



イソニトリル化合物の新規合成法の開発と 海洋付着生物防汚剤等の製造への利用

東京農工大学

大学院共生科学技術研究院

生命農学部門

准教授 北野 克和



研究背景(1)

イソニトリル化合物(R-NC)



- ◆ **付着阻害活性**、抗マラリア活性などの生理活性
- ◆ 医薬品、農薬、ファインケミカルズの原料
- ◆ 金属原子の配位子



研究背景(2)

イソニトリル化合物の一般的合成法

N-置換ホルムアミドの脱水反応



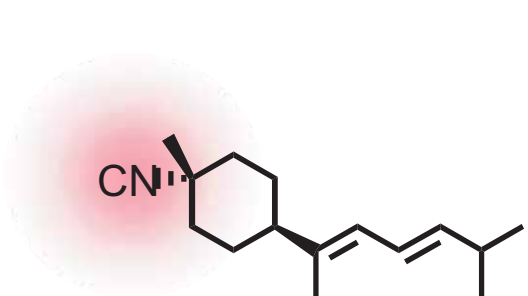
- ◆ *p*-トルエンスルホニルクロリド(TsCl)とピリジンなどの塩基
- ◆ オキシ三塩化リン(POCl₃)とピリジンなどの塩基
- ◆ Burgess試薬



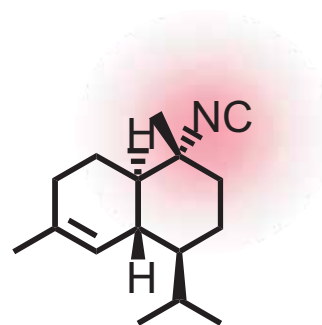
研究背景(3)

イソニトリル化合物の生理活性(1)

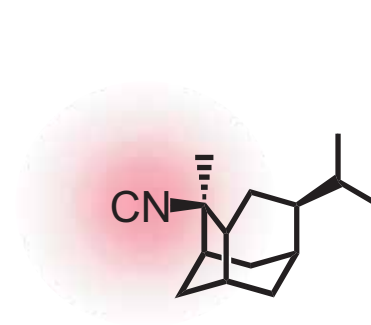
海洋生物由来の付着阻害活性物質



3-Isocyanotheonellin 1
 $EC_{50} = 0.13 \mu\text{g/ml}$



10-Isocyano-4-cadiinene
 $EC_{50} = 0.14 \mu\text{g/ml}$



2-Isocyanotrachyopsan
 $EC_{50} = 0.33 \mu\text{g/ml}$

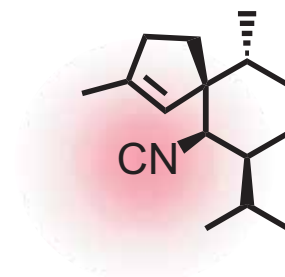
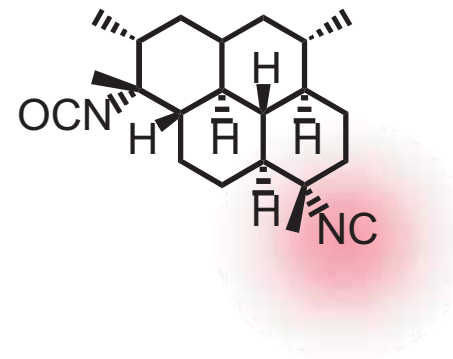
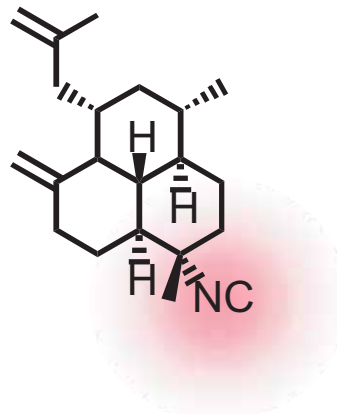
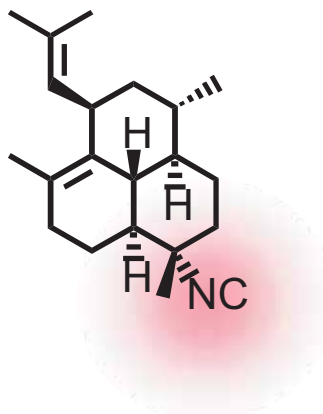
新技術事業団創造科学技術推進事業
伏谷着生機構プロジェクト(1991~1996)



