

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：34504

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22251

研究課題名(和文)ヘテロ官能基化芳香環による気孔運動制御

研究課題名(英文)Inhibition of light-induced stomatal opening with aromatic amines

研究代表者

村上 慧 (Murakami, Kei)

関西学院大学・理学部・准教授

研究者番号：90732058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：気孔とは葉の表皮に存在する1対の孔辺細胞に取り囲まれてできる孔のことである。気孔は開口して、二酸化炭素を取り込むと同時に、水と酸素を蒸散する。したがって、気孔の開口度を制御することにより、水の蒸散量をコントロールできることが知られていた。今回、合成した芳香族アミン分子(SIM1)が気孔開口を阻害するという発見をもとに、構造活性相関研究を通して、より活性の高い分子の創出を目指した。母骨格となるオキサゾールを種々合成したのち、芳香族アミノ化によってSIM1誘導体の合成を行った。さまざまな分子の活性を調査したところ、SIMのスルホンイミドを脱保護したSIM3*が高い活性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、基礎科学的な有機反応開発によって得られた生成物から、気孔開口を阻害する分子を発見した内容である。特に有機反応開発で行う適用範囲の検討により得られた生成物そのまま構造活性相関研究に応用可能であり、分子の活性に対する情報を一挙に得られる。反応開発の利点を活かした分野横断的研究であり、有機化学と植物学の共同研究により、新しい生物活性分子を創出した。同様のアプローチは展開が可能であり、今後の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed various C-H amination reactions and, with these reactions in hand, prepared a C-H amination-based arylamine collection. Through phenotype-based screening, we have evaluated the bioactivity of the arylamines towards plant stomata. From the collection, we accomplished the successful identification of the lead candidate SIM1 (a sulfonimidated 2,4-diphenyloxazole) that inhibits light-induced stomatal opening. Further structure-activity relationship (SAR) study allowed us to prepare an array of SIM1 derivatives. This led to the identification of SIM3* (a sulfonamidated oxazole) which showed stronger activity and greater selectivity towards the stomatal opening cascade. Since stomata play an important role in regulating leaf transpiration, it is expected that our research will lead to the development of drought tolerance-conferring agrochemicals.

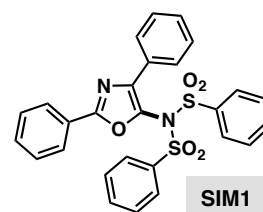
研究分野：有機化学

キーワード：aromatic amination stomata

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気孔とは葉の表皮に存在する1対の孔辺細胞に取り囲まれてできる孔のことである。気孔は開口して、二酸化炭素を取り込むと同時に、水と酸素を蒸散する。したがって、気孔の開口度を制御することにより、水の蒸散量をコントロールできることが知られていた。実際、気孔閉鎖能力を強化した遺伝子組み換えの乾燥耐性植物がすでに開発されていた。これに対して、本研究では遺伝子組み換え技術ではなく、有機分子による気孔運動制御技術の開発に取り組んだ。



研究開始当初、これまでに作成した芳香族アミン分子のライブラリから気孔の開口を阻害するシード分子 (SIM1) をすでに見つけていた。この芳香族アミンライブラリは、芳香族アミノ化反応によって得られる分子群から構成されたものである。

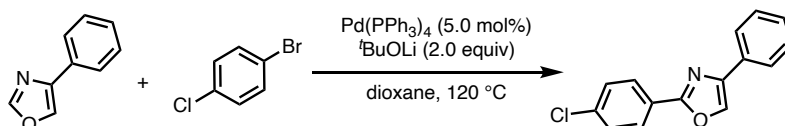
2. 研究の目的

本研究では、気孔開口を阻害する分子 SIM1 をシード分子として、構造活性相関研究を通して、より活性の高い分子の創出を目指した。

3. 研究の方法

SIM1 の誘導体合成を以下の通り行った。まず原料となるジアリールオキサゾールについては、(1) アリールオキサゾールのパラジウム触媒によるアリール化、もしくは(2) α -臭化ケトンとアミドを用いる環化反応のいずれかにより合成した。

(1) アリールオキサゾールのパラジウム触媒によるアリール化[1]



