

新規カルボキサミド保護基
4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-methoxybenzyl (SiMB) 基の開発と
環化促進補助基としての応用

北大院薬 ○村中 一大、市川 聡、松田 彰

【はじめに】 Heat shock protein 90 (Hsp90) はタンパク質の機能と安定性を調節する ATP 依存性の分子シャペロンであり、その基質となるタンパク質 (クライアント) には細胞周期や細胞増殖に関与する情報伝達タンパク質が多く含まれる。Hsp90 の阻害は複数の癌関連クライアントの機能発現抑制につながるため、Hsp90 阻害剤は一剤で多くの癌化情報伝達経路を同時に阻害することが可能であり、Hsp90 は癌化学療法の新たな分子標的として期待されている¹。我々は新規小分子 Hsp90 阻害剤開発を目的として、Hsp90 の天然基質である ATP と ATP 競合型 Hsp90 阻害天然物ゲルダナマイシン² の Hsp90 への特徴的な結合様式に着目し、これら 2 種の Hsp90 への結合に重要な部分構造を抽出・融合したシクロファン型アデノシン誘導体 **1** を設計した (Figure 1)。 **1** の合成研究において、塩基性条件で除去可能な新規 *N*-ベンジル型カルボキサミド保護基 4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-methoxybenzyl (SiMB) 基を開発したので、以下に述べる。

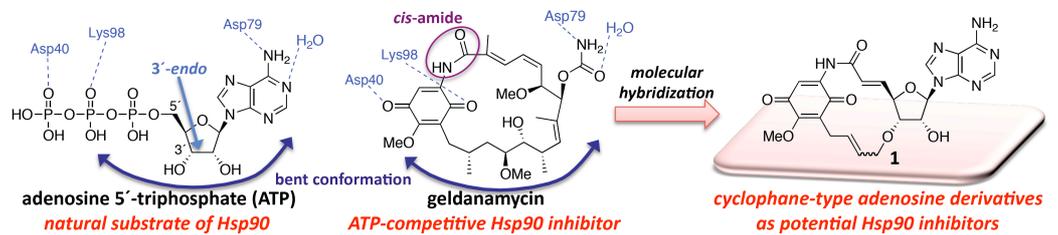
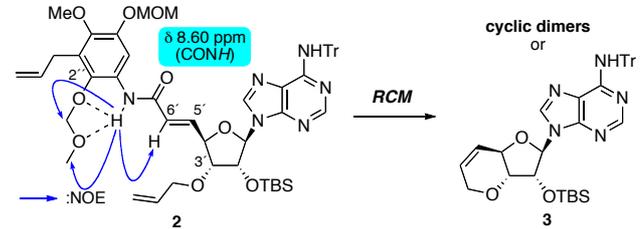


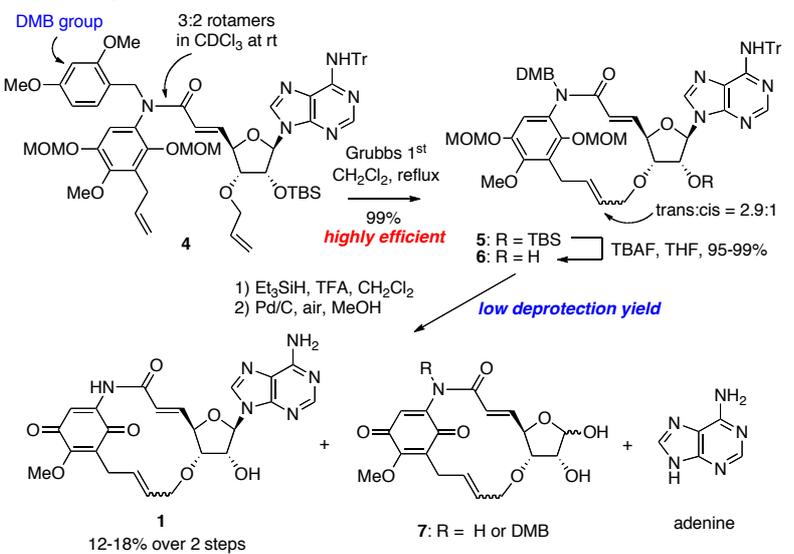
Figure 1. Molecular design

【第一世代合成法】 鍵となる 14 員環シクロファン骨格の構築には閉環メタセシス反応 (RCM) を用いることにした。まず 3'-*O*-allyladenosine から 5 工程で環化前駆体である (*E*)- α,β -不飽和カルボキサミド **2** を合成し、様々な条件で RCM を検討した (Scheme 1)。しかし、望みとするシクロファンは全く得られず、環状二量体や 5',6'-オレフィン部位が反応した **3** が得られるのみであった。¹H NMR による構造解析から、**2** はアミド水素が 2' 位 MOM 基と水素結合を形成し、環化に不利な *trans*-アミド配座に固定されていることが示唆された。そこで次に、環化前駆体の分子内水素結合形成を防止し、立体配座の変化を誘導するためにカルボキサミド窒素を 2,4-dimethoxybenzyl (DMB) 基で保護することにした³ (Scheme 2)。 *N*-DMB 保護体 **4** の RCM を検討したところ、反応は速やかに進行し、*trans*-、*cis*-環化体 **5** を得ることができた。導入した DMB 基は環化補助基として非常に効果的であり、環内に二重結合を二カ所含むひずみの大きな 14 員環シクロファンをほぼ定量的に合成することができた。続いて、得られた **5** の 2' 位 TBS 基の除去、TFA 処

