

weit entfernt sind, glauben wir, daß sowohl die Bildung dieser Aggregate als auch das zugrundeliegende Prinzip den Weg zu einer neuen Strategie zur Organisation komplexer mesoskopischer Aggregate weisen.

Eingegangen am 26. März 1999 [Z13218]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3078–3081

Stichwörter: Grenzschichten • Kapillarkräfte • Nichtkovale Wechselwirkungen • Oberflächenchemie • Selbstorganisation

- [1] N. Bowden, I. S. Choi, B. A. Grzybowski, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5373–5391.
- [2] I. S. Choi, N. Bowden, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1754–1755.
- [3] N. Bowden, A. Terfort, J. Carbeck, G. M. Whitesides, *Science* **1997**, 276, 233–235.
- [4] Kapillarkräfte beinhalten auch einen Gravitationsterm, der sich aus dem tieferen Flüssigkeitsstand am Meniskus im Vergleich zur Grenzfläche ableiten läßt. Der Gravitationsterm ist im allgemeinen geringer als der Energieterm, der die Änderung der Oberfläche beschreibt.
- [5] a) V. N. Paunov, P. A. Kralchevsky, N. D. Denkov, K. Nagayama, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 157, 100–112; b) P. A. Kralchevsky, V. N. Paunov, N. D. Denkov, I. B. Ivanov, K. Nagayama, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 155, 420–437.
- [6] Die Menisken an den hydrophoben Seiten entstehen, wenn PFD diese Seiten benetzt. Diese Menisken werden in diesem Beitrag als positive Menisken definiert, da sie aus der *x,y*-Ebene der Grenzfläche herausstehen. Die Menisken entlang der hydrophilen Seiten entstehen, wenn Wasser diese Seiten benetzt. Da diese Seiten dann unter die *x,y*-Ebene der Grenzfläche sinken, werden sie hier als negative Menisken bezeichnet.
- [7] Objekte mit einer asymmetrischen Verteilung der hydrophoben Seiten weisen meistens eine Neigung auf, die dazu führt, daß eine hydrophile Seite aus der PFD/Wasser-Grenzfläche herausragt. Schwache, positive Menisken ragen nach oben aus der Grenzfläche heraus, da PFD die hydrophobe untere Fläche benetzt. Diese positiven Menisken sind in den meisten Fällen schwach ausgeprägt und üben eine schwache Anziehung auf andere positive Menisken aus.
- [8] Im *American Heritage College Dictionary* (3. Aufl.) wird Hierarchie definiert als eine Abfolge, in der jedes Element einen bestimmten Rang einnimmt.
- [9] a) D. Chang, C.-Y. Fung, W.-C. Ou, P.-C. Chao, S.-Y. Li, M. Wang, Y.-L. Huang, T.-Y. Tzeng, R.-T. Tsai, *J. Gen. Virol.* **1997**, 78, 1435–1439; b) W. Yang, J. Guo, Z. Ying, S. Hua, W. Dong, H. Chen, *J. Virol.* **1994**, 68, 338–345; c) S. B. Larson, S. Koszelak, J. Day, A. Greenwood, J. A. Dodds, A. McPherson, *Nature* **1993**, 361, 179–182; d) R. C. Liddington, Y. Yan, J. Moulay, R. Sahli, T. L. Benjamin, S. C. Harrison, *Nature* **1991**, 354, 278–284; e) F. Birnbaum, M. Nassal, *J. Virol.* **1990**, 64, 3319–3330.
- [10] Zur Nomenklatur der hexagonalen Platten siehe Abbildung 2 und Lit. [1].
- [11] Die Dicke der hexagonalen Platten konnte durch das Zuschneiden der Platten mit einer Rasierklinge kontrolliert werden. Die angegebenen Dicken sind Durchschnittswerte. Die einzelnen Hexagone können sich bis zu ± 0.1 mm in ihrer Dicke unterscheiden.
- [12] Wir haben die Rotationsfrequenz periodisch auf 1.8 s^{-1} heraufgesetzt, um durch schwache Wechselwirkungen zusammengehaltene Aggregate aufzubrechen, den Temperungsprozeß zu beschleunigen und Stöße zwischen den Objekten zu verstärken.
- [13] Das Experiment wurde sechsmal wiederholt. Die Gesamtausbeute wurde berechnet, indem man die Zahl von $2\cdot 3_3$ durch die Zahl der Strukturen von $2\cdot 3_2$, $2\cdot 3_1$ und $2\cdot 3_0$ teilt. Zum Beispiel ist die Ausbeute von $2\cdot 3_3$ 70%, da wir bei einem Versuch mit den 1.4 mm dicken Objekten von **3** und den 0.9 mm dicken Objekten von **2** 21mal die Anordnung $2\cdot 3_3$, dreimal die Anordnung $2\cdot 3_2$ und sechsmal die Anordnung $2\cdot 3_1$ erhielten.