代表的な合成を上式に示す。すなわち 4-フェニルオキサゾールに対して、パラジウム触媒とリチウム tert-ブトキシド存在下、1-ブロモ-4-クロロベンゼンを反応させた。その結果、良好な収率で対応するジアリールオキサゾールを与えた。同様の手法により、図1に示すジアリールオキサゾールを種々合成した。

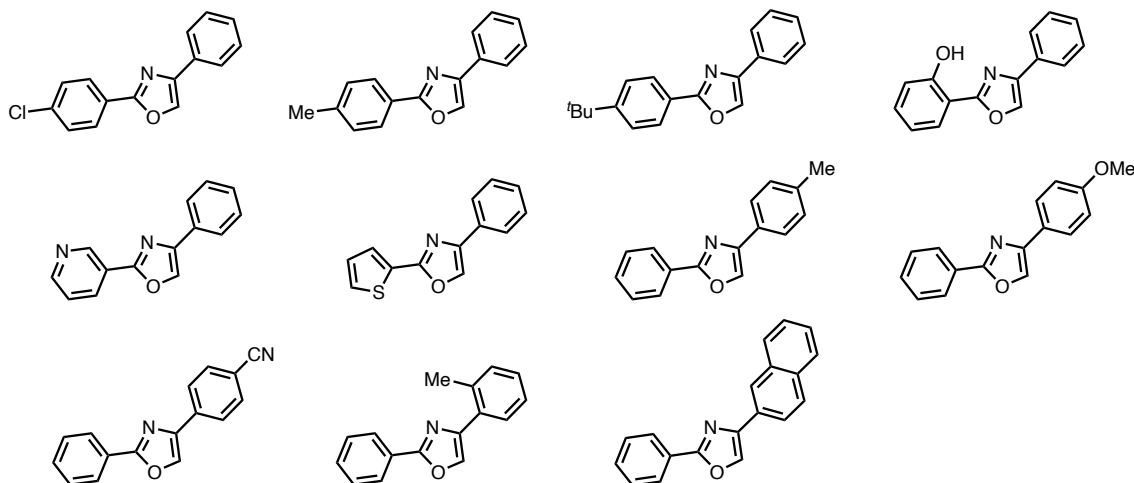
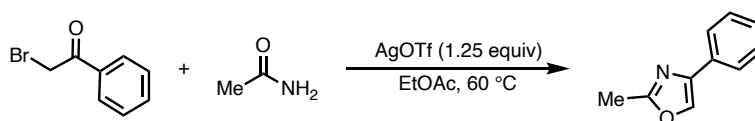


図1. 合成したジアリールオキサゾール

(2) α -臭化ケトンとアミドを用いる環化反応[2,3]



代表的な合成を上式に示す。すなわち α -臭化アセトフェノンに対して、アセトアミドを銀塩存在下、反応させた。その結果、対応する2置換オキサゾールを合成することができた。同様の手法により、図2に示す種々の2置換オキサゾールもしくはチアゾールを合成した。

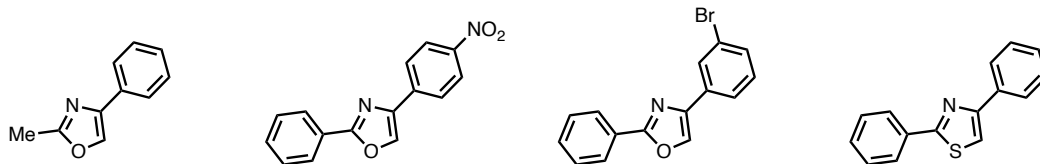
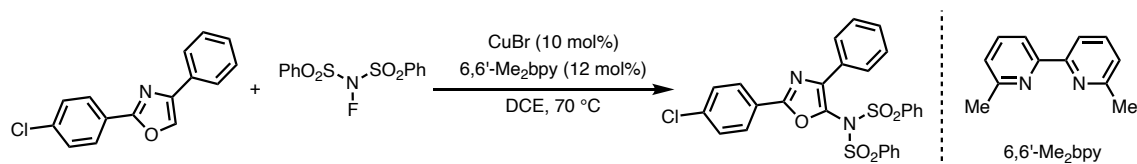


