

【目的】1995年にWrightらにより単離・構造決定されたスピロリド類は、[6,7]-アザスピロ環、[6,5,5]-ジスピロケタール（BCD）環を含む大環状ポリエーテルであり、アセチルコリン受容体拮抗作用などの顕著な生物活性を示すことが知られている。これまでに、石原・畑山、Brimble、Zakarian、Landais、村田らのグループが合成研究を報告しているが、スピロリド類の全合成は未だに達成されていない。

【方法】スピロリドDの初全合成実現に向けて、本研究ではジスピロケタール環部の立体選択的構築について検討した。スピロリドDに見られる[6,5,5]-ジスピロケタールの場合、熱力学支配生成物を与える酸性条件下での分子内ケタール化では、双極子反発を回避したトランスイド異性体が主生成物となることが知られている。そこで、二重ヘミケタール形成/ヘテロ Michael 連続型反応により速度支配生成物の取得を試みた。

【結果】シソイド異性体を優先して得ることは成功したが、C12、C13位置換基間の立体反発のため望みの異性体を得ることはできなかった。この問題を解決するために、C12位の不斉中心を二重結合の立体選択的還元により構築する計画を新たに立案した。その結果、望みの異性体を主生成物として得ることに成功し、得られたジスピロケタールから8工程の変換を経ることによりスピロリドDのBCD環フラグメントを合成することができた。

スピロリドDの構造

