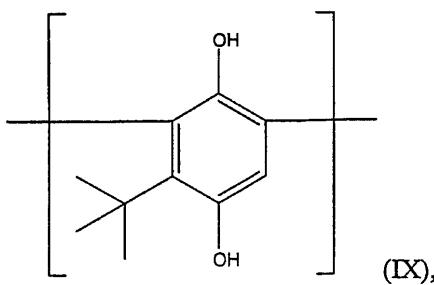
【請求項 18】



(VII),



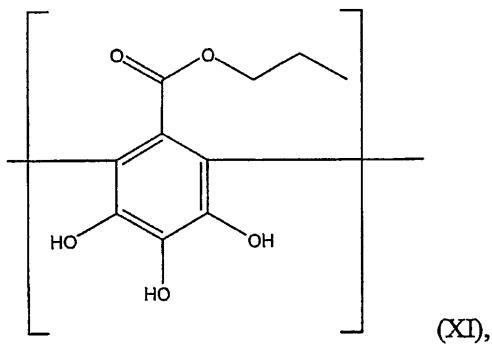
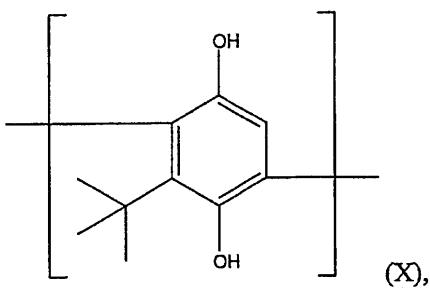
(VIII),



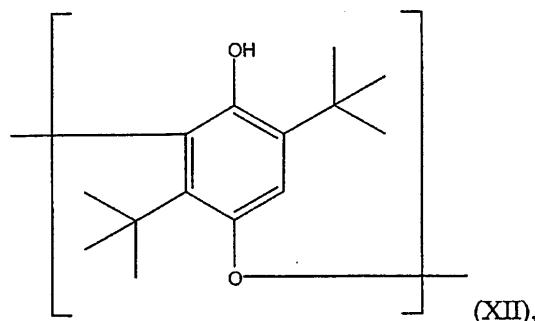
(IX),

10

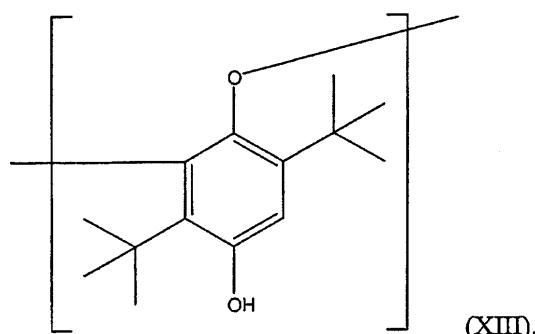
20



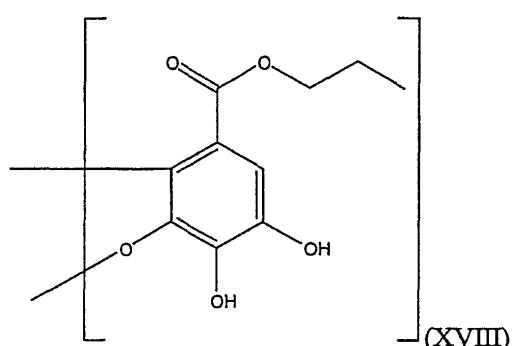
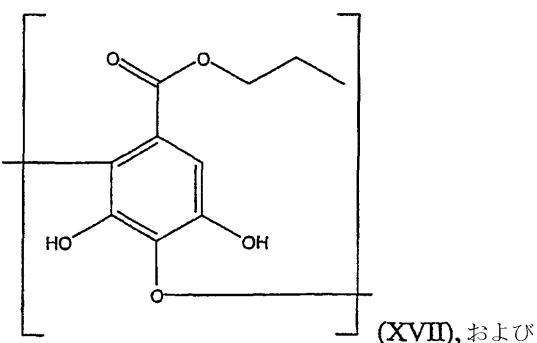
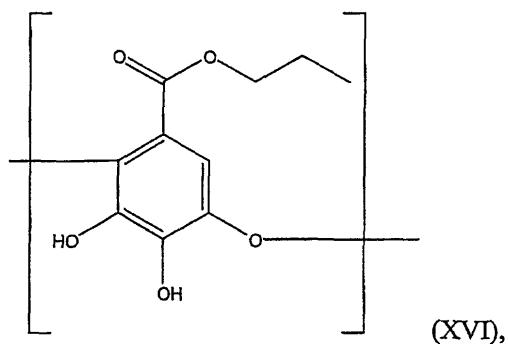
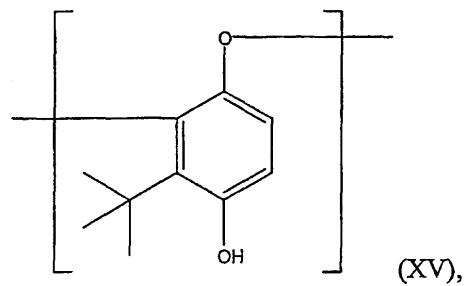
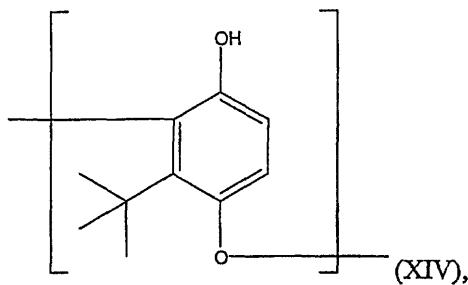
(XI),



(XII),



(XIII),



10

20

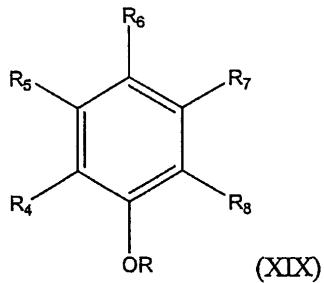
30

40

からなる群より選択される繰り返し単位からなる、請求項17記載の抗酸化ポリマー。

【請求項19】

構造式(XIX)により表されるモノマーを、過酸化水素の存在下で置換ベンゼン化合物を重合することができる酵素または酵素模倣物により触媒させて重合する段階を含む、抗酸化ポリマーの調製方法：



(式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；かつ

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>は独立して、-H、-OH、-NH、-SH、置換もしくは未置換のアルキル基もしくはアリール基、または置換もしくは未置換アルコキシカルボニル基であり、

ただし、

(1)R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも1つがtert-ブチル基または置換もしくは未置換アルコキシカルボニル基であり、かつR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも2つが-Hであるか；または

(2)R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも1つがtert-ブチル基または置換もしくは未置換アルコキシカルボニル基であり、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも1つがヒドロキシル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、またはアリールオキシカルボニル基であり、かつR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも1つが-Hである)。

。

【請求項 20】

酵素がペルオキシダーゼである、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

ペルオキシダーゼが西洋ワサビペルオキシダーゼである、請求項20記載の方法。

【請求項 22】

酵素模倣物がヘマチンである、請求項19記載の方法。

【請求項 23】

R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の1つまたは複数がtert-ブチル基である、請求項19記載の方法。

【請求項 24】

R<sub>4</sub>が-Hである、請求項23記載の方法。

【請求項 25】

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>の一方または両方が-Hである、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

Rが-Hまたは-CH<sub>3</sub>である、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

R<sub>6</sub>が-H、-OH、または置換もしくは未置換アルキル基である、請求項26記載の方法。

【請求項 28】

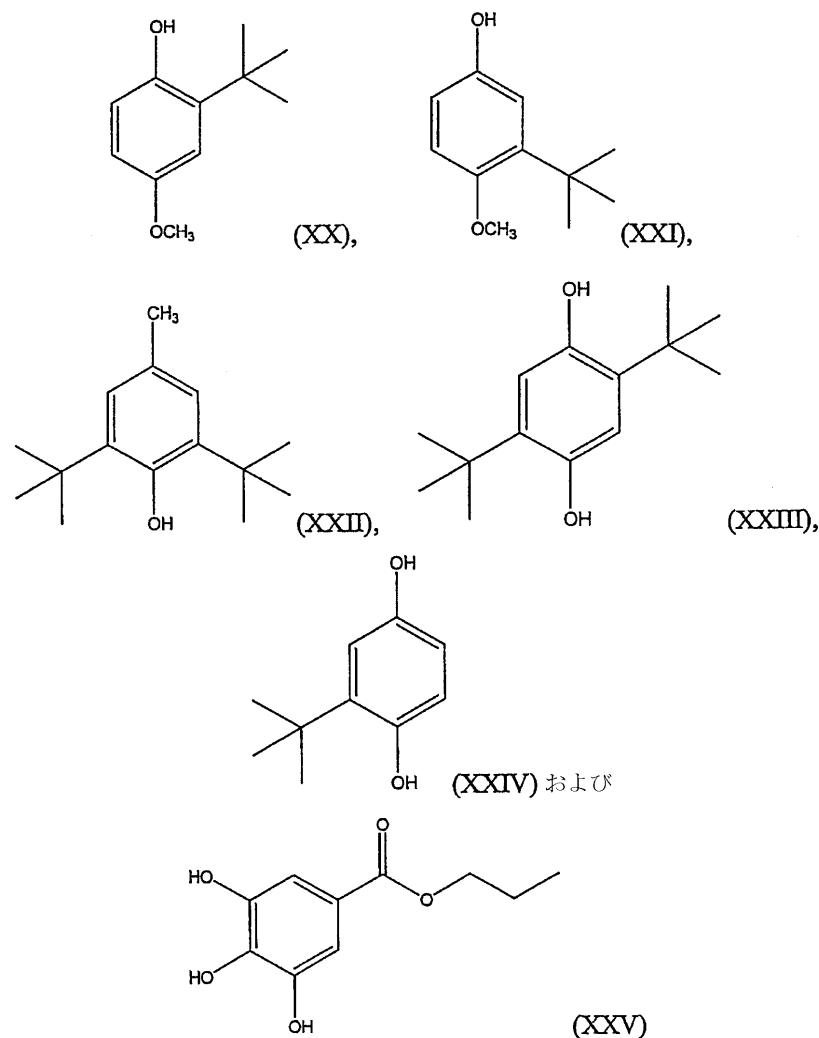
モノマーが、

10

20

30

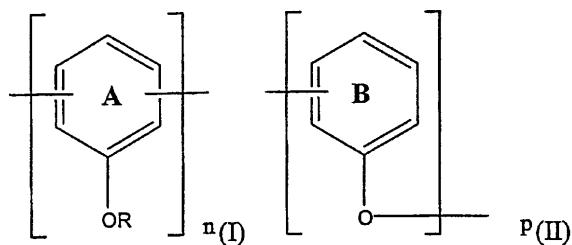
40



からなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む、請求項19記載の方法。

【請求項 29】

食用製品、ならびに構造式(I)および(II)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む抗酸化ポリマーを含む組成物：