図2. 合成した2置換オキサゾールとチアゾール

これらによって、合成したオキサゾール誘導体を出発原料として、SIM 誘導体の合成に取り組んだ。すなわち、(3) 銅触媒を用いる芳香族アミノ化、(4) 光触媒を用いる芳香族アミノ化、もしくは(5) DDQを用いる芳香族アミノ化を用いて合成した。

(3) 銅触媒を用いる芳香族アミノ化[4,5]



代表的な合成を上式に示す。すなわち2,4-ジアリールオキサゾールに対して、銅触媒存在下、NFSI (*N*-フルオロジフェニルスルホンイミド) を反応させた。その結果、対応する芳香族アミンを効率的に合成できた。同様の手法により、図3に示す種々の芳香族アミンを合成した。

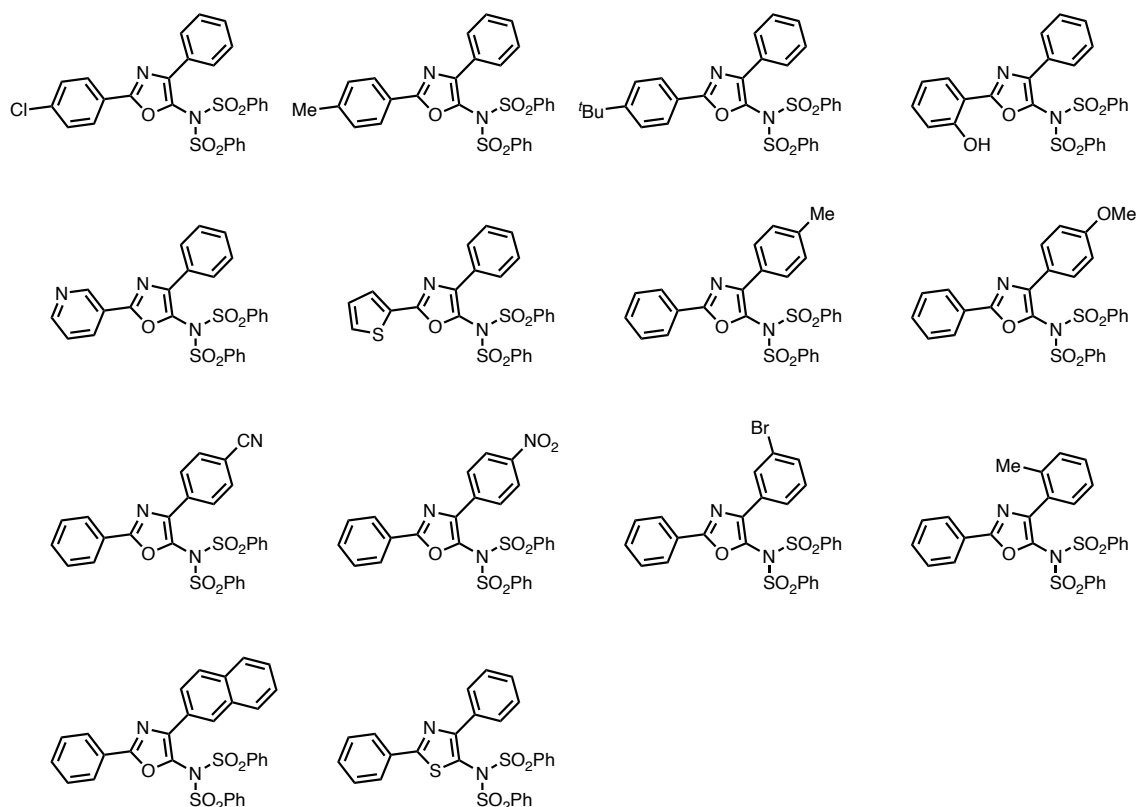
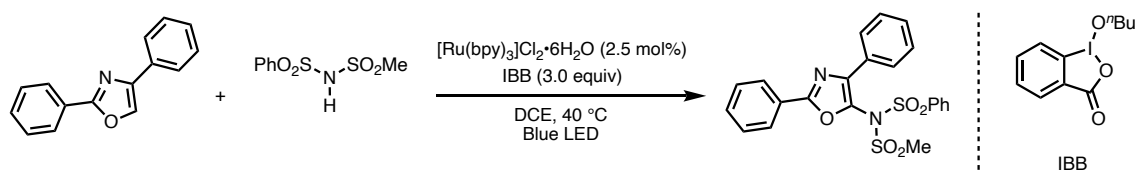


