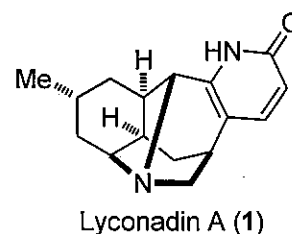
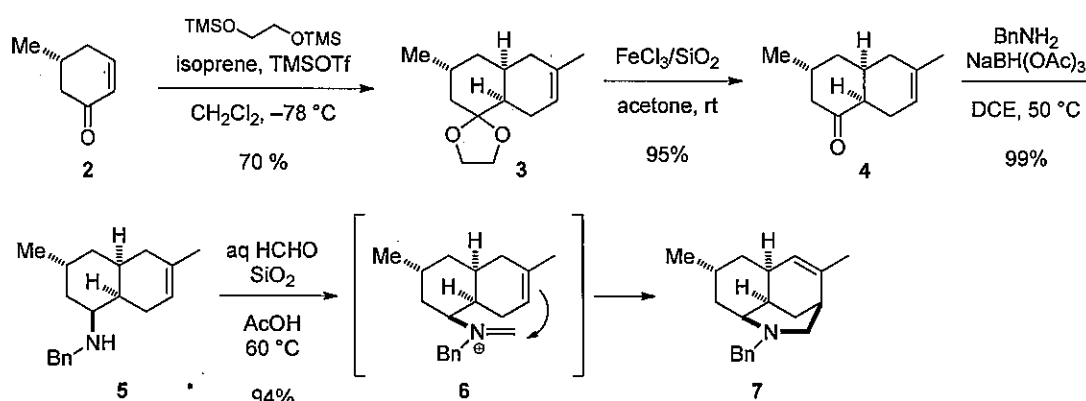


Lyconadin A は小林らにより北海道の沿岸に自生するヒカゲノカズラ科のアスヒカズラ (*Lycopodium complanatum*) から単離、構造決定されたりコボジウムアルカロイドであり、*in vitro* の系でネズミリンパ腫細胞やヒト表皮腫瘍細胞に対する中程度の細胞毒性と、ヒト星状細胞腫細胞において神経成長因子に関する mRNA の発現増強作用を示すことが報告されている。また、一般的なりコボジウムアルカロイドにはない五つの環が高度に縮環した特徴的な構造を有しており合成化学的にも興味深い化合物であるため、本天然物については二例の全合成を含むいくつかの合成研究が報告されている。そこで、西村は独自の合成戦略に基づいた効率的な合成を目指し研究を行った。



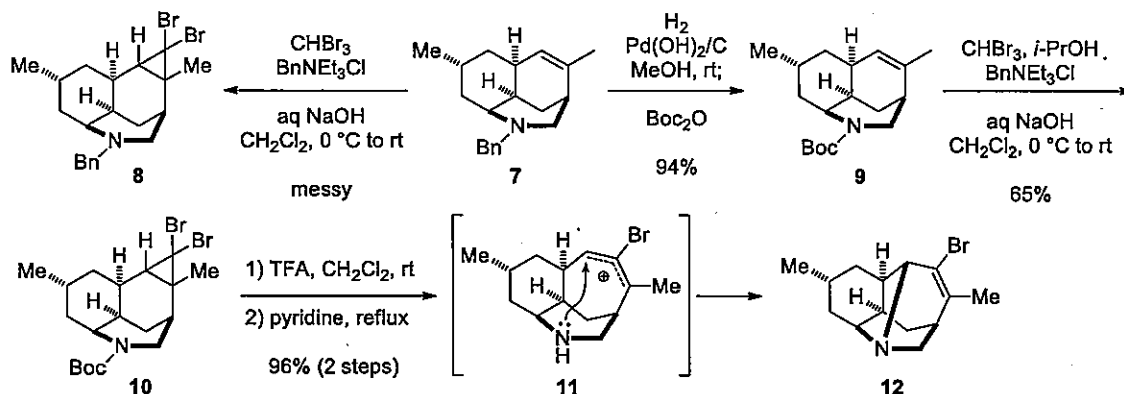
まず、西村は本化合物の主骨格構築の足掛かりとなる aza-Prins 反応を試みた。その基質調製として、文献既知の 5-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(2)を出発原料と、イソプレンとの Diels-Alder 反応を Overman らによって報告されている条件に倣いケタール化を経由する条件で行って、シスデカリン化合物 4 を単一の生成物として得た。次にベンジルアミンを用いて還元的アミノ化を行い、立体選択的かつ定量的にアミン 5 を得た。このようにして調製したアミン 5 に対し、aza-Prins 反応の検討を行った結果、酢酸中ホルマリンを作用させることで aza-Prins 反応が進行することを見出し、収率良く三環性化合物 7 を得ることに成功した。