(式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からな

る群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

nは2以上の整数であり；かつ

pは0以上の整数である)。

【請求項30】

食用製品が油であるか、または油を含む、請求項29記載の組成物。

【請求項31】

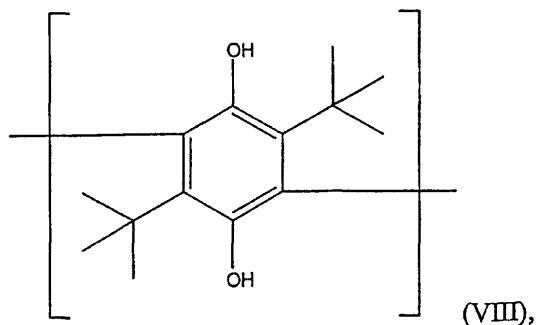
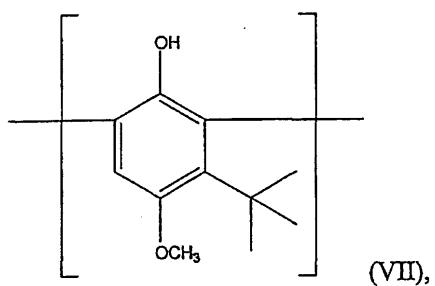
油がカノーラ油またはトウモロコシ油である、請求項30記載の組成物。

【請求項32】

組成物がマーガリンである、請求項29記載の組成物。

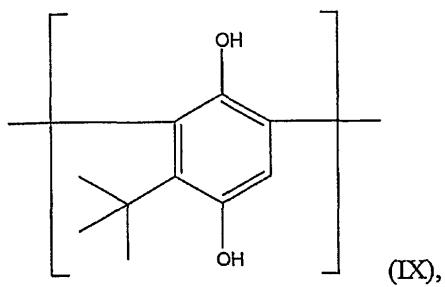
【請求項33】

抗酸化ポリマーが、

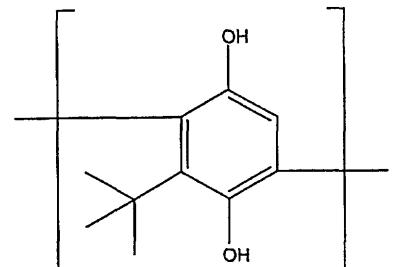


10

20

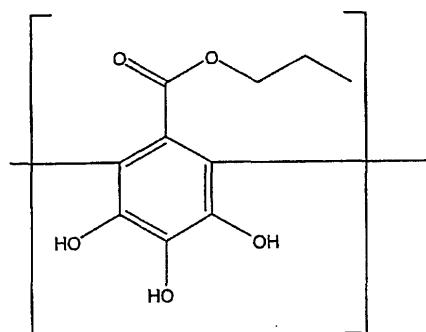


(IX),



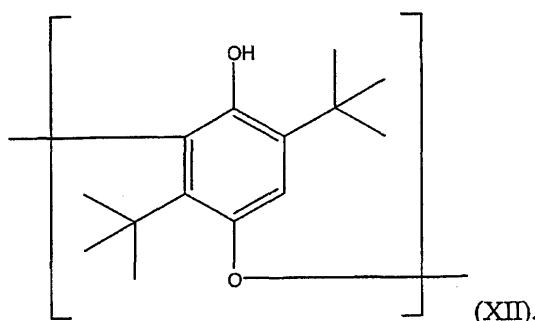
10

(X),



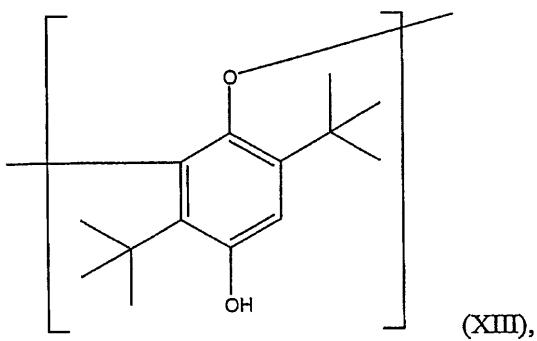
20

(XI),



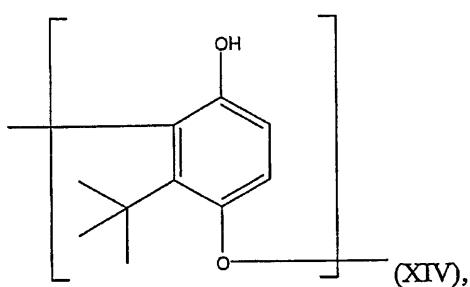
30

(XII),



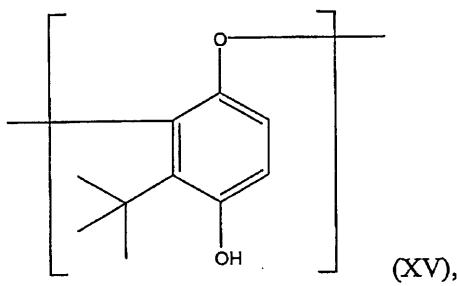
(XIII),

10



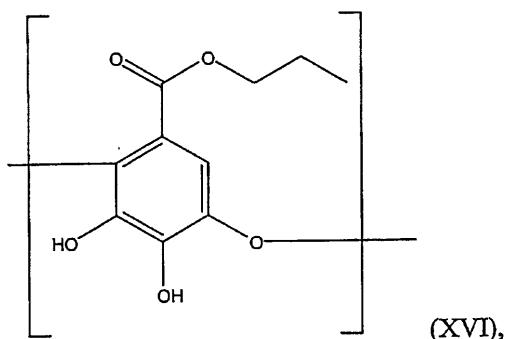
(XIV),

20

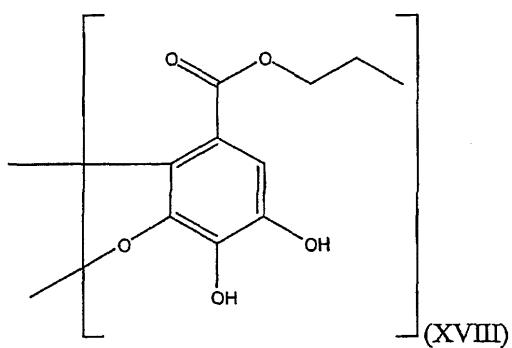
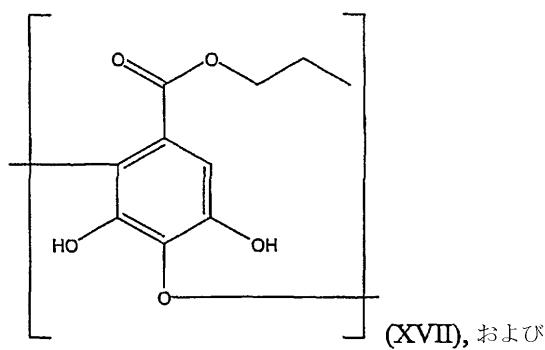


(XV),

30



(XVI),



10

20

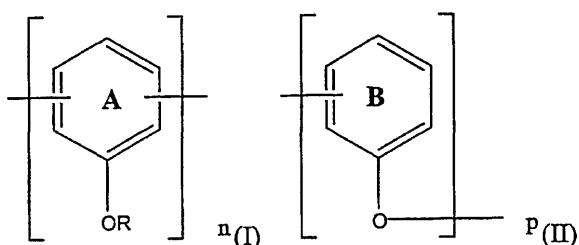
30

からなる群より選択される少なくとも1つの繰り返し単位を含む、請求項29記載の組成物

。

**【請求項 3 4】**

包装材料、ならびに構造式(I)および(II)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む抗酸化ポリマーを含む包装用組成物：