図3. 合成した芳香族アミン

(4) 光触媒を用いる芳香族アミノ化[6]



代表的な合成を上式に示す。すなわちジアリールオキサゾールに対して、光触媒存在下、IBBを酸化剤として、スルホンイミドを作用させたところ、対応する生成物が得られた。同様の手法により、図4に示す芳香族アミンを合成した。

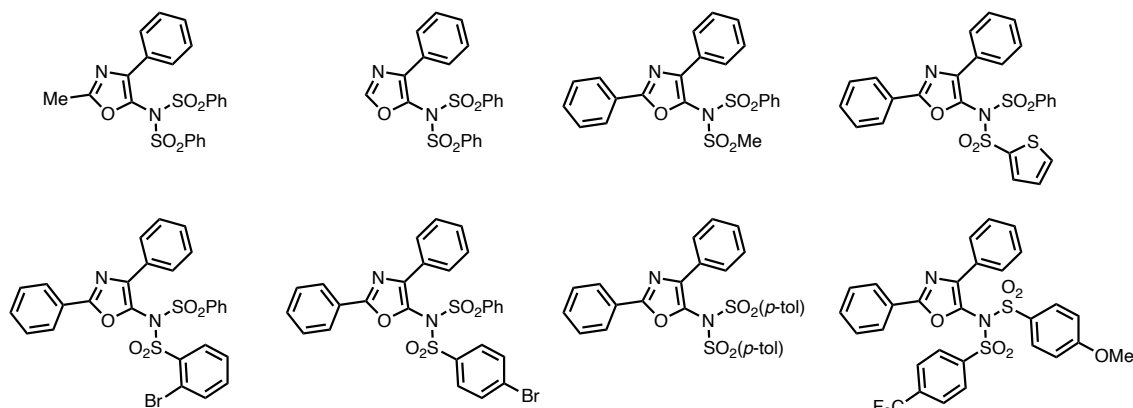
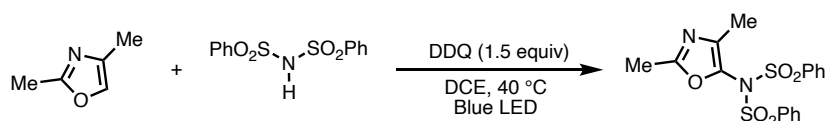


図4. 合成した芳香族アミン

(5) DDQを用いる芳香族アミノ化[7]



上式に示した通り、ジメチルオキサゾールに対して、DDQ存在下、光照射下、スルホンイミドを作用させたところ、対応する目的物が得られた。

上記の手法によって得られた芳香族アミン上のスルホンイミド基については、脱保護が可能であり、エチレンジアミンを作用させることにより、対応するスルホンアミド体を得ることができた (図5)。[6]

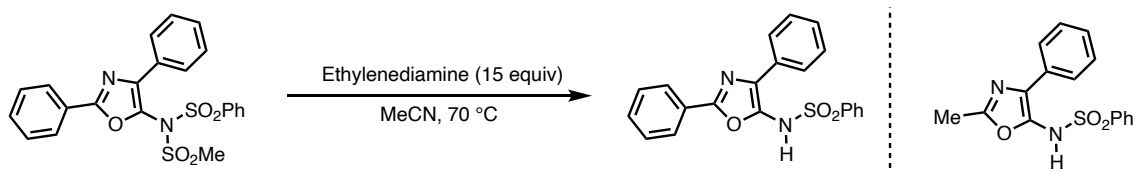


図5. スルホンイミドの脱保護

以上のように合成した芳香族アミン (SIM1 誘導体) を用いて、気孔開口阻害効果について評価を行った。

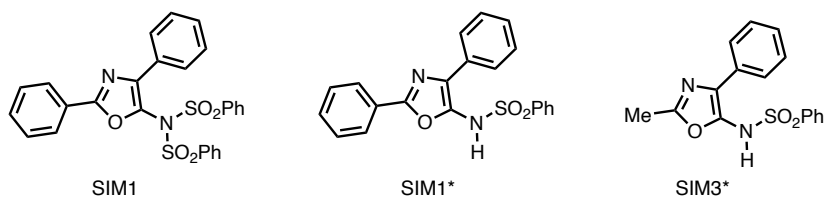
4. 研究成果

種々の誘導体の活性を評価したところ、SIM1 誘導体であるSIM1*が強い活性を示すことが明らかになった (SIM1: IC₅₀ = 44.9

μM に対して、SIM1*: IC₅₀ = 11.5 μM)。さらに SIM3*は同等程度の活性を示すことに加えて、気孔開口カスケードに選択的に作用している可能性が示された。[8]

