

p53-Hdm2 相互作用阻害活性を示す Siladenoserinol A の誘導体合成と生物活性評価

(筑波大院数理物質¹・熊大院薬²) ○笹岡 浩平¹・羽野 航平¹・人羅 勇気²・塚本 佐知子²・吉田 将人¹・木越 英夫¹

Synthesis and Biological Evaluation of Siladenoserinol A Analogues (¹*Degree Programs in Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*, ²*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University*) ○Kohei Sasaoka,¹ Kohei Hano,¹ Yuki Hitora,² Sachiko Tsukamoto,² Masahito Yoshida,¹ Hideo Kigoshi¹

Siladenoserinol A (**1**), isolated from a tunicate of the family Didemnidae in Indonesia, possesses a 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane skeleton with two long carbon chains containing unique sulfamated serinol and glycerophosphocholine moieties¹⁾. **1** was found to inhibit the interaction between the tumor suppressor protein p53 and its inhibitor Hdm2. For clarification of the mechanism of action of **1**, we planned to synthesize its analogues having the diastereomeric bicycloketal skeleton. To construct the bicycloketal skeleton, we successfully found reaction conditions in one-pot using a gold catalyst, which resulted in an improvement in the number of synthetic steps and the yield of the product with the bicycloketal skeleton. In this presentation, details of analogue synthesis and biological evaluation will be presented.

Keywords : Marine natural product; p53; protein-protein interaction

Siladenoserinol A (**1**)は、インドネシア沖の群体ホヤから単離・構造決定された海洋天然物であり、硫酸化セリノールとグリセロホスホコリンをそれぞれ含む2つの側鎖が結合した特徴的なビスクロケタル骨格を中心骨格として有する¹⁾。**1**は、がん抑制タンパク質 p53 とその負の調整因子 Hdm2 との相互作用を阻害する。この活性発現機構の解明に向けて、**1**のビスクロケタル骨格の立体異性体を中心骨格として有する誘導体の合成を検討した。中心骨格構築において、金触媒を用いた一段階(one-pot)での環化条件を見出し、鍵中間体の合成の短工程化・収率向上に成功した。本発表では、誘導体合成の詳細に加え、生物活性評価の結果についても報告する。

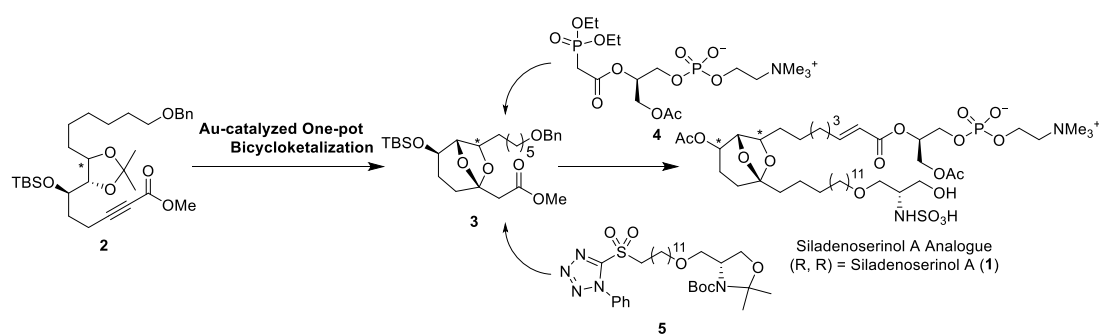


図 1 Siladenoserinol A 誘導体の合成

Reference

1) Nakamura, Y.; Kato, H.; Nishikawa, T.; Iwasaki, N.; Suwa, Y.; Rotinsulu, H.; Losung, F.; Maarisit, W.; Mangindaan, R. E. P.; Morioka, H.; Yokosawa, H.; Tsukamoto, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 322–325.