(式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

nは2以上の整数であり；かつ

pは0以上の整数である)。

**【請求項 3 5】**

包装材料が、ポリマー、紙、および厚紙からなる群より選択される材料を含む、請求項34記載の組成物。

**【請求項 3 6】**

抗酸化ポリマーが包装材料と混和または混合される、請求項35記載の組成物。

40

50

## 【請求項 37】

包装材料が、抗酸化ポリマーでコートされる、請求項35記載の組成物。

## 【請求項 38】

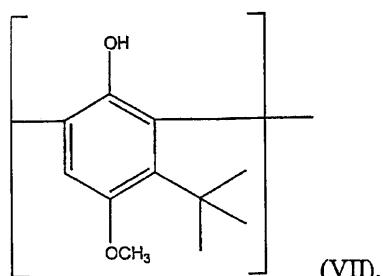
抗酸化ポリマーが薄膜として存在する、請求項37記載の組成物。

## 【請求項 39】

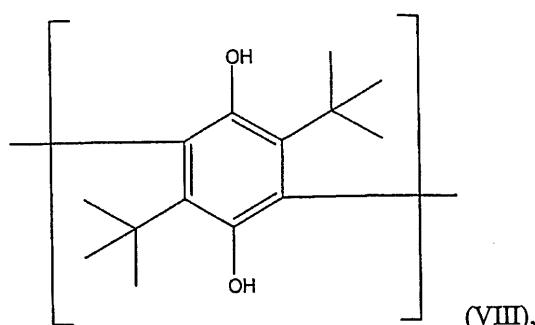
抗酸化ポリマーが包装材料上に噴霧される、請求項37記載の組成物。

## 【請求項 40】

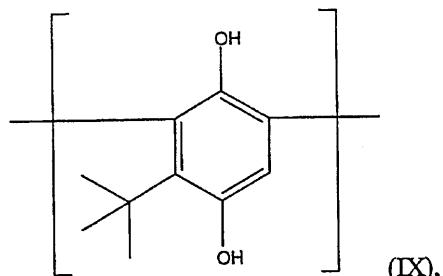
抗酸化ポリマーが、



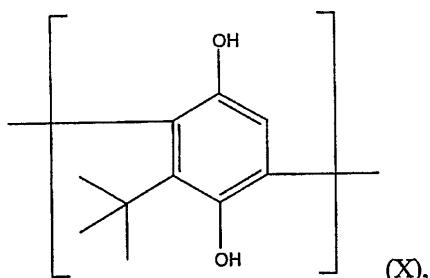
10



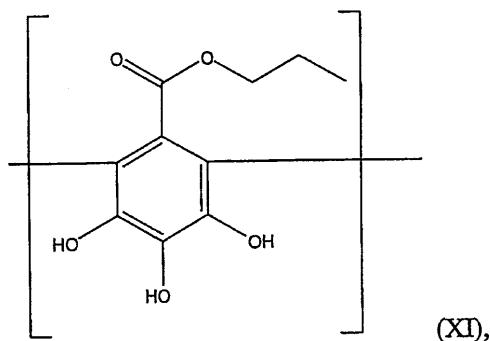
20



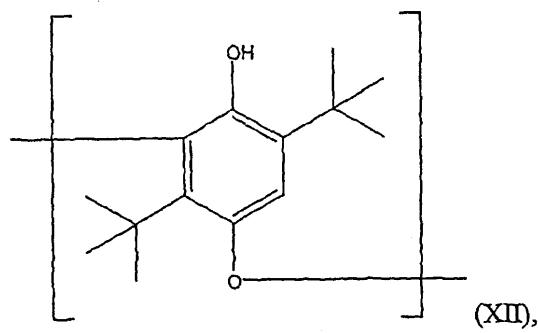
30



40

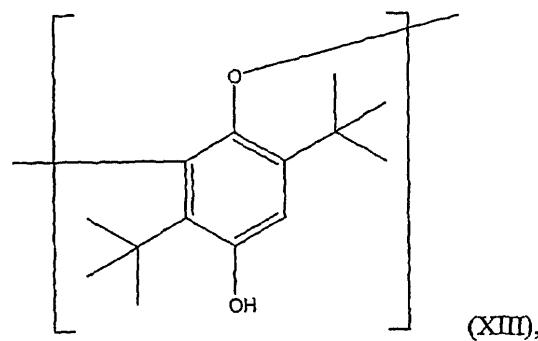


50



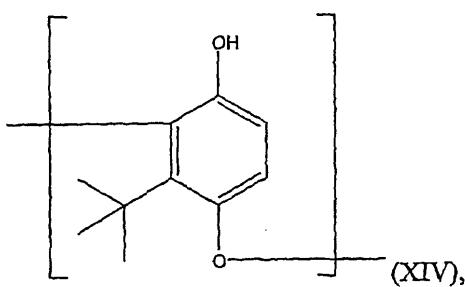
(XII),

10



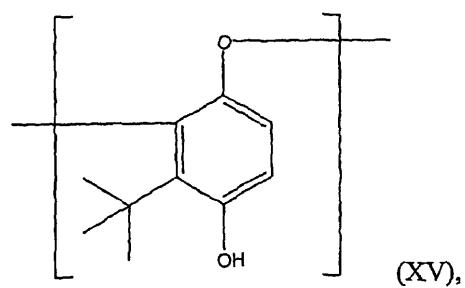
(XIII),

20

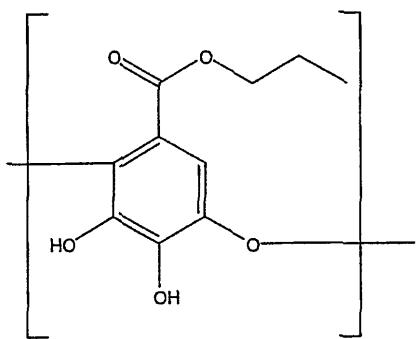


(XIV),

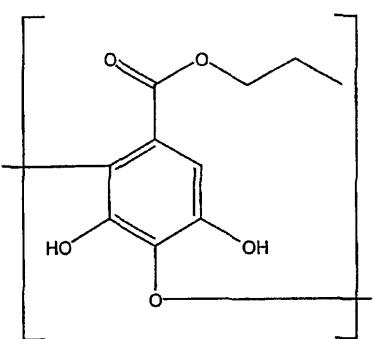
30



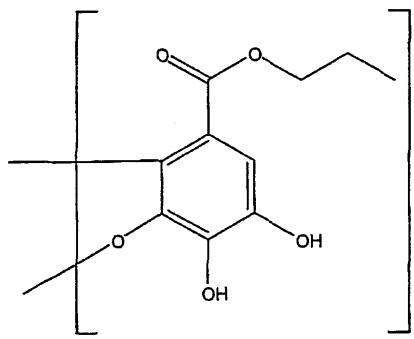
(XV),



(XVI),



(XVII), および



(XVIII).

10

20

30

40

50

からなる群より選択される少なくとも1つの繰り返し単位を含む、請求項35記載の組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【背景技術】

#### 【0001】

#### 関連出願

本出願は、2002年4月5日に出願された米国特許仮出願第60/370,468号の恩典を主張する。上記出願の教示は全体が参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0002】

#### 政府支援

本出願は、全体または一部が、国立科学財団(National Science Foundation)からの助成金第DMR-9986644号により支援される。政府は本発明において一定の権利を有する。

#### 【0003】

#### 発明の背景

合成抗酸化保存剤は、広範囲にわたる様々な製品に対して加工および貯蔵中に添加される。製品の型には、食品、プラスチック、および包装材料が含まれる。製品内で酸化事象が起こると、抗酸化剤分子は迅速に反応し、抗酸化剤ラジカルを形成する。この反応により、製品は酸化事象による損傷から保護され、結果的に製品の保存寿命が増大する。一般的な合成抗酸化保存剤としては、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、tert-ブチルヒドロキノン(TBHQ)、ジ-tert-ブチルヒドロキノン(DTBHQ)、および没食子酸プロピルが挙げられる。天然の抗酸化剤もあり、例えば、セサモール、セサミン、ビタミンAおよび-カロテン、ビタミンEおよびトコフェロールならびに

ビタミンCが挙げられる。

【0004】

抗酸化保存剤の使用は、かなりの不飽和脂質含量を有する食品において特に一般的である。これらの食品はまた多量の不飽和脂肪酸を含む。脂肪酸の不飽和性により脂質は酸化を受けやすくなり、これにより脂質中で複雑な化学変化が起こる。これらの化学変化は結局、食品中で異臭(酸敗)の発生として現れる。不飽和脂肪酸の酸化は典型的に、熱、光、電離放射、微量金属、およびいくつかの蛋白質によって生じるフリーラジカルにより媒介される。脂質含有食品における抗酸化保存剤の使用は、酸敗を最小限にし、毒性の酸化生成物の形成を遅らせ、栄養価の維持を可能にし、かつ保存寿命を増大させる。抗酸化保存剤が作用すると考えられる機構には、ペルオキシルラジカルを捕捉し、酸化過程の伝播を防ぐことが関与する。これらの化合物の抗酸化活性は、フリーラジカルを捕捉すると失われるため、食品または他の製品は、抗酸化保存剤がすべてフリーラジカルと反応するともはや酸化から保護されない。言い換えると、酸化からの保護の程度は、存在する抗酸化保存剤の量に依存する。

【0005】

残念なことに、製品、とりわけヒトまたは動物による消費を意図した製品に添加することができる合成抗酸化保存剤の量には制限がある。BHAおよびBHTは発癌性が疑われているため、米国食品医薬品局は食品中のこれらの化合物の量を総脂肪の0.02%に制限している。

【0006】

結果的に、ヒトおよび動物に対しより毒性の低い新しいクラスの合成抗酸化保存剤が必要とされている。また、能力が増大し、かつ様々な材料と容易に加工することができる能力を有する抗酸化保存剤を開発することは有利であると考えられる。これらの性質が改善された抗酸化保存剤により、脂質含有食品品目、ならびにフリーラジカルにより損傷を受ける可能性がある部分(例えば、不飽和炭素-炭素結合)を含む他の製品の保存寿命および嗜好性が増大する。

【発明の開示】

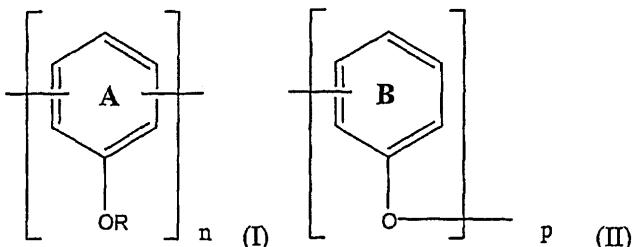
【0007】

発明の概要

1つの態様において、本発明は、物質を置換ベンゼン抗酸化ポリマーと接触させる段階を含む、物質の酸化を阻害する方法を含む。好ましくは、置換ベンゼン抗酸化ポリマーは、ベンゼン1つあたり1つまたは複数のヒドロキシル部分またはエーテル部分を含む。

【0008】

好ましい態様において、抗酸化ポリマーは、構造式(I)および(II)の一方または両方を含む繰り返し単位を含む：



式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

10

20

30

40

50

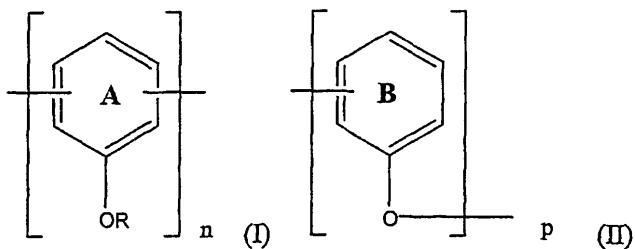
環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