[References]

1. Besselièvre, F., Lebrequier, S., Mahuteau-Betzer, F. & Piguel, S. C-H Bond Activation: A Versatile Protocol for the Direct Arylation and Alkenylation of Oxazoles. *Synthesis* 3511–3518 (2009).
2. Bailey, J. L. & Sudini, R. R. Synthesis of 2,4- and 2,4,5-Substituted Oxazoles via a Silver Triflate Mediated Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **55**, 3674–3677 (2014).
3. Narsaiah, A. V., Ghogare, R. S. & Biradar, D. O. Glycerin as Alternative Solvent for the Synthesis of Thiazoles. *Org. Commun.* **4**, 75–81 (2011).
4. Kawakami, T., Murakami, K. & Itami, K. Catalytic C-H imidation of aromatic cores of functional molecules: ligand-accelerated Cu catalysis and application to materials- and biology-oriented aromatics. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 2460–2463 (2015).



5. Haines, B. E., Kawakami, T., Kuwata, K., Murakami, K., Itami, K. & Musaev, D. G. Cu-Catalyzed Aromatic C–H Imidation with *N*-Fluorobenzenesulfonimide: Mechanistic Details and Predictive Models. *Chem. Sci.* **8**, 988–1001 (2017).
6. Ito, E., Fukushima, T., Kawakami, T., Murakami, K. & Itami, K. Catalytic Dehydrogenative C–H Imidation of Arenes Enabled by Photo-Generated Hole Donation to Sulfonimide. *Chem* **2**, 383–392 (2017).
7. Sakakibara, Y., Ito, E., Kawakami, T., Yamada, S., Murakami, K. & Itami, K. Direct Coupling of Naphthalene and Sulfonimides Promoted by DDQ and Blue Light. *Chem. Lett.* **46**, 1014–1016 (2017).
8. Toda, Y., Perry, G. J. P., Inoue, S., Ito, E., Kawakami, T., Narouz, M. R., Takahashi, K., Aihara, Y., Maeda, B., Kinoshita, T., Itami, K., Murakami, K. Identification of stomatal-regulating molecules from de novo arylamine collection through aromatic C–H amination. *Sci. Rep.* **12**, 949 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamada Shuya, Flesch Kaylin Nicole, Murakami Kei, Itami Kenichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Rapid Access to Kinase Inhibitor Pharmacophores by Regioselective C-H Arylation of Thieno[2,3-d]pyrimidine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1547 ~ 1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toda Yosuke, Perry Gregory J. P., Inoue Shimpei, Ito Eri, Kawakami Takahiro, Narouz Mina R., Takahashi Koji, Aihara Yusuke, Maeda Bumpei, Kinoshita Toshinori, Itami Kenichiro, Murakami Kei	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of stomatal-regulating molecules from de novo arylamine collection through aromatic C-H amination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-04947-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 7件/うち国際学会 9件）

