

研究終了報告書

「ポリアミンの新合成反応開発と気孔活性植物分子の創出」

研究期間: 2020 年 12 月～2024 年 3 月

研究者: 村上 慧

1. 研究のねらい

本研究では「植物に作用する新しい構造のポリアミン分子を有機合成で創りだす」ことを狙いとして取り組んだ。研究当初は植物気孔をターゲットとしていたが、領域内コラレーションにより、研究対象が広がった。そのため、本研究報告では、研究の狙いを広義に捉え、植物に作用するポリアミン研究とした。

ポリアミンはアルキル鎖の中に複数のアミノ基をもつ分子群である。一般に、ポリアミンは真核細胞と原核細胞のいずれにも広く分布しており、生物の代謝によって生成される生理活性分子である。植物においては、ポリアミンは植物の成長やストレス応答において様々な役割を果たすことが明らかになってきており、最も重要な植物分子といえる。多くの生命現象に関与するポリアミンであるが、内因性であることに加えて、気孔以外にも様々な生理作用が知られている。そのため、特定の機能を選択的に制御するのは難しい。有機合成にて緻密に官能基化したポリアミン誘導体を合成することによって、ポリアミンが潜在的にもつ未知の生物活性を引き出すことができると考えた。これを実現するにあたり、「ポリアミン合成手法の確立」と「植物活性ポリアミン創出」に注力した。

具体的には、分子変換技術の開発を行い、ポリアミンの改変（骨格変換と官能基化）を通じて、多種多様なポリアミン誘導体を創出した。合成したポリアミンは植物に対する活性を調査した。一連の研究から、新たな活性を見つけたポリアミンについては、作用機序の解明を行っている。有機反応化学を専門とする申請者による類を見ないアプローチによって、植物分子研究にイノベーションを起こす。

2. 研究成果

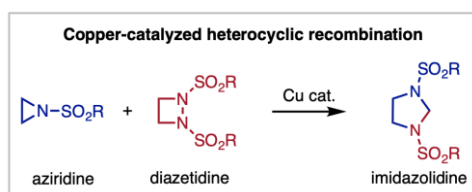
(1) 概要

研究テーマとしては、当初の研究プランの流れを汲む「ポリアミン骨格構築」と「ポリアミン骨格修飾」、さきがけ研究がきっかけとなって発展した「第 4 級アンモニウム塩合成」、「ポリアミン合成に関連する反応開発」、そして「共同研究を基盤とした植物分子創出」に取り組んだ。

(2) 詳細

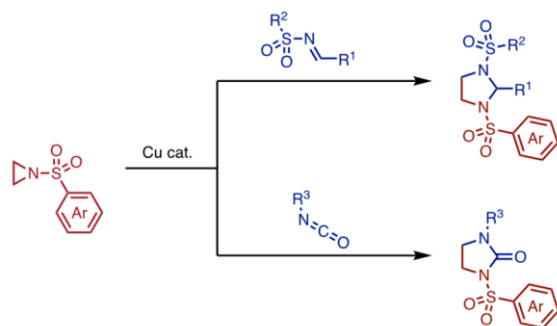
研究テーマ 1 「ポリアミン骨格構築」

(1-1) アジリジンとジアゼチジンの反応によるイミダゾリジン合成 (Chem. Eur. J. 2023)



ポリアミン骨格構築を目指して、アジリジンとジアゼチジンの反応を開発した。この反応では、環状アミン骨格の組み替えが起こり、ポリアミンの一種であるイミダゾリジン骨格が構築される。

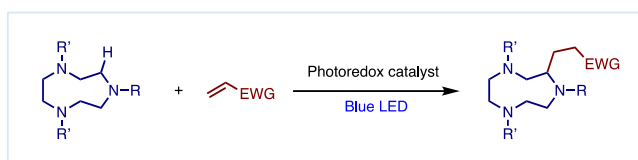
(1-2) アジリジンとイミンの反応によるイミダゾリジン合成 (*Front. Chem.* **2023**)



前の研究からジアゼチジンが開裂し、イミンを与えることが示唆された。このことから、イミンをカップリングパートナーにできると着想した。その結果、様々な置換基を有するイミダゾリジンの合成が可能となった。さらに、イソシアナートもカップリングパートナーとして用いることができ、イミダゾリジノン合成も実現した。