$n$ は2以上の整数であり；かつ

$p$ は0以上の整数である。

【 0 0 0 9 】

別の態様において、本発明は、構造式(I)および(II)の一方または両方を含む繰り返し単位を含む抗酸化ポリマーを含む：



式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

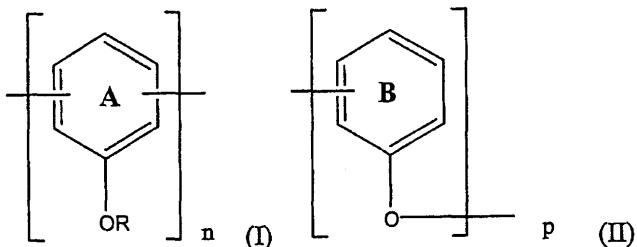
環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

$n$ は2以上の整数であり；かつ

$p$ は0以上の整数である。

【 0 0 1 0 】

抗酸化ポリマーは、組成物、例えば食用製品ならびに構造式(I)および(II)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む抗酸化ポリマーを含む組成物の一部であってよい：



式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシリル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは

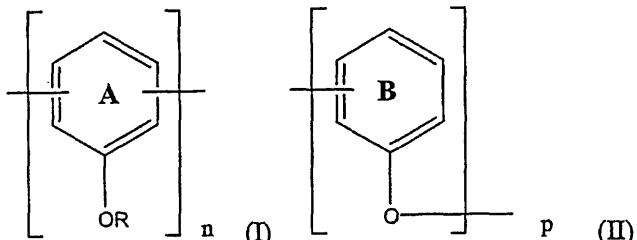
未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

nは2以上の整数であり；かつ

pは0以上の整数である。

【0011】

別の組成物は包装に使用され、包装材料ならびに構造式(I)および(II)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む抗酸化ポリマーを含む：



式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシル基、もしくはアリール基であり；

環Aは、少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

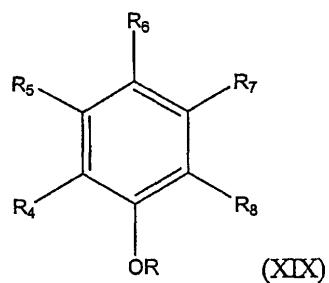
環Bは、少なくとも1つの-H、および少なくとも1つのtert-ブチル基または置換もしくは未置換n-アルコキシカルボニル基、ならびに任意で、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より選択される1つまたは複数の基により置換され；

nは2以上の整数であり；かつ

pは0以上の整数である。

【0012】

本発明はまた、構造式(XIX)により表されるモノマーを重合させる段階を含む、抗酸化ポリマーの調製方法を含む：



式中、

Rは-H、または置換もしくは未置換のアルキル基、アシル基、もしくはアリール基であり；かつ

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>は独立して、-H、-OH、-NH、-SH、置換もしくは未置換のアルキル基もしくはアリール基、または置換もしくは未置換アルコキシカルボニル基であり、

ただし、

(1)R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも1つが、tert-ブチル基または置換もしくは未置換アルコキシカルボニル基であり、かつR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも2つが-Hであるか；または

40

20

50

40

50

(2)  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $R_8$ の少なくとも1つが、*tert*-ブチル基または置換もしくは未置換アルコキシカルボニル基であり、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ の少なくとも1つがヒドロキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、またはアリールオキシカルボニル基であり、かつ $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $R_8$ の少なくとも1つが-Hである。

## 【0013】

重合は典型的に、過酸化水素の存在下で置換ベンゼン化合物を重合することができる酵素または酵素模倣物により触媒される。

## 【0014】

本発明の抗酸化ポリマーの1つの利点は、大部分が吸収されないので、動物にとって毒性が低いか、または非毒性でさえあると予測されることである。また、これらのポリマーは一般に、小分子抗酸化剤より強力であり、より大きな熱安定性を示すため、同じ保護効果を達成するのに典型的に必要とされる抗酸化剤の量が少なくなる。さらに、抗酸化ポリマーは他のポリマー材料中に混和(blend)することができ、または材料上で薄膜コーティングを形成することができ、かつ小分子抗酸化剤とは異なり、ポリマー材料からの拡散はほとんどの場合、ゆっくり起こると考えられる。本発明はまた、これらの抗酸化ポリマーを調製するための、大いに環境的に安全な方法を提供する。

## 【0015】

## 発明の詳細な説明

本発明は一般的に、物質を置換ベンゼン抗酸化ポリマーと接触させる段階を含む、物質の酸化を阻害する方法に関する。本発明はまた、置換ベンゼン抗酸化ポリマー、そのような抗酸化ポリマーを含む様々な組成物、およびそのような抗酸化ポリマーを調製する方法に関する。

## 【0016】

本発明の目的上、「酸化を阻害する方法」とは、本明細書ではフリー・ラジカルにより媒介される過程の伝播を阻害する方法として規定される。フリー・ラジカルは、熱、光、電離放射、金属イオン、ならびにいくつかの蛋白質および酵素により発生される。酸化の阻害はまた、酸素、オゾン、またはこれらのガスもしくはこれらのガスの反応性等価物を発生させることができると他の化合物の存在により引き起こされる反応を阻害する段階を含む。

## 【0017】

本発明の抗酸化ポリマーの繰り返し単位としては置換ベンゼン分子が挙げられる。これらのベンゼン分子は典型的に、フェノールまたはフェノール誘導体を基本とし、そのため少なくとも1つのヒドロキシル官能基またはエーテル官能基を有する。好ましくは、ベンゼン分子はヒドロキシル基を有する。ヒドロキシル基は、遊離のヒドロキシル基に限られず、ヒドロキシル基は保護されていてもよく、またはそれに結合された開裂可能な基(例えば、エステル基)を有してもよい。そのような開裂可能な基は一定の条件下(例えば、pH変化)において、所望の保存寿命または時間制御放出(例えば、半減期で測定される)で放出させることができ、これにより抗酸化ポリマーが抗酸化効果を発揮することができる場所および/または時間を制御することができる。

## 【0018】

本発明の抗酸化ポリマーの置換ベンゼン繰り返し単位はまた、典型的に嵩高いアルキル基またはn-アルコキシカルボニル基により置換される。好ましくは、ベンゼンモノマーは嵩高いアルキル基により置換される。より好ましくは、嵩高いアルキル基はベンゼン環のヒドロキシル基に対しオルトまたはメタ位に位置する。「嵩高いアルキル基」は、本明細書においてベンゼン環に対し 1 位または 2 位で分枝するアルキル基として規定される。好ましくは、アルキル基はベンゼン環に対し 1 位で分枝する。より好ましくは、例えば*tert*-ブチル基の場合のように、アルキル基はベンゼン環に対し 1 位で2度分枝する。嵩高いアルキル基の他の例としては、イソプロピル、2-ブチル、3-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、および1,1-ジエチルプロピルが挙げられる。嵩高いアルキル基は好ましくは未置換であるが、分子またはポリマーの抗酸化活性を妨害しない官

10

20

30

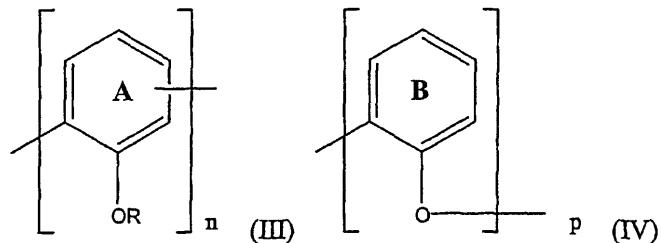
40

50

能基で置換することができる。直鎖アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニルおよびn-ペントキシカルボニルが挙げられる。n-プロポキシカルボニルが好ましい基である。嵩高いアルキル基と同様に、n-アルコキシカルボニル基は分子またはポリマーの抗酸化活性を妨害しない官能基により、任意で置換することができる。

【 0 0 1 9 】

本発明の好ましいポリマーは、構造式(III)および(IV)の一方または両方により表される繰り返し単位を含む：



10

式中、

環AおよびBは上記のように置換され、かつnおよびpは上記で定義した通りである。

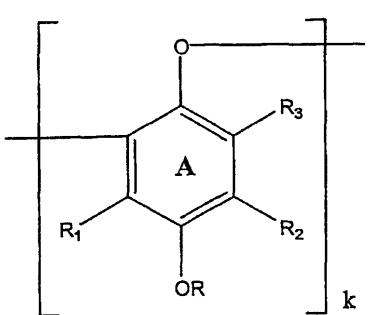
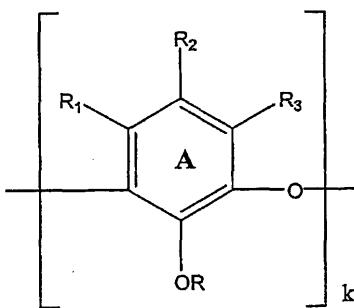
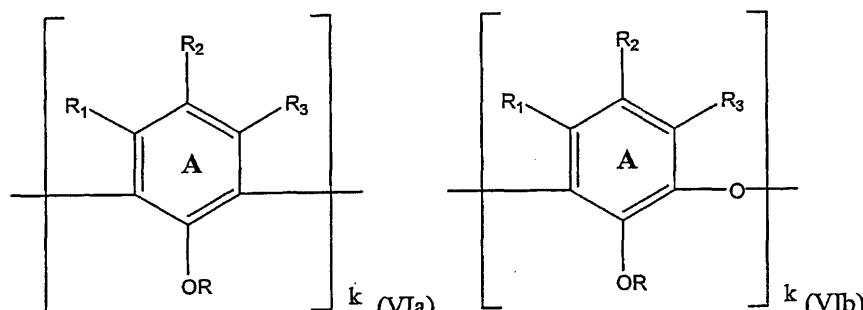
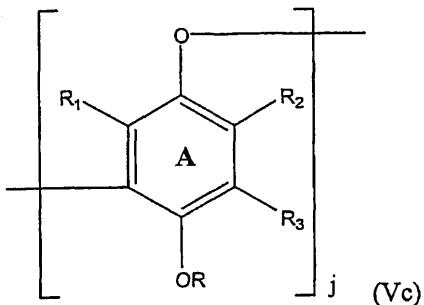
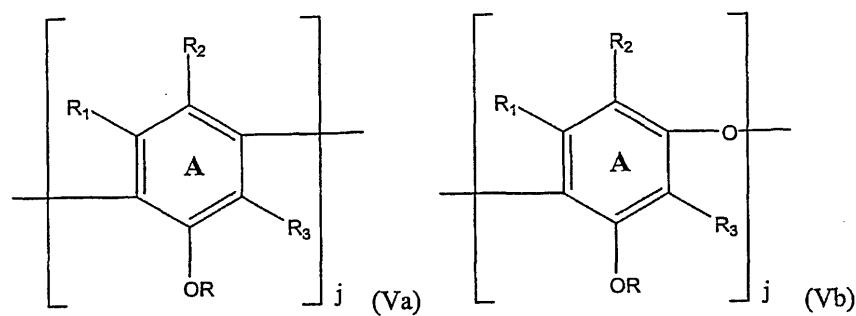
【 0 0 2 0 】