Scheme 1



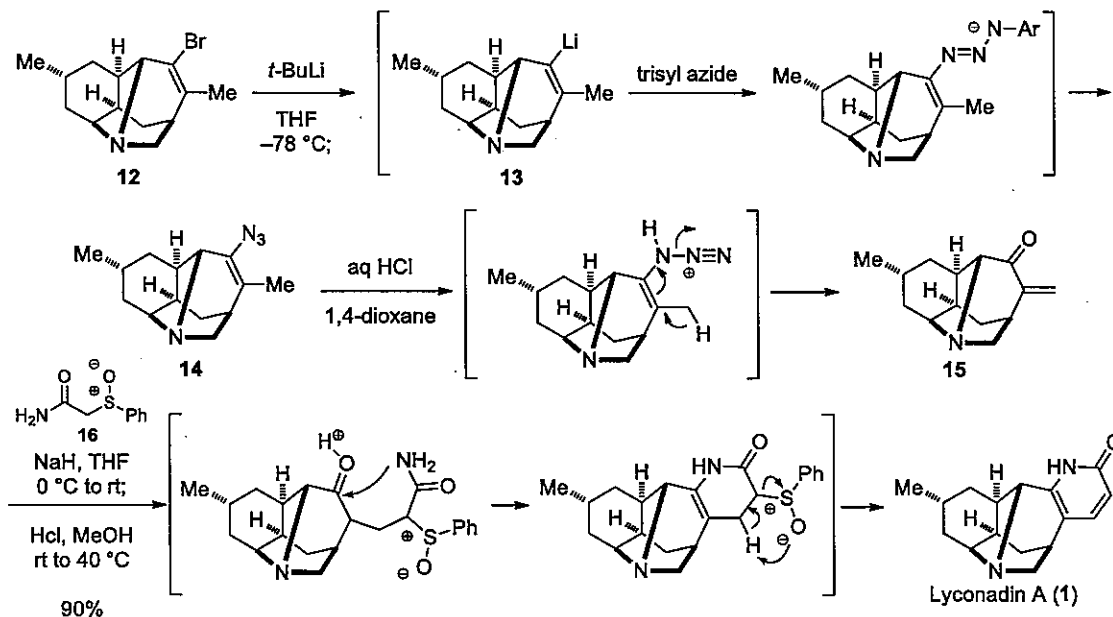
続いて主骨格の構築を目指し、得られた三環性化合物 7 の二重結合部位を利用してジブロモシクロプロパン環の構築を試みたが、系が複雑化し、望むシクロプロパン体 8 は痕跡量得られるのみであった。西村はこの系の複雑化の原因について詳細に調べ、電子不足なジブromoカルベンに対する第三級アミンの求核攻撃によって不安定な中間体が生じた結果であると付き止めた。そこで、ベンジル基から Boc 基へと変換した基質 9 を調製した後、再度ジブromoシクロプロパン化を行ったところ 65%の収率で 10 を得ることに成功した。得られた 10 について環拡大を試みた結果、Boc 基の除去後ピリジン中加熱還流の条件に付すことでジブromoシクロプロパン環の開裂による環拡大と引き続く炭素-窒素結合の形成反応が速やかに進行し、四環性化合物 12 を収率よく得ることに成功し、天然物の主骨格構築を文献既知のエノンから 8 工程で達成した。