研究テーマ 2 「ポリアミン骨格修飾」

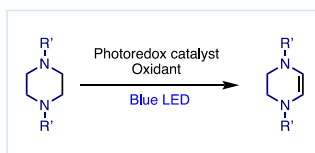
(2-1) ポリアミンの光触媒官能基化 (*Chem. Eur. J.* **2024**)



光触媒を用い、様々なポリアミンを直接的に官能基化する手法を開発した。適切な触媒を用いることにより、複数の窒素部位を酸化還元電

位によって見分けることに成功し、狙った位置に望みの官能基を導入できるようになった。

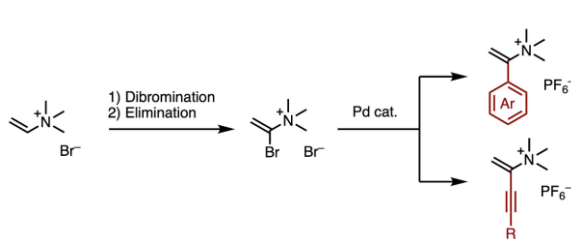
(2-2) ポリアミンの光触媒酸化によるエナミン合成 (*Chem. Lett.* **2024**)



光触媒を用いて、ポリアミンを酸化し、オレフィン部位を構築できることを見いだした。本手法では、電子豊富なエナミンが得られるため、これを足がかりとして更なる変換が可能である。

研究テーマ 3 「第4級アンモニウム塩合成」

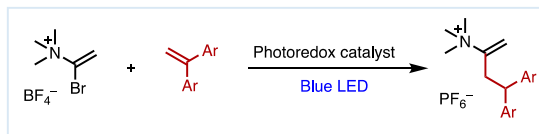
(3-1) 第4級ビニルアンモニウム塩の合成 (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**)



ビニルアンモニウム塩は合成の難しさから誘導体がほとんど知られていなかった。今回、適切な原料であるブロモビニルアンモニウム塩からカップリング反応により様々なビニルアンモニウム塩の合成が可能となった。これらの分子の合成法

は本論文以外知られておらず、ユニークなものである。合成した分子のいくつかは耐塩性を植物に付与する活性が見つかっており、植物分子創出に関する研究も並行して行っている。

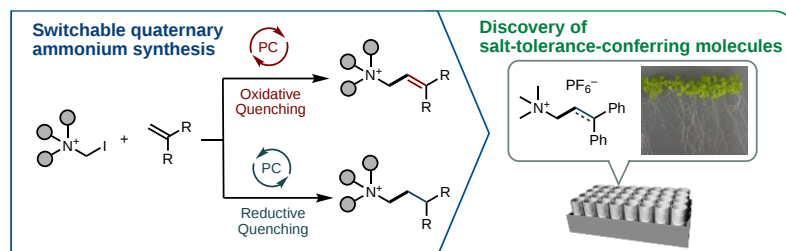
(3-2) 光触媒を用いるビニルアンモニウム塩の合成 (*Synthesis accepted*)



上記の反応ではブロモビニルアンモニウム塩に対し、パラジウム触媒を用いるカップリング反応を行ったが、アリール基とアルキル基の導入しかできなかった。この反応で

は光触媒を用いることでアルキル基の導入を可能とした。

(3-3) アンモニウム塩のスイッチ型反応の開発と耐塩性付与分子の発見 (ChemRxiv 2023)

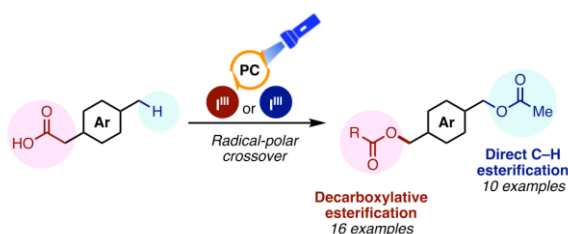


これまで第 4 級アンモニウム塩を変換していくという研究はほとんどなされていなかった。今回、光触媒を用いることで同一の原料から異なる

二つの生成物を作り分けることに成功した(スイッチ型反応)。さらに得られた生成物について、平野先生との共同研究から 100 nM という低濃度においても耐塩性を付与する分子であることが明らかになった。

研究テーマ 4 「ポリアミン合成に関連する反応開発」

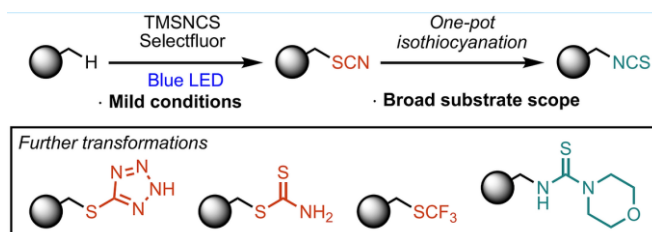
(4-1) ベンジル位のエステル化反応の開発 (Org. Lett. 2021)



