



Title	Radical-Based Synthetic Approaches to Bioactive Natural Products and Their Biological Investigations
Author(s)	Moustafa, Gamal
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/52255">https://hdl.handle.net/11094/52255</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name ( Gamal Abdeltawab Idris Moustafa )	
Title	Radical-Based Synthetic Approaches to Bioactive Natural Products and Their Biological Investigations (ラジカル化学を基盤とする生物活性天然物合成と生物活性評価)
<p>Natural products continue to serve as valuable sources of new medicinal leads. The author's laboratory has been deeply engaged in the total synthesis of bioactive natural products with a keen interest in the use of radical chemistry in complex molecule synthesis. The present thesis demonstrates the utility of free radicals to accomplish the total synthesis of two structurally unique bioactive natural products, platencin and ligudentatol, as well as their biological evaluations.</p> <p>Platencin is a potent antibiotic with a broad-spectrum inhibitory activity against Gram positive pathogens. The author disclosed, in section 1.3 of the thesis, the discovery of the potent antimycobacterial activity of platencin against various <i>mycobacterium spp.</i> including the multi-drug-resistant and extensively multi-drug-resistant tuberculosis strains, which would pave the way for new antitubercular drug development. In addition, we identified the molecular target of platencin to be Mt-KasB, an essential enzyme in mycobacterial fatty acid synthesis.</p> <p>Due to the poor pharmacokinetic property of platencin, however, clinical application of the natural antibiotic has been hampered. Therefore, new analogues with better physicochemical properties suitable for drug development are demanded. To address this problem, we launched a 2<sup>nd</sup>-generation synthesis of platencin that would allow us to access a range of platencin analogues. As described in section 1.4.3, we established a new concise and robust access to platencin and its analogues employing a novel decarboxylative radical cyclization strategy in which an alkynyl silyl ester was used as a substrate in combination with Pb(OAc)<sub>4</sub> as an oxidant and 1,4-dioxane as a hydrogen donor. The new route to platencin established in this study has also led to the discovery of a potent antimycobacterial platencin analogue.</p> <p>Ligudentatol is a phenolic norsesquiterpene isolated from <i>Ligularia dentata</i>. It has a unique skeleton composed of a polysubstituted phenolic motif fused to a chiral aliphatic ring. Its unique structure and unexplored biological activity have inspired us to devise new approach to this natural phenol. As described in the second chapter of the thesis, we successfully established an enantiospecific synthesis of natural and unnatural ligudentatol based on the development of a new programmed aromatization protocol enabled by phenylseleno group transfer radical cyclization and subsequent oxidative eliminations. The new route to ligudentatol and its unnatural enantiomer has allowed us to evaluate their antiproliferative activity for the first time showing their comparable moderate cytotoxicity toward various cancer cell lines.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Gamal Abdeltawab Idris Moustafa )			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教 授	藤岡 弘道
	副 査	教 授	小比賀 聡
	副 査	准教授	好光 健彦

## 論文審査の結果の要旨

魅力的な生物活性を示す天然物の多くは、特有の機能を司る精緻な化学構造を有している。これら天然物に見出される化学構造を自在に構築するための有機合成手法並びに合成戦略の開拓は、特に創薬等の物質創製を基軸とする研究領域において近年益々重要性を増している。すなわち、現代有機合成化学の粋を集めた生物活性天然物の化学合成は、先端科学の発展を支えているといえよう。

申請者は、ユニークな縮環骨格を有する生物活性天然物プラテンシン並びにリグデントールに着目し、それぞれの特異な分子骨格の構築に対してラジカル化学を基盤とする独自の有機合成手法・戦略を駆使し、両者の全合成を達成すると共に医薬創製に向けた生物活性評価研究を展開した。その結果、プラテンシンを対象とする上記研究においては、アルキニルカルボン酸誘導体のラジカル脱炭酸を経由する新規環化反応を独自に開発し、これを鍵とする標的天然物の全合成経路を確立することに成功した。本ラジカル環化手法は、最近 ‘traceless’ 変換と称され注目を集めるカルボン酸を官能基変換の起点とする有機合成手法の新たな発展を拓くものである。Merck 社によって顕著な活性を示す抗生物質として放線菌 *Streptomyces platensis* より見出されて以来、プラテンシンは、今後の抗生物質医療を担う新規化合物としてこれまで世界中で激しい獲得競争の対象となっている。申請者の合成経路が、目的とする天然物のみならず、これまでの全合成経路では必ずしも容易ではなかった誘導体の創製をも可能にしたことは特筆に値する。また、申請者は、上記合成研究に加え、化学合成によって獲得したプラテンシン（ラセミ体）が多剤耐性及び超多剤耐性結核菌（臨床株）に対して顕著な育成阻害活性を示すことを見出すと共に、この活性が結核菌特有の脂肪酸合成酵素 Mt-KasB の阻害に基づくものである可能性を明らかにした。本発見は、近年、再興感染症における脅威となっている多剤耐性結核に対し、プラテンシンが有効である可能性を世界に先駆けて示すものであり、抗結核薬創製における極めて重要な知見である。さらに、申請者は、キク科植物 *Ligularia dentata* より見出されたリグデントールの全合成並びに生物活性評価研究を推進した。その結果、可視光照射下でのフェニルセレノ基移動ラジカル環化とその後の芳香環化を鍵として、リグデントールの特徴的な多置換フェノール骨格を構築している。申請者が確立した合成経路は、グループ移動型ラジカル反応を基軸とするフェノール分子の新しい合成戦略を提示するものである。また、化学合成によって獲得したリグデントールをがん細胞毒性試験に付し、両対掌体がほぼ同等の細胞増殖抑制活性を示すことを明らかにした。本知見も新たな多置換フェノール天然物の創薬シードとしての可能性を明示した点で非常に意義深い。

独自の有機合成化学を基盤として新たな創薬資源の開拓をもたらした以上の成果は、薬学の発展に大いに寄与することが期待される。よって、本研究内容を博士（薬学）の学位論文に値すると認める。