研究背景(4)

イソニトリル化合物の生理活性

海洋生物由来の抗マラリア活性物質





従来技術と問題点

イソニトリル化合物の合成法

N-置換ホルムアミドの脱水反応

- ◆ *p*-トルエンスルホニルクロリド (TsCl) とピリジンなどの塩基

イソシアノベンゼン、アミノ酸誘導体などの一部の基質において反応が効率的に進行しない。

- ◆ オキシ三塩化リン (POCl_3) とピリジンなどの塩基

POCl_3 の毒性が懸念される場合がある。

- ◆ Burgess試薬

高価であり、工業化レベルでの使用が難しい。



新技術の特徴・従来技術との比較(1)

イソニトリル化合物の新規合成方法



X = PhO-, EtO-, Me₂N-,

塩基; ピリジン(Pyr)

トリエチルアミン(TEA)

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)



新技術の特徴・従来技術との比較(2)

イソニトリル化合物の新規合成方法



▶ ピリジンなどの塩基の存在下、 XPOCl_2 または X_2POCl を作用させることにより目的とするイソニトリル化が進行

▶ イソシアノベンゼン、アミノ酸誘導体を含む様々な基質に効率的に作用

▶ 比較的低毒性で安価な試薬を使用



実施例(1)

イソシアノベンゼン誘導体の合成



従来法

- ① TsCl, Pyr; 0 %
- ② Tf₂O, DIPEA; 9 %

新技術

- ① PhOPOCl₂, TEA; 88 %
- ② EtOPOCl₂, TEA; 83 %



実施例(2)

アミノ酸誘導体イソニトリル化合物の合成



従来法 TsCl, Pyr; 24 %

新技術 PhOPOCl₂, Pyr; 60 %



従来法 TsCl, Pyr; 26 %

新技術 PhOPOCl₂, Pyr; 79 %



研究背景(5)

海洋付着生物に対する付着防汚剤

フジツボ、イガイ、ヒドロ虫などの海洋付着生物



船底、漁網、発電所の冷却システム等に付着し多大な被害

日本だけでも年間数千億円の駆除費が必要

近年有機スズ化合物が使用されていたが環境汚染の観点から使用禁止

▶ 現在の対策方法

農薬系、重金属系を有効成分とした防汚剤の利用



研究背景(6)

付着阻害のコンセプト

殺生剤による付着阻害 (biocide)

海洋生物を殺生することによって付着を防止

毒性物質・化合物

有機スズ化合物・銅系化合物・booster biocide

忌避による付着阻害 (non-biocide = repellent)

海洋生物を殺生することなく付着のみを阻害することにより防止

嫌がる物質・化合物

物理的要因

海洋生物由来の低分子有機化合物



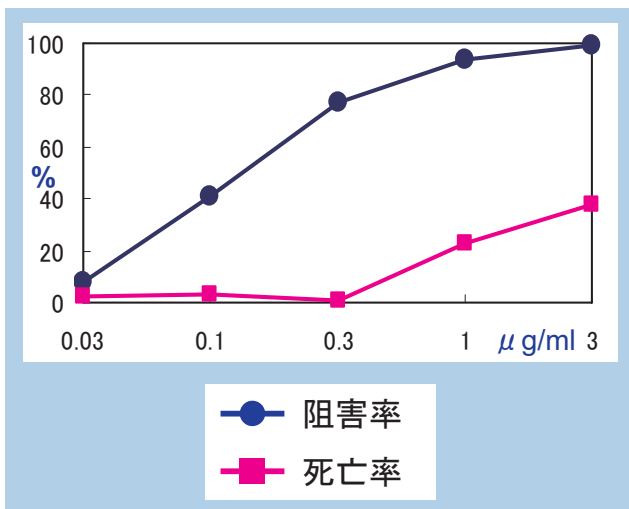
新技術の特徴・従来技術との比較(3)

イソニトリル化合物の付着阻害活性(1)

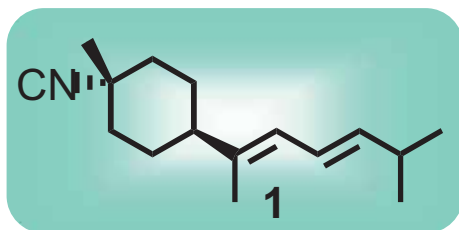
- タテジマフジツボ (*B. amphitrite*) キプリス幼生に対する付着阻害活性