Scheme 2



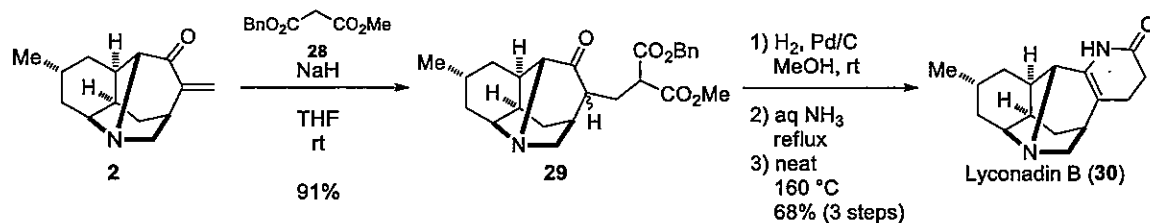
次にピリドン環の構築に向け、四環性化合物のアルケニルブロミド部位の官能基変換を試みた。検討の結果、*tert*-BuLiを用いたハロゲン-リチウム交換の後、ワンポットでトリシリアジドを作用させることでアジド **14** へと変換できること、更に得られたアルケニルアジド **14** は塩酸で処理することでアジドのプロトン化に続く窒素の脱離、生じたイミンの加水分解が一挙に進行し望みの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **15** へ変換できることを見出した。最後に当研究室で見いだしていたピリドン構築法を改良することで天然物である lyconadin A (**1**) へと導き、エノン **2** から **11** 工程、総収率 22% で全合成を達成した。

Scheme 3



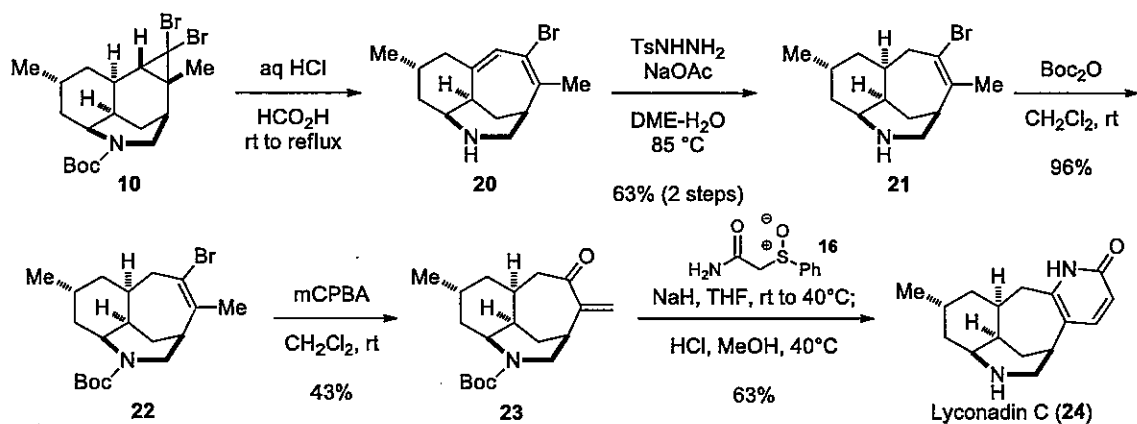
更に西村は確立した合成経路を応用して類縁体の lyconadin B と lyconadin C の合成も行った。Lyconadin B については合成した $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **15** にマロン酸メチルベンジルエステル **28** を作用させ、ジエステル **29** とした後、接触還元によりベンジル基の除去を行った。続いてアンモニア水溶液での処理によりアミドへの変換と、加熱条件に付すことで lyconadin B (**30**) を得ることに成功した。

Scheme 4



Lyconadin C の合成においてはジブromoシクロプロパン **10** を用いた環拡大反応について検討を行った結果、ギ酸中室温で塩酸を作用させて Boc 基の除去と塩酸塩の形成を行った後、加熱還流の条件に付すことでジエン **20** を単一の生成物として得ることを見出した。続いてジイミドを用いた選択的な二重結合の還元を行って **21** とし、第二級アミンを Boc 基で保護して **22** を得た。mCPBA を用いた酸化によってエポキシドから開環までが一挙に進行することを見出して、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **23** を得ること成功し、最後に改良ピリドン構築法を適用することで lyconadin C (**24**) の全合成を達成した。

Scheme 5



以上、西村は lyconadin A の効率的な新規合成法を確立した。西村が確立した合成経路は、これまで報告された lyconadin A のどの合成よりも短工程かつ通算収率が高いものであり、類縁体合成にも適用できることも示された。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。