ポリアミン合成において、C-H 結合を直接的に変換する手法の開発は重要である。この研究では、ベンジル位の C-H 結合を変換し、エステル部位を導入する方法を開発した。一般に、ベンジル位とアミンの α 位の反応性には類似性があり、ポ

リアミン合成に応用できる知見である。なお、本条件を用いて、(2-2)のポリアミン酸化反応を発見した。

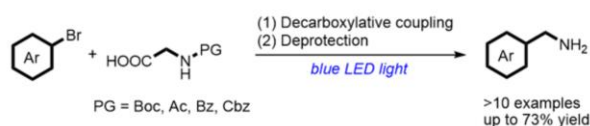
(4-2) ベンジル位の NCS 化反応の開発 (Org. Lett. 2022)



(4-1)の研究に関連して、ベンジル位の C-H 結合を変換し、ベンジレイソチオシアネート(BITC)を合成する手法を開発した。本手法では、一度に2つの窒素部位を導入でき、広義のポリアミン合成を達成

した。さらに BITC は気孔開口阻害分子として有力であり、相原先生と共同研究を進めている。

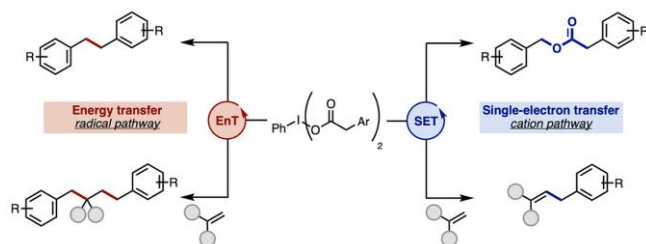
(4-3) ベンジルアミン合成法の開発 (Synlett 2023)



BITC 合成の有用な前駆体として、ベンジルアミンがある。しかし、ベンジルアミンの合成手法は限られていた。ここでは光触媒を用いる新しいベンジルアミン合

成を開発した。得られたベンジルアミンは簡単に対応する BITC に誘導することができた。

(4-4) スイッチ型の脱炭酸カップリング反応の開発 (J. Am. Chem. Soc. 2024)

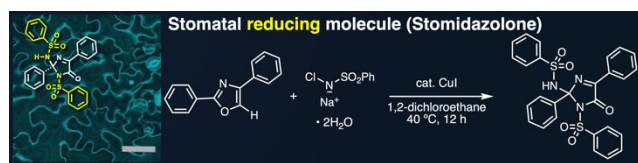


ダイマーや非天然アミノ酸の合成をおこなった。

植物分子創出において、多様な分子合成法の開発が必要である。ここでは、同一のアリール酢酸から複数の生成物を一挙に合成する手法を確立した。光触媒に関する知見が広がるのみならず、生物活性分子

研究テーマ 5 「共同研究を基盤とした植物分子創出」

(5-1) 気孔減少分子の発見 (bioRxiv 2023)



当初、気孔開口阻害分子 SIM*の単工程合成を目的とし、反応開発を行っていた。その結果、セレンディピティ的な反応が起こり、新しい構造のイミダゾロンが得られた。得られたイミダゾロンはさらに興味深いことに、植物気孔の数を減らす活性があることを明らかにした。

当初、気孔開口阻害分子 SIM*の単工程合成を目的とし、反応開発を行っていた。その結果、セレンディピティ的な反応が起こり、新しい構造のイミダゾロンが得られた。

3. 今後の展開

(1) 植物分子の社会実装への挑戦

耐塩性を付与する第 4 級アンモニウム塩を発見している。これを社会実装に繋げていく。

(2) 生物活性発見済みの分子の研究

これまでの研究から、活性を有するポリアミン分子が見つかった。しかし、これらの分子の誘導化や生成物の活性調査に関して本調査を行えておらず、作用機序解明などの取り組むべき課題が多く残されている。有機合成反応の開発を通して、多様な分子を提供し、植物学の発展に繋げる。