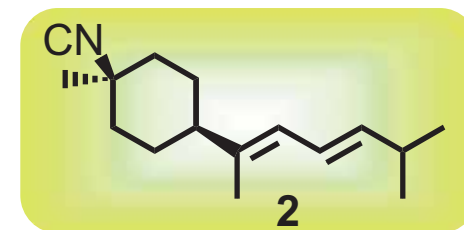
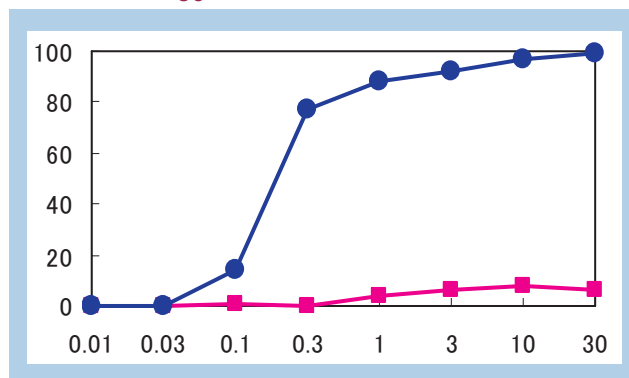
$\text{EC}_{50} = 0.27 \mu\text{g/ml}$



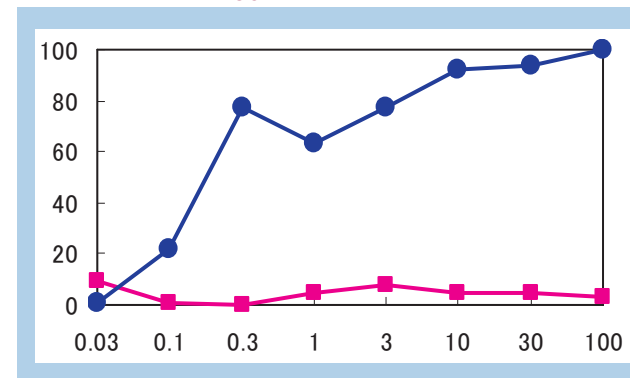
Positive control



$\text{EC}_{50} = 0.19 \mu\text{g/ml}$ (0.13)



$\text{EC}_{50} = 0.18 \mu\text{g/ml}$



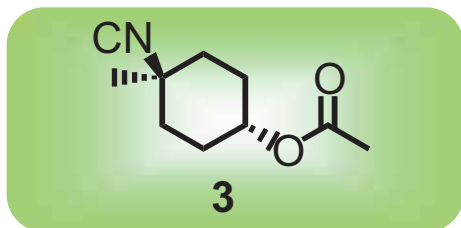
フジツボを殺生することなく付着のみを阻害



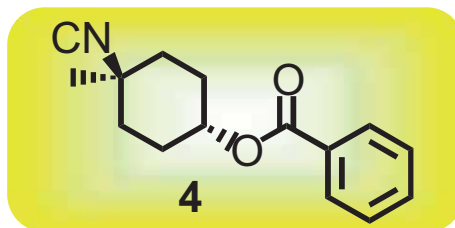
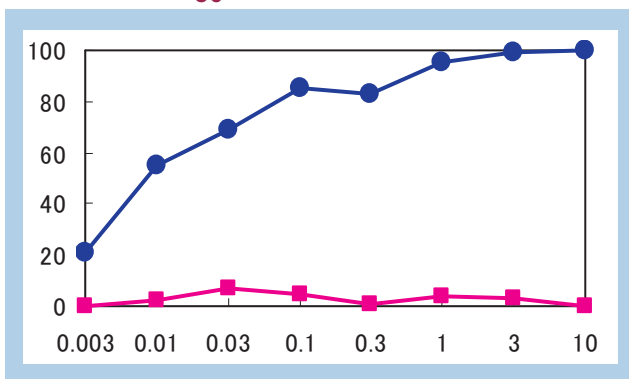
新技術の特徴・従来技術との比較(4)

イソニトリル化合物の付着阻害活性(2)