好ましくは、構造式(I)~(IV)の環Aおよび環Bはそれぞれ、少なくとも1つのtert-ブチル基により置換される。

【 0 0 2 1 】

ポリマーは、有利には、構造式(Va)、(Vb)、(Vc)、(VIa)、(VIb)、および(VIc)の1つまたは複数により表される繰り返し単位を含む：

20



式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、-H、-OH、-NH、-SH、置換または未置換のアルキル基またはアリール基、および置換または未置換アルコキシカルボニル基からなる群より独立して選択され（ただし、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ の少なくとも1つはtert-ブチル基である）；かつ $j$ および $k$ は独立して、0またはそれ以上の整数であり、 $j$ と $k$ の和は2以上である。

【0022】

好みしい態様において、 $R$ は-Hまたは-CH<sub>3</sub>であり； $R_2$ は-H、-OH、または置換もしくは未置換アルキル基であり；またはその両方である。

【0023】

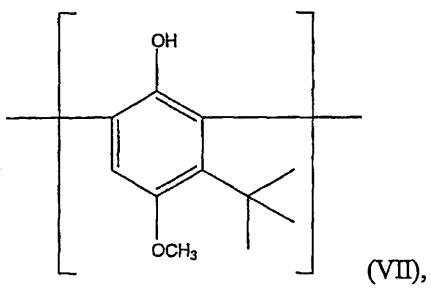
本発明のポリマーに含まれる繰り返し単位の特定の例は、以下の構造式：

10

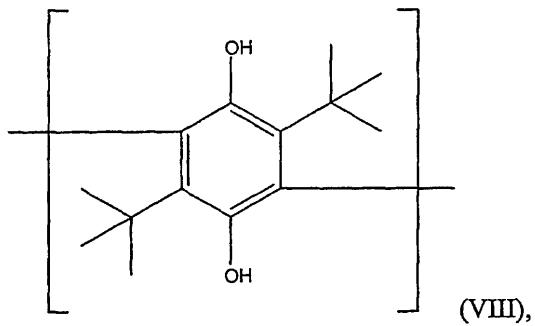
20

30

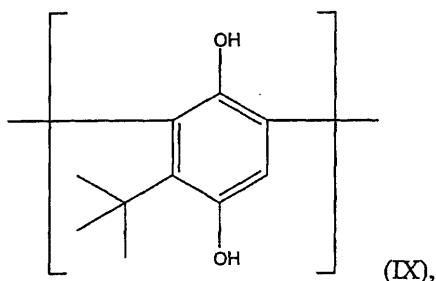
40



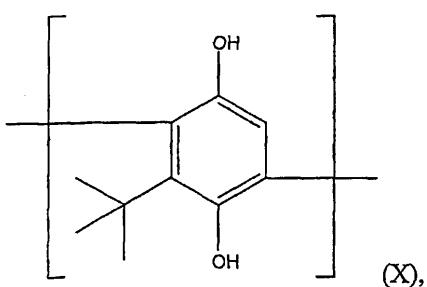
(VII),



(VIII),



(IX),

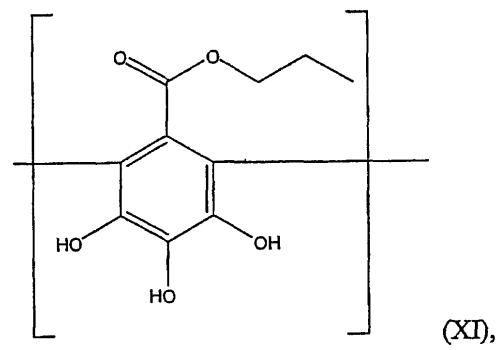


(X),

10

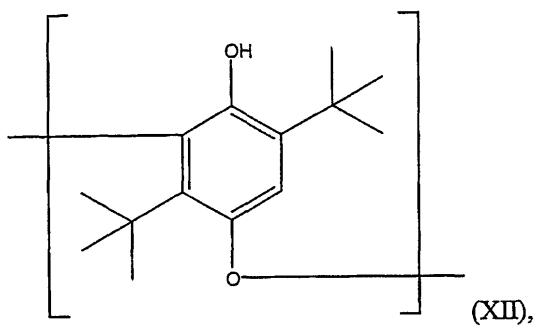
20

30

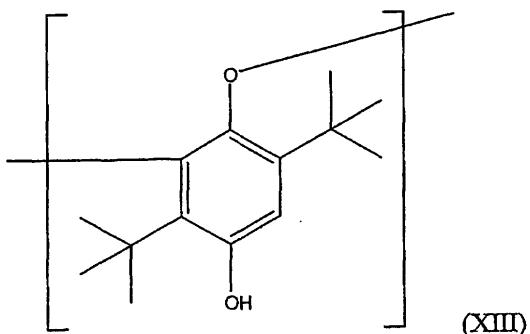


(XI),

10

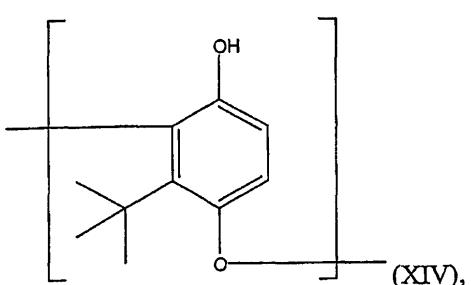


(XII),



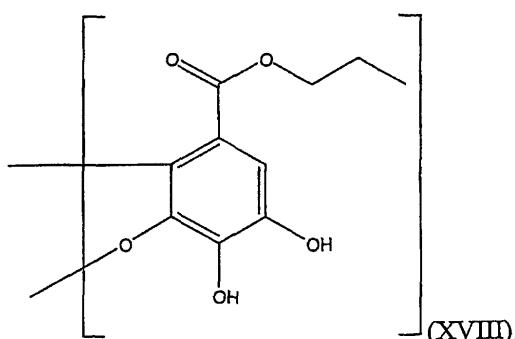
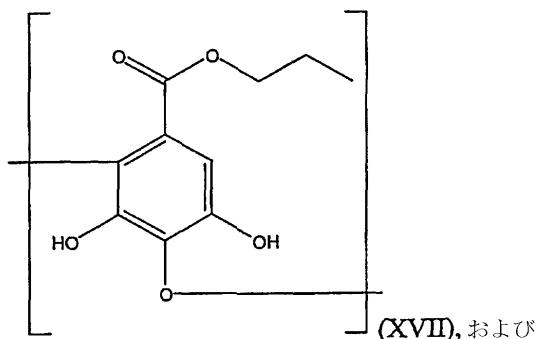
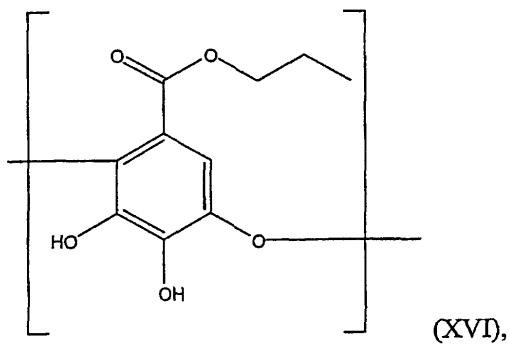
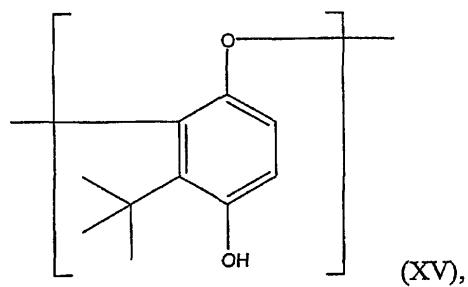
(XIII),