4. 自己評価

今回の研究目標は、「ポリアミン合成手法の確立」ならびに「植物活性ポリアミン創出」という内容で取り組んだ。一連の研究を通して、11 報の論文(内プレプリントが 2 報)、4 報の総説、1つの特許が成果として得られた。以上のことから、当初の研究目的を達成し、さらに開始前の想像を超える新たな植物分子創出を成し遂げた。研究の進め方という観点からは、さきがけのサポートのお陰で必要な分析機器や実験器具が導入でき、極めて順調に進展したと考えている。心から感謝申し上げる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数:11件(内 preprint 2件)

1. Bumpei Maeda, Yusuke Aihara, Ayato Sato, Toshinori Kinoshita, <u>Kei Murakami*</u> “Photo-induced Synthesis of Thiocyanates through Hydrogen Atom Transfer and One-pot Derivatization to Isothiocyanates” <i>Org. Lett.</i> 2022, 24, 7366–7371. BITC は植物の気孔開口を阻害する分子である（名大木下先生、相原先生との共同研究。研究の経緯から、本さきがけ研究の業績には含めていないが、責任著者として <i>Nature Comm.</i> 2023 にて報告済み）。この研究に着想を受け、光を用いるベンジル位にイソチオシアナート基を導入する反応を開発した。酸化剤として Selectfluor を使用して、効率的にベンジルチオシアナートの誘導体を合成し、ワンポットで異性化を行うことで、イソチオシアナート化を実現した。
2. Yota Sakakibara, Kenichiro Itami, <u>Kei Murakami*</u> “Switchable Decarboxylation by Energy- or Electron-Transfer Photocatalysis” <i>ChemRxiv</i> 2022, DOI:10.26434/chemrxiv-2022-drf9p <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2024, 146, 1554–1562. 植物分子創出を鑑みた際、2 つの分子を効率的に繋げ、多様な分子を合成する手法の開発が重要である。今回、光触媒を用いる脱炭酸型のカップリング反応において、用いる触媒を変えることにより生成物をスイッチすることが可能となった。これにより、同一の原料から多様な生成物を導くことができるようになった。
3. Yuta Makihara, Bumpei Maeda, Ryohei Akiyoshi, Daisuke Tanaka, <u>Kei Murakami*</u> “Functionalized polyamine synthesis with photoredox catalysis” <i>ChemRxiv</i> 2023. DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-tc9xx <i>Chem. Eur. J.</i> 2024, 30, e202304374. 光触媒を用いるポリアミンの官能基化手法を開発した。これにより、様々なポリアミン誘導体を簡便に合成できるようになった。さらに、プローブ分子の合成にも成功した。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 1 件 (特許公開前のものは件数にのみ含む)

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

1. “アクティビティ向上を目指して～自分とラボと植物分子～” 第 6 回 ACE meeting, 九州大学, 2023/10/28
2. “植物分子を有機化学で創りだす” 第 64 回植物バイテクシンポジウム, 京都府立大学, 2023/9/28
3. “生物活性発見を見据えた含窒素分子の反応開発” 第 43 回有機合成若手セミナー, 京都工芸繊維大学, 2023/8/8
4. “生物活性分子創出に向けた含窒素分子合成” 第 82 回パネル討論会, 岡山大学, 2023/5/20
5. “新反応開発と含窒素分子ライブラリー構築” 筑波大学 Tristar セミナー, オンライン, 2023/4/21
6. “含窒素分子の新合成” 第 56 回有機反応若手の会, オンライン, 2022/8/4.
7. “含窒素分子の触媒的合成” 第6回有機若手ワークショップ(京都大学大学院理学研究科化学専攻), オンライン, 2021/11/16.

受賞

2022 年 4 月 宇部興産学術振興財団 第 62 回学術奨励賞
2021 年 4 月 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞

総説

1. Bumpei Maeda, <u>Kei Murakami</u> * “Recent Advancement in the Synthesis of Isothiocyanates” <i>Chem. Commun.</i> 2024 , 60, 2839–2864.
2. Yota Sakakibara, Kenichiro Itami, <u>Kei Murakami</u> * “Divergent transformation of carboxylic acids through photocatalytic decarboxylation with hypervalent iodine reagents” <i>J. Syn. Org. Chem. Jpn.</i> 2023 , 81, 1050–1061.
3. <u>Kei Murakami</u> * “Development of annulative coupling and aromatic amination toward the synthesis of structurally new aromatic amines” <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> 2023 , 96, 591–600.
4. Yota Sakakibara, <u>Kei Murakami</u> * “Switchable divergent synthesis using photocatalysis” <i>ACS Cat.</i> 2022 , 12, 1857–1878.