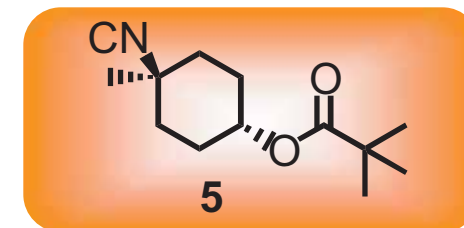
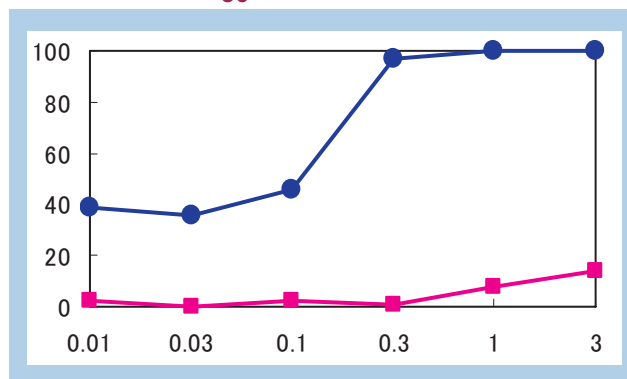
- タテジマフジツボ (*B. amphitrite*) キプリス幼生に対する付着阻害活性



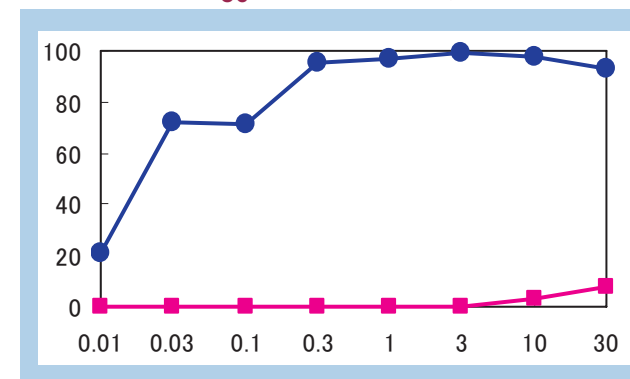
$EC_{50} = 0.0096 \mu\text{g/ml}$



$EC_{50} = 0.11 \mu\text{g/ml}$



$EC_{50} = 0.019 \mu\text{g/ml}$

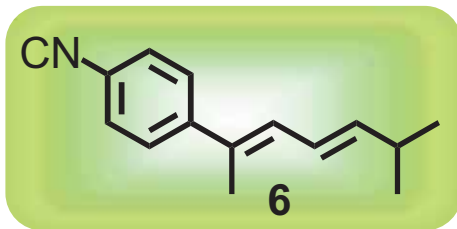




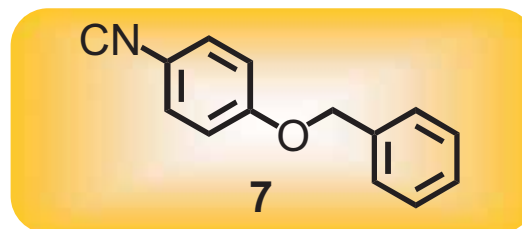
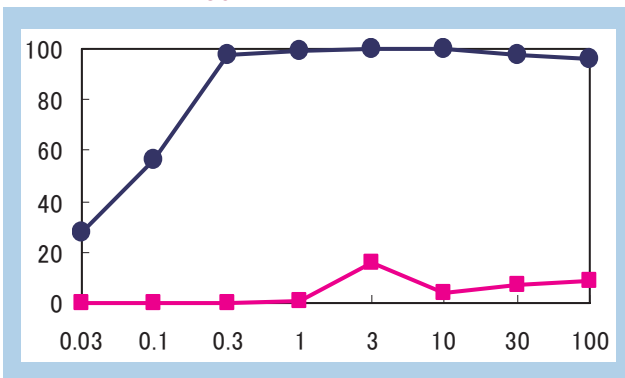
新技術の特徴・従来技術との比較(5)

イソニトリル化合物の付着阻害活性(3)