20



(XIV),

30



10

20

30

の1つにより表される。

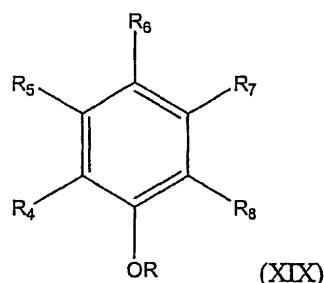
【0024】

有利なことには、本発明のポリマーは構造式(VII)～(XVIII)の1つまたは複数により表される繰り返し単位からなる。

【0025】

本発明の抗酸化ポリマーは、構造式(XIX)：

40

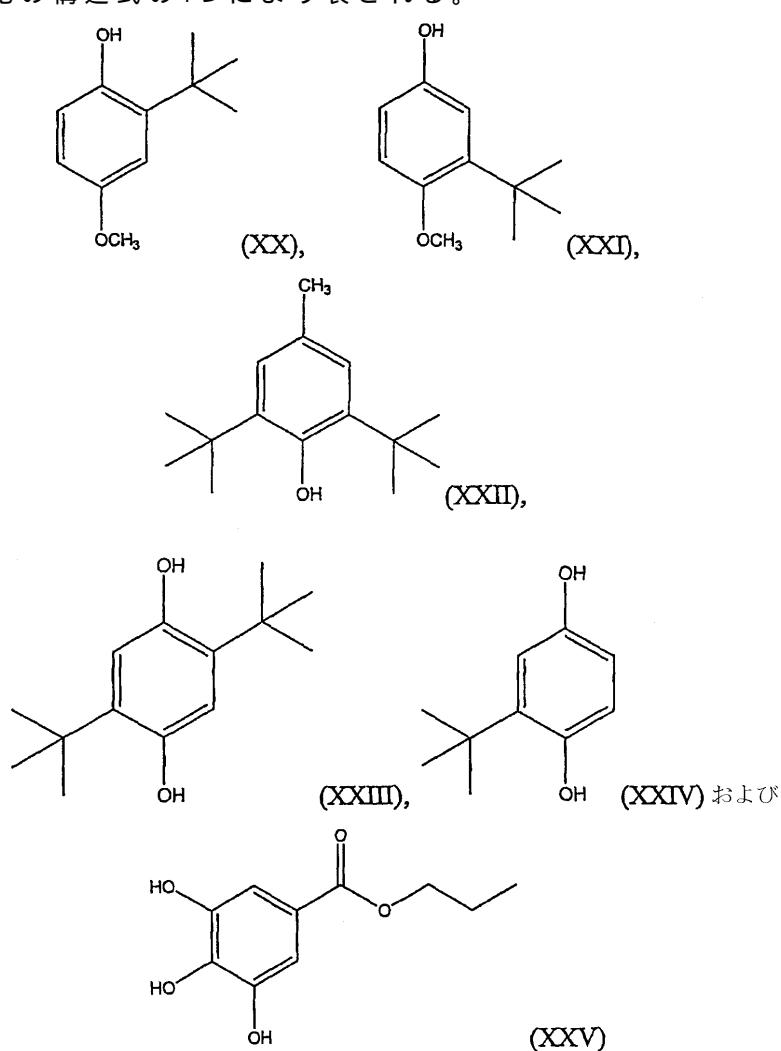


により表される分子を重合することにより調製される。好ましくは、構造式(XIX)により表される分子は、下記の特徴の1つ、2つ、3つ、4つ、または5つを有する。第1の特徴では、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>の少なくとも1つはtert-ブチル基である。第2の特徴では、R<sub>4</sub>は-Hである。第3の特徴では、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>の一方または両方が-Hである。第4の特徴では、Rは-Hまたは-CH<sub>3</sub>である。第5の特徴では、R<sub>6</sub>は-H、-OH、または置換もしくは未置換アルキル基である。より好ましくは、構造式(XIX)により表される分子は第1および第2の特徴；第1、第2、および第3の特徴；第1、第2、第3、および第4の特徴；または、第1、第2、第3、第4、および第5の特徴を有する。

10

20

【0026】 重合させて本発明の抗酸化ポリマーを形成することができるモノマーの特定の例は、下記の構造式の1つにより表される。



30

40

50

【0027】

本発明の抗酸化ポリマーは2つまたはそれ以上の繰り返し単位、好ましくは約5つを超える繰り返し単位を有する。本明細書で開示されるポリマーの分子量は一般に、所望の用途

50

に適するように選択される。典型的には、分子量は約500原子質量単位(amu)を超える、約2,000,000amu未満、約1,000amuを超える約100,000未満、約2,000amuを超える約10,000未満、または約2,000amuを超える約5,000未満である。食品または食用製品(例えば、ヒトによる消費に適合された製品)では、分子量は、抗酸化ポリマーを胃腸管が吸収できないように十分大きく、例えば1000amuを超えるように有利に選択される。ポリマー材料と混和される抗酸化ポリマーでは、分子量は、ポリマー材料を通じた抗酸化ポリマーの拡散速度が、ポリマー材料の予測された寿命に対して遅くなるように有利に選択される。

#### 【0028】

本発明の抗酸化ポリマーはホモポリマーまたはコポリマーのいずれかであってよい。コポリマーは好ましくは2つもしくはそれ以上、または3つもしくはそれ以上の異なる繰り返しモノマー単位を含み、そのそれぞれは異なるまたは同一の抗酸化特性を有する。コポリマー中の繰り返し単位の同一性は、全体的なポリマーの抗酸化特性を改変するように選択することができ、これによりポリマーに調節可能な特性が付与される。コポリマー中の第2、第3、および/またはさらなる繰り返し単位は合成抗酸化剤または天然抗酸化剤のいずれかであってよい。

#### 【0029】

本発明の抗酸化ポリマーは、典型的に水性媒質に不溶性である。非水性媒質(例えば油)中の抗酸化ポリマーの溶解度はポリマーの分子量に依存し、そのため高分子量ポリマーは典型的に非水性媒質中でやや溶けにくい。本発明の抗酸化ポリマーが特別な媒質または基質に不溶性である場合、その媒質または基質とよく混合されることが好ましい。

#### 【0030】

本発明の抗酸化ポリマーは分枝状または直鎖状とすることができますが、好ましくは直鎖状である。分枝状抗酸化ポリマーは構造式(XX)、(XXI)、および(XXIV)にあるように、3つまたはそれ以下の置換基(例えば、3つまたはそれ以上の水素原子)を有するベンゼン分子からのみ形成することができる。

#### 【0031】

モノマーの重合は、過酸化水素の存在下で置換ベンゼン化合物を重合させることができる天然もしくは合成酵素または酵素模倣物により触媒され、酵素または酵素模倣物は典型的には活性部位にヘム基または関連する基を有する。この反応を触媒することができる酵素の1つの全般的なクラスは、通常ペルオキシダーゼと呼ばれる。西洋ワサビペルオキシダーゼ、大豆ペルオキシダーゼ、ウシグソヒトヨタケ(*Coprinus cinereus*)ペルオキシダーゼ、およびアルスロミセス・ラモサス(*Arthromyces ramosus*)ペルオキシダーゼが、容易に入手可能なペルオキシダーゼである。反応を触媒することができる他の酵素としてはラッカーゼ、チロシナーゼ、およびリバーゼが挙げられる。適した酵素は、過酸化物(例えば、過酸化水素または有機過酸化物)が存在する場合に、2つのアリール(例えば、フェニル、フェノール)基間で炭素-炭素結合および/または炭素-酸素-炭素結合の形成を触媒することができる。酵素の活性部位が依然として機能するという条件で、ペルオキシダーゼのサブ単位または他の部分が許容される。酵素模倣物は、典型的には酵素の一部に対応するため、親酵素と同じ反応を実施することができるが、親酵素よりも一般的に小さい。また、酵素模倣物は親酵素よりも強固になるように設計することができ、より広範囲の様々な条件(例えば、異なるpH範囲、水性溶媒、特に水性および非水性溶媒)下で機能し、分解または不活性を受けにくくなる。適した酵素模倣物としてはヘマチン、チロシナーゼのモデル錯体、および鉄-サレン錯体が挙げられる。ヘマチンは特に、より広範囲の様々な条件下で溶解できるように機能的にすることができ、2001年11月27日に出願された米国特許第09/994,998号において開示されており、この内容は参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0032】

本発明の重合は、広範囲の様々な条件下で実施することができる。pHはしばしば約pH 1.0~約pH 12.0であり、典型的には、約pH 6.0~約pH 11.0である。温度は約0°Cを超える、例えば約0°C~約45°C、または約15°C~約30°C(例えば、室温)である。溶媒は水性溶媒(

10

20

30

40

50

好ましくは緩衝化されたもの)、有機溶媒、またはその組み合わせとすることができます。有機溶媒は典型的に、極性溶媒、例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、アセトニトリル、およびジエチルエーテルである。モノマーまたはコモノマーの濃度は典型的に0.001Mまたはそれ以上である。また、緩衝液の濃度は典型的に0.001Mまたは以上である。

## 【0033】

本発明の重合は、上記酵素または酵素模倣物の1つの触媒量(約1単位/mL～5単位/mLの間であります)を使用する(1単位では、pH 6.0、20において、20秒でピロガロールから1.0mgのフルプロガリンが形成される)。好ましくは、酵素または酵素模倣物は、抗酸化モノマーまたはコモノマーの添加後、溶液に添加される。その後、酵素または酵素模倣物を失活させないように、過酸化物が、抗酸化モノマーまたはコモノマーに対し大体化学量論的な量が添加されるまで、徐々に反応混合物に添加される。

10

## 【0034】

酵素または酵素模倣物は、連鎖伝播に必要とされるフェノール系フリーラジカルの形成に関するが、ラジカルのカップリングによるポリマー鎖の形成はフェノキシラジカルおよび溶媒化学により制御される。フェノキシラジカルのカップリングに関するさらなる詳細は、「Enzymatic catalysis in monophasic organic solvents」、Dordick, J.S.、Enzyme Microb. Technol. 11:194-211(1989)(この内容は参考として明細書に組み込まれる)において見出すことができる。置換ベンゼンモノマー間のカップリングは、典型的にヒドロキシル基に対しオルト位および/またはパラ位で起こる。カップリングがヒドロキシル基に対してメタ位で起こることはほとんどない。

20

## 【0035】

重合により好ましくはC-C結合が形成される。好ましいポリマーは少なくとも約95%のC-C結合、少なくとも約90%のC-C結合、少なくとも約80%のC-C結合、少なくとも約70%のC-C結合、少なくとも約60%のC-C結合、または少なくとも約50%のC-C結合を含む。特に好ましいポリマーは約100%のC-C結合を含む。

30

## 【0036】

本発明の抗酸化ポリマーは、フリーラジカルが媒介する酸化により品質の劣化が起こる広範囲の様々な組成物、例えば油などの食用製品、食品(例えば、肉製品、乳製品、シリアルなど)、および脂肪または酸化を受ける他の化合物を含む他の製品中に存在してもよい。抗酸化ポリマーはまた、プラスチックおよび他のポリマー、エラストマー(例えば、天然または合成ゴム)、石油製品(例えば、ガソリン、ケロセン、ディーゼル油、暖房用油、プロパン、ジェット燃料などの化石燃料)、潤滑剤、塗料、顔料または他の着色品、石鹼および化粧品(例えば、クリーム、ローション、髪用製品)中に存在してもよい。抗酸化ポリマーを使用して、さびおよび腐食防止剤として金属をコートすることができる。抗酸化ポリマーはさらに、抗酸化ビタミン(ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE)および薬学的製品を分解から保護することができる。食品では、抗酸化ポリマーは酸敗を防ぐ。プラスチックでは、抗酸化ポリマーはプラスチックが脆くなりひび割れるのを防ぐ。