Scheme 1. Initial approach to construct 14-membered cyclophane



Scheme 2. Synthesis of **1** via DMB-assisted RCM

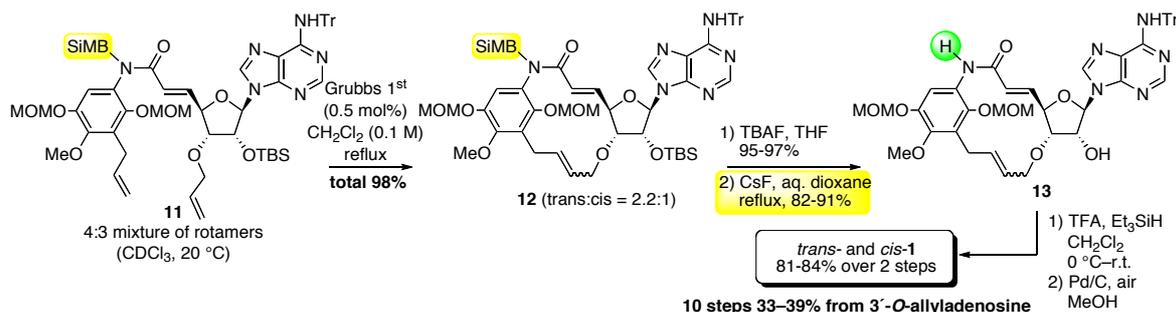


理による保護基の一斉除去を行った後、ヒドロキノン部を酸化して標的化合物である **1** を合成した⁴。しかし、酸処理による最終脱保護過程で DMB 基の除去に長時間を要し、グリコシド結合の加水分解が起きてしまうために、**1** は低収率でしか得ることができなかった。そこで DMB 基に代わる環化補助保護基を検討することにした。

【SiMB 基の開発】我々は RCM において DMB 基と同様の環化補助効果を期待でき、酸加水分解以外の条件でも除去可能な新規カルボキサミド保護基として、DMB 基の 1 つの MeO 基を TBSO 基に置換した SiMB 基を考案した (Scheme 3)。SiMB 基を塩基性脱シリル化条件に付した場合、*p*-キノンメチドとして除去されると考え、種々の塩基による除去条件を検討した (Table 1)。検討の結果、TBAF や CsF、K₂CO₃ で加熱処理した場合、SiMB 基を除去可能であった。また、いずれの条件においても microwave 照射が有効であり、反応時間を劇的に短縮できた。

【SiMB 基を適用した **1** の改良合成】穏和な塩基性条件で除去可能な SiMB 基を開発できたので、**1** の合成に適用した (Scheme 4)。SiMB 基を導入した **11** の RCM は DMB 体 **4** と同様に円滑に進行し、収率 98% で環化体 **12** を得ることができた。また本反応は低触媒量、高濃度条件においても問題なく進行した。**12** の TBS 基の除去後、含水ジオキサン中、CsF と加熱処理することで SiMB 基を脱保護し、**13** へと変換することができた。脱保護が困難であったカルボキサミド部位の保護基を先に除去できたため、その後の酸処理による脱保護は短時間で完結し、続くベンゾキノンへの酸化を経て、**1** を高収率で合成することができた。新規開発した SiMB 基を適用することで、RCM と脱保護過程の各収率を劇的に改善し、効率的な **1** の合成法を確立できた (10 工程 33-39%)。

Scheme 4. Improved Synthesis of **1** using a SiMB Group as a Cyclization Auxiliary.



本発表では、新規開発した SiMB 基の除去条件、基質適用範囲の検討、**1** およびその誘導体合成の詳細について述べる。

【参考文献】

- Whitesell, L.; Lindquist, S. L. *Nature Rev. Cancer* **2005**, *5*, 761-772.
- a) Deboer, C.; Meulman, P. A.; Wnuk, R. J.; Peterson, D. H. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442-447.
b) Whitesell, L.; Shifrin, S. D.; Schwab, G.; Neckers, L. M. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 1721-1728.
- N*-DMB 基を環化補助基として用いた RCM による pseudocyclic peptide の合成が報告されている。Creighton, C. J.; Reitz, A. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 893-895.
- Muranaka, K.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5102-5106.

Scheme 3. 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methoxybenzyl (SiMB) group

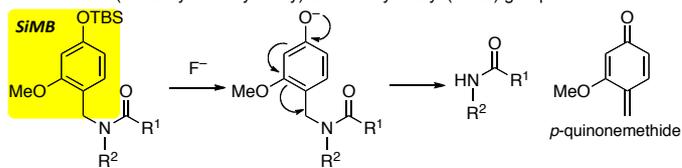


Table 1. Deprotection of SiMB group

Entry	Conditions	Time	Yield (%) ^a
1	TBAF, THF, rt	24 h	trace (98) ^b
2	TBAF, THF, MW, 150 °C	10 min	97
3	CsF, aq. 1,4-dioxane, reflux	12 h	93
4	CsF, aq. 1,4-dioxane, MW, 150 °C	20 min	95
5	K ₂ CO ₃ , MeOH, reflux	9 h	90
6	K ₂ CO ₃ , MeOH, MW, 100 °C	10 min	93
7	80% aq. TFA, rt	30 min	84
8	DDQ, CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O, rt	30 h	83
9 ^c	DDQ, CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O, rt	20 min	95

^a Isolated yield.

^b TLC analysis. The yield shown in parentheses is an isolated yield of **10** to which the removal of the TBS group occurred.

^c **10** was used as a substrate.