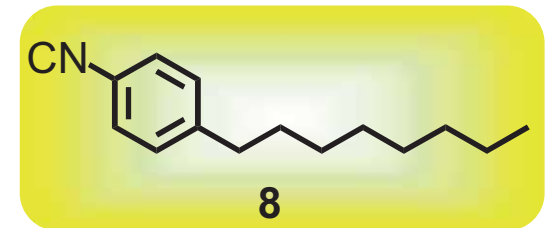
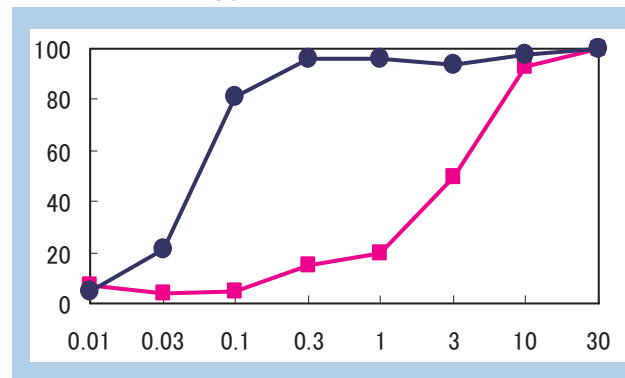
- タテジマフジツボ(*B. amphitrite*)キプリス幼生に対する付着阻害活性



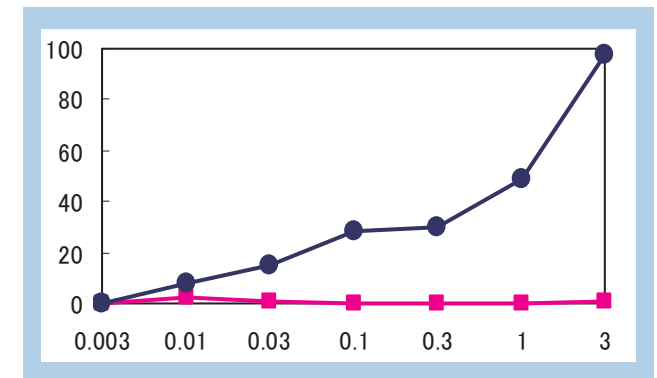
$EC_{50} = 0.078 \mu\text{g/ml}$



$EC_{50} = 0.054 \mu\text{g/ml}$



$EC_{50} = 0.58 \mu\text{g/ml}$

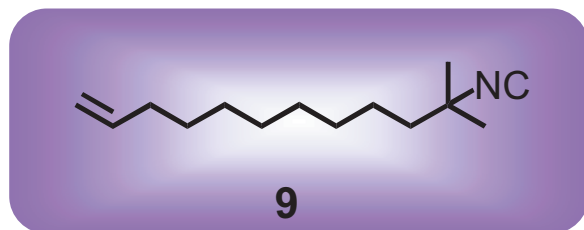




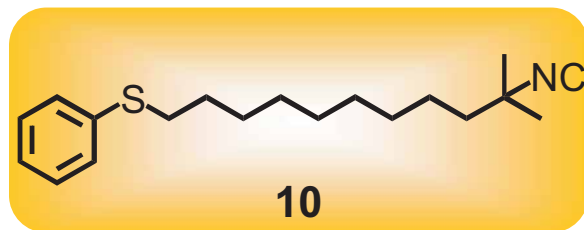
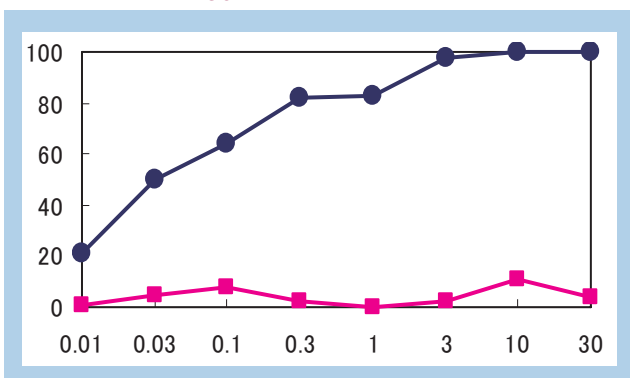
新技術の特徴・従来技術との比較(6)

イソニトリル化合物の付着阻害活性(4)