## 【0037】

本発明の抗酸化ポリマーを油に添加し、その保存寿命および特性を引き延ばすことができる。これらの油は植物性ショートニングまたはマーガリンとして調合することができる。油は一般に植物源由来であり、綿実油、アマニ油、オリーブ油、パーム油、トウモロコシ油、ピーナッツ油、大豆油、ヒマシ油、ココナッツ油、ベニバナ油、ヒマワリ油、カノーラ(ナタネ)油、およびゴマ油が挙げられる。これらの油は、1つまたは複数の不飽和脂肪酸、例えば、カプロレイン酸(caproleic acid)、パルミトレン酸、オレイン酸、バクセン酸、エライジン酸、ブラシジン酸、エルカ酸、ネルボン酸、リノール酸、エレオステリン酸(eleosteric acid)、-リノレン酸、-リノレン酸、およびアラキドン酸、または部分的に水素化されたかもしくはtrans-水素化されたそれらの変種を含む。本発明の抗酸化ポリマーはまた、1つまたは複数のこれらの脂肪酸を含む食品または他の消耗品に都合よく添加される。

40

50

## 【0038】

包装材料のような多くの材料、およびその材料中に含まれる物質の保存寿命は、本発明の抗酸化ポリマーの存在により増強される。包装材料に抗酸化ポリマーを添加すると、包装内に含まれる製品に対し更なる保護が提供されると考えられる。さらに、多くの包装材料自体の性質、特にポリマーの性質が、用途に関係なく（すなわち、包装における使用に限定されない）、抗酸化剤の存在により増強される。包装材料の一般例としては、紙、厚紙、ならびに様々なプラスチックおよびポリマーが挙げられる。包装材料は、（例えば、抗酸化ポリマーを噴霧することにより、または薄膜コーティングとして塗布することにより）抗酸化ポリマーでコートされるか、抗酸化ポリマーと混和もしくは混合されてよく（特に、ポリマーに対し）、またはそうでなければ、包装材料内に存在する抗酸化ポリマーを有していてもよい。1つの例では、ポリマー加工中の分解を最小限にするため、ポリエチレン、ポリプロピレン、またはポリスチレンなどの熱可塑性物質を抗酸化ポリマーの存在下で溶融させる。抗酸化ポリマーはまた、ポリマー材料と共に同時押出成形することができる。10

## 【0039】

アルキル基は、その炭素原子の1つから単一の共有結合を介して分子中のもう1つの基に結合されている、分子中の飽和炭化水素である。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルが挙げられる。アルコキシ基は、酸素原子がアルキル基ともう1つの基とを結合している、置換または未置換アルキル基である。アシル基は末端カルボニル部分を含む置換または未置換アルキル基である。20

## 【0040】

アリール基としては、炭素環アリール基、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシル、ならびに複素環アリール基、例えばN-イミダゾリル、2-イミダゾール、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピラニル、3-ピラニル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、および5-オキサゾリルが挙げられる。30

## 【0041】

アリール基はまた、炭素環式芳香環または複素環が1つまたは複数の他のヘテロアリール環に縮合されている、縮合多環芳香環系を含む。例としては、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、2-インドリル、3-インドリル、2-キノリニル、3-キノリニル、2-ベンゾチアゾール、2-ベンゾオキサゾール、2-ベンズイミダゾール、2-キノリニル、3-キノリニル、1-イソキノリニル、3-キノリニル、1-イソインドリル、および3-イソインドリルが挙げられる。40

## 【0042】

アルキル基、アリール基、またはアシル基上の適した置換基の例としては、例えば、ハロゲン（-Br、-Cl、-I、および-F）、-OR<sub>a</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>、-COOR<sub>a</sub>、-CON(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>k</sub>R<sub>a</sub>（kは0、1、または2である）、および-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>が挙げられる。アルキル基はまた、置換基として=Sまたは=Sを有してよい。各R<sub>a</sub>は独立して、-H、アルキル基、置換アルキル基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリール基、または置換アリール基である。置換ベンジル基またはアリール基はまた、置換基としてアルキル基または置換アルキル基を有してよい。置換アルキル基はまた、置換基としてベンジル、置換ベンジル、アリール基、または置換アリール基を有してよい。置換アルキル基、置換アリール基、または置換アシル基は、複数の置換基を有してよい。

## 【0043】

下記実施例は決して制限することを意図しない。

## 【0044】

例示

実施例1

10

20

30

40

50

### ポリ(2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール)の調製

Holland, H.L.、Organic Synthesis with Oxidative Enzyme、VCH Publishers, Inc.、1992(この内容は参照として本明細書に組み込まれる)の手順に従い、西洋ワサビペルオキシダーゼに触媒される2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール(2-BHA)の重合を実施した。簡単に説明すると、2-BHA(100mg、0.56mmol)を、メタノールと0.01Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7)の1:1(v/v、6mL)溶液に、西洋ワサビペルオキシダーゼと共に室温で添加した。3時間にわたり、化学量論量の過酸化水素(5%水溶液、35mL、0.56mmol)を徐々に添加し重合を開始させた。過酸化水素の添加を完了した後、反応をさらに24時間続行させた。溶媒を凍結乾燥により蒸発させた。ポリマーをメタノール水溶液(1:1、v/v)で完全に洗浄して酵素およびリン酸塩を除去し、その後、真空中で乾燥させた。

10

#### 【0045】

モノマーおよびポリマーの2-BHAの500MHz  $^1\text{H}$  NMRスペクトルを、図1および2にそれぞれ示す。ポリマーのNMRスペクトルは、モノマーのスペクトルからの明らかな変化を示し、例えばメトキシプロトンが、3.7ppmの単一ピークから、3.4ppmと3.8ppmとの間の共鳴分布に変化し、これはポリマー生成物の分子量に対応する。MALDI-TOF-MSスペクトルにおいて観察される分子量分布(図3)でも、ポリマーの形成が確認される。ポリ(2-BHA)の $^{13}\text{C}$ スペクトルは115.5、116.2、138.2、および148.2ppmの新規ピークを示し、ポリマー中のC-CおよびC-O-Cカップリングの存在が示唆される(データは示していない)。2-BHAの熱重量分析(TGA)プロファイル(図4)は、約125までに約15%の質量損失があったことを示し、ポリ(2-BHA)のTGAは、約275までに約15%の質量損失があったことを示し、これにより、ポリマーの熱安定性がかなり改善されたことが示される。

20

#### 【0046】

### 実施例2

#### ポリ(tert-ブチル-ヒドロキシキノン)の調製

実施例1で記述した方法の変形により、ポリ(tert-ブチル-ヒドロキシキノン)を調製した。MALDI-TOF-MSスペクトルにおいて観察される分子量分布(図5)から、ポリマーの形成が確認される。

30

#### 【0047】

### 実施例3

#### モノマー対ポリマーの抗酸化活性の比較

モノマーおよび酵素により調製したポリマー抗酸化剤の抗酸化活性を、-カロテン系の漂白を測定することにより比較した。モデル系では、-カロテンは抗酸化剤が存在しないと、急速に変色を受ける。アッセイ法および測定は、Jayaprakasha, G.K.ら、Food Chemistry 73:285-290(2001)、およびHidalgo, M.E.ら、Phytochemistry 37:1585-1587(1994)(これらの内容は参照として本明細書に組み込まれる)において記述されている手順に従い実施した。簡単に説明すると、-カロテン(0.2mg)、リノール酸(20mg)、および200mgのTween-40(ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート)をクロロホルム0.5mLに溶解した。真空中でクロロホルムを除去し、得られた混合物を蒸留水10mLで直ちに希釈し、1~2分間よく混合した。得られたエマルジョンをさらに過酸化水素水(oxygenated water)で50mLとした。エマルジョンのアリコート(4mL)をジメチルホルムアミド(DMF)中の試験試料(モノマーまたはポリマー)0.2mLと混合し、アリコート中に100ppmのモノマーまたはポリマーが存在するようにした。0.2mLのDMFを上記エマルジョン4mLと混合することにより、対照を調製した。試料を50でインキュベートした。470nmでの全ての試料の吸光度を最初に(t=0)測定し、180分まで15分間隔で続けた。2-BHAおよびそのポリマーのアッセイ法からのデータを図6に示す。抗酸化活性を式:

40

$$\text{抗酸化活性} = 100 \left( 1 - \frac{(A_0 - A_t)}{(A_{0'} - A_{t'})} \right),$$

$A_0$ =0時間での試験試料の吸光度、

$A_{0'}$ =時間での対照の吸光度、

$A_t$ =時間t(180分)での試験試料の吸光度、

$A_{t'}$ =時間t(180分)での対照の吸光度

50

に基づき計算する。

【0048】

いくつかのモノマー-ポリマー対に関する結果を下記の表に示す：

化合物	モノマー活性	ポリマー活性	ポリマー活性の増加(%)
2- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシアニソール	44.24	53.74	21.5
<i>tert</i> -ブチル-ヒドロキシキノン	5.77	9.7	68.1
4-アゾフェニルフェノール	5.4	25.5	372
フェノール	2.1	10.0	376
3-ヒドロキシベンジルアルコール	1.0	5.0	400
4-メチルフェノール	0.9	5.0	455

10

20

30

40

50

【0049】

実施例4

モノマー対ポリマーの抗酸化活性

いくつかの他の抗酸化モノマー/ポリマー対の抗酸化活性を実施例3で記述した手順により決定した。

化合物	モノマーの抗酸化活性(%)	ポリマーの抗酸化活性(%)
3-ヒドロキシベンジルアルコール	1.0	5.0
4-メチルフェノール	0.9	5.0
フェノール	2.1	10.0
4-アゾフェニルフェノール	5.4	25.5

【0050】

実施例5

調理油の安定性

トウモロコシ油およびカノーラ油を、*tert*-ブチル-ヒドロキシキノン(TBHQ)およびポリ(TBHQ)と、フェノール部分の濃度が等しくなるように混和した。油をフライ温度(190℃)まで加熱し、その油の安定性指数を測定した。油安定性指数(American Oil Chemists' Society Cd 126-92)は、油が急激に酸化し始める前の時間量を測定する。時間が長いほど、油がより優れた抗酸化能力を有することを示し、これはおそらく、より長い潜在的保存寿命に対応する。

油	対照	TBHQ	ポリ(TBHQ)
カノーラ油	7.8 時間	10.8 時間	19.2 時間
トウモロコシ油	3.6 時間	6.6 時間	9.0 時間

【0051】

上記表により、モノマーのTBHQと比較して、重合TBHQは油の酸化防止により有効であることが示される。TBHQおよびポリ(TBHQ)は両方とも、抗酸化剤を添加しない油よりも、優位に安定である。