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 窒素に着目した反応開発と生物活性分子の創出
3. 学会等名 ACE meeting online II (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jaehyun Jung, Yota Sakakibara, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 Photoredox-catalyzed Decarboxylative Cross-coupling of Aryl Halides and Glycine
3. 学会等名 The 9th JACI/GSC Symposium (Online)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jaehyun Jung, Yota Sakakibara, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 Photoredox-catalyzed direct aminomethylation towards aryl bromides: Straightforward synthesis of primary benzylamine
3. 学会等名 GTR Annual Meeting 2020 (Online)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jaehyun Jung, Yota Sakakibara, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 Photoredox-catalyzed direct aminomethylation towards aryl bromides
3. 学会等名 3rd ICRoDD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jaehyun Jung, Yota Sakakibara, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 Photoredox-catalyzed decarboxylative direct aminomethylation towards aryl bromides: Straightforward synthesis of primary benzylamine
3. 学会等名 IRCCS 第4回国際シンポジウム “Multidimensional control over material structure and function” (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jaehyun Jung, Yota Sakakibara, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 光レドックス触媒が駆動するハロゲン化アリールの脱炭酸型アミノメチル化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榊原陽太, 村上慧, 伊丹健一郎
2. 発表標題 光レドックス触媒が駆動するアリール酢酸の脱炭酸型変換
3. 学会等名 ACE meeting online II
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榊原陽太, 村上慧, 伊丹健一郎
2. 発表標題 Decarboxylative transformation modulated by photocatalyst
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原聡志, 古賀義人, 村上慧, 伊丹健一郎
2. 発表標題 Synthesis of negatively curved polyaromatics by annulative coupling that forms an eight-membered ring
3. 学会等名 GTR Annual Meeting 2020 (Online)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 Catalytic aromatic functionalization toward unexplored functional molecules
3. 学会等名 the second ACES & GDCh Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 Catalytic aromatic functionalization toward unexplored functional molecules
3. 学会等名 2019 International C-H Functionalization Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 有機化学が創りだす次世代機能性分子
3. 学会等名 名大MIRAI GSC第1ステージ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 Catalyst-enabling aromatic functionalization ~Annulative coupling and C-H amination~
3. 学会等名 The 2nd Hybrid Wakate Dojo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 Catalyst-enabling aromatic functionalization toward synthesis of unexplored functional molecules
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jaehyun Jung, Yota Sakakibara, Kei Murakami, and Kenichiro Itami
2. 発表標題 Decarboxylative methylamination of aryl halides toward the synthesis of benzylamine derivatives
3. 学会等名 The 3rd IRCCS _ The 2nd Reaction Infography Joint International Symposium: “Reaction Imaging Meets Materials Science” (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bumpei Maeda, Genki Mori, Yota Sakakibara, Akiko Yagi, Kei Murakami, and Kenichiro Itami
2. 発表標題 Switchable sp ² /sp ³ C-H acylation of N-alkylaniline via EDA complex
3. 学会等名 The 3rd IRCCS _ The 2nd Reaction Infography Joint International Symposium: “Reaction Imaging Meets Materials Science” (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yota Sakakibara, Eri Ito, Phillipa Cooper, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 Photoredox-catalyzed decarboxylative functionalization of arylacetic acids
3. 学会等名 IBS-CCHF, ITbM, NSF-CCHF Joint Summer Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bumpei Maeda, Yota Sakakibara, Kei Murakami, Kenichiro Itami
2. 発表標題 Development of new HAT reagent to functionalize terminal C-H of alkyl group
3. 学会等名 NU-UoE JD and JSPS Core-to Core Joint-Workshop on “New Horizons in Chemistry and Materials Science” (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榑原 陽太, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 Synthesis of benzoate esters with photoredox catalyst
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鄭 在_, 榑原 陽太, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 光レドックス触媒が駆動するハロゲン化アリールとグリシンの脱炭酸型カップリング
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鄭 在_, 榑原 陽太, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 Photoredox-catalyzed Decarboxylative Cross-coupling of Aryl Halides and Glycine
3. 学会等名 2019年度 GTR年次報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田 文平, 森 元気, 榑原 陽太, 八木 亜樹子, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 Photoinduced C-H acylation of arylamine
3. 学会等名 2019年度 GTR年次報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田 文平, 森 元気, 榊原 陽太, 八木 亜樹子, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 EDA錯体を経由するN-アルキルアニリンのスイッチング可能なsp ² /sp ³ C-Hアリール化反応
3. 学会等名 Exciting Organic Chemistry with Light _ GTR/ITbM Chemistry Workshop 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田 文平, 森 元気, 榊原 陽太, 八木 亜樹子, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 Control of site selectivity of HAT reaction with bulkiness
3. 学会等名 統合物質第5回国内シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田 文平, 榊原 陽太, 村上 慧, 伊丹 健一郎
2. 発表標題 Development of new HAT reagent to functionalize terminal C-H of alkyl group
3. 学会等名 ITbM コンソーシアム 2019年度第3回ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上慧
2. 発表標題 含窒素分子の触媒的合成
3. 学会等名 第6回有機若手ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------