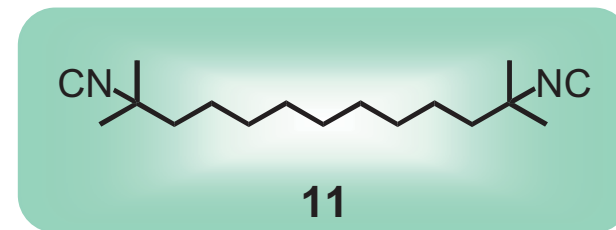
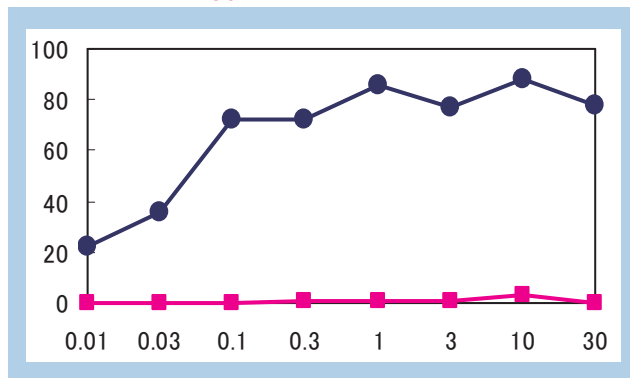
- タテジマフジツボ(*B. amphitrite*)キプリス幼生に対する付着阻害活性



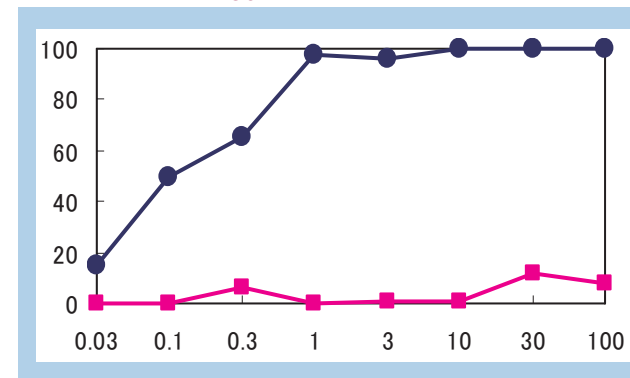
$EC_{50} = 0.046 \mu\text{g/ml}$



$EC_{50} = 0.056 \mu\text{g/ml}$



$EC_{50} = 0.11 \mu\text{g/ml}$





新技術の特徴・従来技術との比較(7)

イソニトリル化合物のフィールド試験結果

漁網のテストサンプル

3ヶ月間の試験で、海域によっては市販品と同等の防汚効果が観察された。

塩化ビニル板による試験

3ヶ月間の試験で、フジツボ等の大型付着生物の付着が有意に少ないことが観察された。



想定される用途

イソニトリル化合物

- ◆ 付着防汚剤の有効成分として利用されることが期待

農薬系化合物が付着防汚剤に利用されているということは？



- ◆ 付着阻害剤活性を有するイソニトリル化合物は新規農薬候補として期待

- ◆ 上記等の製造にイソニトリルの新規合成法が利用されることが期待



実用化に向けた課題

環境調和型付着防汚剤

- ▶ 長期間のフィールド試験
- ▶ フジツボ以外の生物に対する毒性・蓄積性試験
- ▶ 製造方法に関する検討



企業への期待

付着防汚剤開発

新規付着防汚剤成分として期待されるイソニトリル化合物の製造方法の検討について興味をもつ企業との共同研究を希望

新規農薬等の開発

イソニトリル化合物の、農薬としての新規機能、および抗マラリア活性に興味をもつ企業との共同研究を希望



本技術に関する知的財産権(1)

・発明の名称

イソシアニド化合物の製造方法

・出願番号

特願2009-059482

・出願人

東京農工大学

・発明者

北野 克和



本技術に関する知的財産権(2)

・発明の名称

水中有害付着生物に対する防汚剤

・出願番号

第4152092号

・出願人

科学技術振興機構、電力中央研究所

・発明者

北野 克和、他5名



本技術に関する知的財産権(3)

・発明の名称

イソニトリル化合物および水中付着生物防汚剤

・出願番号

特願2004-288210

・出願人

東京農工大学、電力中央研究所

・発明者

北野 克和、他5名



お問い合わせ先

東京農工大学 産官学連携・知的財産センター
研究コーディネーター 江口 元 (えぐち はじめ)

T E L : 042-388-7283

F A X : 042-388-7173

email : h-eguchi@cc.tuat.ac.jp