## 【0052】

## 実施例6

## 抗酸化ポリマーの安定性

薬品の試験に対するOECDガイドライン (OECD Guidelines for Testing of Chemicals)、OECD 423の基準に基づき、試験を実施した。胃内強制栄養により、単一用量として2000mg/kg体重のポリ(TBHQ)を10匹のSprague-Dawleyアルビノラットに投与した。投与後、動物をケージに戻し、最大14日間、毒性の徴候について観察した。投与前、および死亡日または最終屠殺前に体重を測定した。第2の研究は、500mg/kg体重のポリ(TBHQ)を投与した3匹の雌ラットを使用し実施した。

## 【0053】

2000mg/kgのポリ(TBHQ)を投与した5匹の雌ラットのうち3匹が、試験完了前に死亡した。全ての動物が、立毛、鼻汁、色素涙、および嗜眠を含む毒性の臨床的徴候を示した。14日間生き残らなかった動物では、腸が炎症を起こしていた。生き残った動物のいずれも、肉眼的剖検で異常な徴候を示さなかった。500mg/kgのポリ(TBHQ)を投与した3匹のラットは試験期間中生き残り、毒性の臨床的徴候を示さなかった。

## 【0054】

この試験に基づき、ポリ(TBHQ)の経口LD50が500mg/kg～2000mg/kgであることが決定された。比較として、塩化ナトリウムの経口LD50は約3000mg/kgであり、シアン化ナトリウムの経口LD50は約4mg/kgである。このように、ポリ(TBHQ)のラットに対する毒性は比較的低い。

## 【0055】

## 等価物

本発明を好ましい態様を参照して詳細に示しかつ記述してきたが、添付の特許請求の範囲に含まれる本発明の範囲から逸脱せずに、形態および詳細において様々な変更が可能であることは、当業者によって理解されると考えられる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0056】

【図1】2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール(2-BHA)の高分解能500MHz <sup>1</sup>H NMRスペクトルを示した図である。

【図2】酵素的に重合したポリ(2-BHA)の高分解能500MHz <sup>1</sup>H NMRスペクトルを示した図である。

【図3】ポリマー種の分布が形成されたことを示す、ポリ(2-BHA)のマトリックス支援レーザ脱離イオン化飛行時間型質量スペクトル(MALDI-TOF-MS)を示した図である。

## 【図4】2-BHAおよびポリ(2-BHA)の比較熱重量分析を示す図である。

【図5】ポリマー種の分布が形成されたことを表す、ポリ(tert-ブチル-ヒドロキシキン)(ポリ(TBHQ))のマトリックス支援レーザ脱離イオン化飛行時間型質量スペクトル(MALDI-TOF-MS)を示した図である。

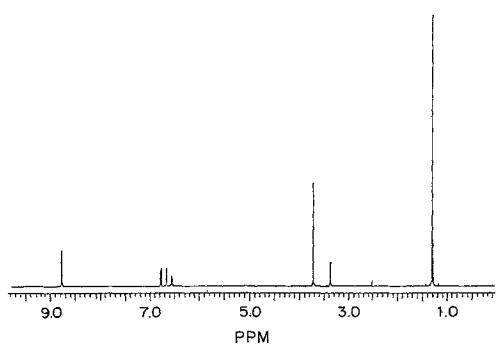
【図6】実施例2で記述した -カロテン/リノール酸モデル系における、100ppmの2-BHAおよびポリ(2-BHA)の抗酸化活性プロファイルを示した図である。

10

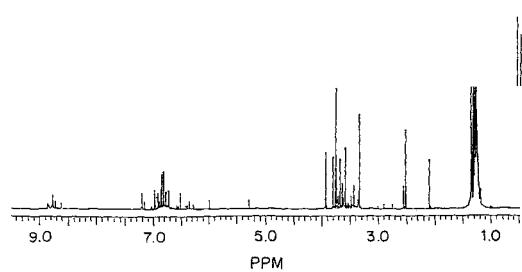
20

30

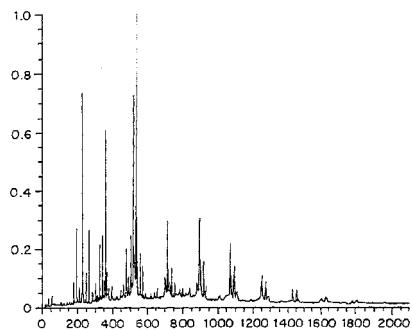
【図1】



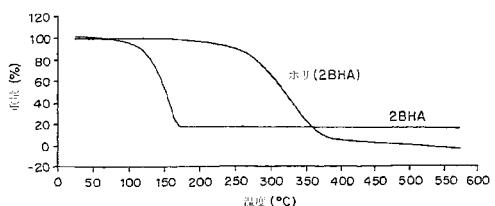
【図2】



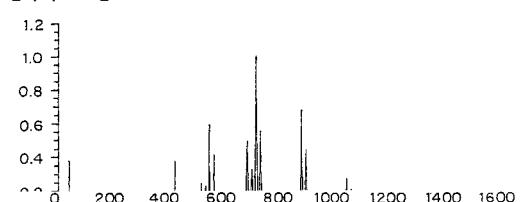
【図3】



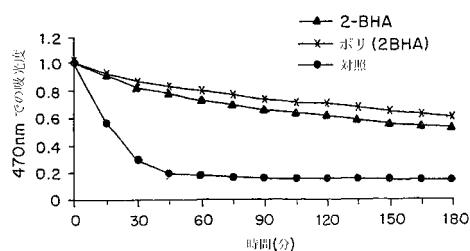
【図4】



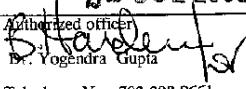
【図5】



【図6】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/10782																											
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C09K 15/00, 15/04; C12P 13/00 US CL : 252/397, 399, 404, 381, 384, 188.28; 435/41; 424/412; According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																													
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 252/397, 399, 404, 381, 384, 188.28; 435/41; 424/412;																													
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)																													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 3,996,160 (DALE et al) 07 December 1976 (07.12.1976), Abstract, Column 14, Table III.</td> <td style="padding: 2px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2001/0041203 A1 (UNO et al) 15 November 2001 (15.11.2001)</td> <td style="padding: 2px;">3-18, 29-40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/0183470 A1 (TRIPATHY et al) 05 December 2002 (05.12.2002)</td> <td style="padding: 2px;">19-28</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 4,377,666 (FARRAR et al) 22 March 1983 (22.03.1983)</td> <td style="padding: 2px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">--</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">3-18, 34-40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">JP 09-322784 A (SHOWA DENKO) 16 December 1997 (16.12.1997), Abstract</td> <td style="padding: 2px;">3-40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">JP 57-085366 A (SANKYO) 14 November 1980 (14.11.1980)</td> <td style="padding: 2px;">3-40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">JP 08-027226 A (ITOEN) 30 January 1996 (30.01.1996)</td> <td style="padding: 2px;">3-18, 34-40</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 3,996,160 (DALE et al) 07 December 1976 (07.12.1976), Abstract, Column 14, Table III.	1-2	A	US 2001/0041203 A1 (UNO et al) 15 November 2001 (15.11.2001)	3-18, 29-40	A	US 2002/0183470 A1 (TRIPATHY et al) 05 December 2002 (05.12.2002)	19-28	Y	US 4,377,666 (FARRAR et al) 22 March 1983 (22.03.1983)	1-2	--		3-18, 34-40	A	JP 09-322784 A (SHOWA DENKO) 16 December 1997 (16.12.1997), Abstract	3-40	A	JP 57-085366 A (SANKYO) 14 November 1980 (14.11.1980)	3-40	A	JP 08-027226 A (ITOEN) 30 January 1996 (30.01.1996)	3-18, 34-40
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																											
X	US 3,996,160 (DALE et al) 07 December 1976 (07.12.1976), Abstract, Column 14, Table III.	1-2																											
A	US 2001/0041203 A1 (UNO et al) 15 November 2001 (15.11.2001)	3-18, 29-40																											
A	US 2002/0183470 A1 (TRIPATHY et al) 05 December 2002 (05.12.2002)	19-28																											
Y	US 4,377,666 (FARRAR et al) 22 March 1983 (22.03.1983)	1-2																											
--		3-18, 34-40																											
A	JP 09-322784 A (SHOWA DENKO) 16 December 1997 (16.12.1997), Abstract	3-40																											
A	JP 57-085366 A (SANKYO) 14 November 1980 (14.11.1980)	3-40																											
A	JP 08-027226 A (ITOEN) 30 January 1996 (30.01.1996)	3-18, 34-40																											
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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 application or patent 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																													
Date of the actual completion of the international search 26 June 2003 (26.06.2003)		Date of mailing of the international search report 21 JUL 2003																											
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer  B. Yogendra Gupta Telephone No. 703-308-0651																											

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 0 8 G 65/38	C 0 8 G 65/38	4 J 0 3 2
C 1 2 P 7/22	C 1 2 P 7/22	
C 1 2 P 7/62	C 1 2 P 7/62	
C 1 2 P 7/66	C 1 2 P 7/66	Z
C 1 2 P 13/00	C 1 2 P 13/00	

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100108774

弁理士 橋本 一憲

(74) 代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(72) 発明者 チョリー アショック エル.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チェルムスフォード ローズマリー レーン 6

(72) 発明者 クマール ビジヤイエンドラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ロウエル ナンバー3 リバーサイド ストリート 14  
2

(72) 発明者 クマール ジャヤント

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウエストフォード グリフィン ロード 53

(72) 発明者 パーマー ピリンダー サイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ロウエル ナンバー3 リバーサイド ストリート 14  
2

(72) 発明者 サミュエルソン リン アン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 マルボーロウ マクドノウ ドライブ 21

(72) 発明者 ブルーノ フエルディナンド エフ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アンドーバー サモス レーン 16

F ターム(参考) 4B018 LB07 LB10 MD07 MD14 ME06

4B026 DC04 DG04 DG06 DL02

4B064 AC17 AC21 AD70 AD92 AE01 CA21 DA10 DA16

4H025 AA13 AA14 AA16 AA20 AC01 AC06 AC07

4J005 AA23 BA00 BB02

4J032 CA04 CB01 CB03 CC07 CD00 CE03 CG06

## 【要約の続き】