- [14] Die Struktur $2\cdot 3_3$ war bei einer Rotationsfrequenz von 1.5 s^{-1} instabil, dafür aber bei $\omega = 1.2\text{ s}^{-1}$ stabil. Die Rotation erfolgte mit 1.2 s^{-1} , doch wurde die Rotationsfrequenz periodisch auf 1.8 s^{-1} erhöht.
- [15] Um eine statistische Verteilung zu erhalten, wurde jeder Versuch fünfmal mit sechs Objekten von **2** und achtzehn Objekten von **1** durchgeführt (1 h). Die Ausbeuten der Aggregate von $2\cdot 1_3$ betrugen 67, 100, 83, 67 und 67%. Abbildung 3d zeigt die vollständigste beobachtete Anordnung (= höchste Ausbeute).
- [16] S. A. Jenekhe, X. L. Chen, *Science* **1999**, 283, 372–375.
- [17] D. E. Ingber, *Sci. Am.* **1998**, 278(1), 48–57.

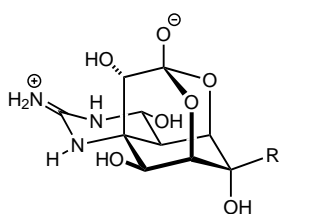
Stereoselektive Synthese von (–)-5,11-Didesoxytetradotoxin**

Toshio Nishikawa, Masanori Asai, Norio Ohyaibu, Noboru Yamamoto und Minoru Isobe*

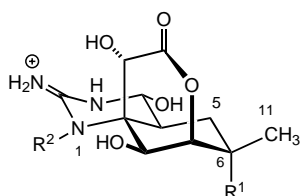
Tetradotoxin **1**^[1] ist ein schon lange bekannter mariner Naturstoff, auf dem die toxische Wirkung der Kugelfische beruht. Wegen ihrer hochselektiven Inhibierung spannungsabhängiger Natriumkanäle ist die Verbindung ein wichtiges biochemisches Werkzeug in neurophysiologischen Untersuchungen.^[2] In den letzten Jahren wurden Tetradotoxin-Analoga aus einer Reihe von Tieren isoliert.^[3] Diese Untersuchungen warfen neue Fragen im Zusammenhang mit Tetradotoxin auf,^[4] beispielsweise zur Biosynthese, zu den Akkumulationsmechanismen, zur Entgiftung und zur Bindung an die Natriumkanalproteine^[5] sowie zur eigentlichen biologischen Funktion.^[6] Zur Untersuchung solcher Fragestellungen auf molekularer Ebene sind geeignet markierte Tetradotoxine wünschenswert. Diese sind jedoch ausgehend von natürlichem Tetradotoxin nur schwer zugänglich.^[7] Die komplexe Struktur mit vielen funktionellen Gruppen und einzigartigen chemischen Eigenschaften vereitelte vor kurzem unternommene Versuche zur Totalsynthese. Trotz vieler Anstrengungen^[8] ist seit der Totalsynthese des Racemats durch Kishi, Goto et al. 1972^[9] über keine weitere Totalsynthese berichtet worden. Bei unseren Studien zur Tetradotoxinsynthese entwickelten wir eine stereoselektive Synthese polyhydroxylierter Cyclohexane,^[10] eine Methode zur Einführung einer Stickstoff-Funktionalität durch die Overman-Umlagerung^[11, 12] sowie eine neuartige Guanidinsynthese.^[13] Hier beschreiben wir die stereoselektive Synthese von enantiomerenreinem 5,11-Didesoxytetradotoxin **2**, einem Tetradotoxin-Analogen, das bislang noch in keiner natürlichen Quelle gefunden worden ist.

[*] Prof. M. Isobe, Dr. T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyaibu, N. Yamamoto
Laboratory of Organic Chemistry
School of Bioagricultural Sciences
Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464–8601 (Japan)
Fax: (+81) 52-789-4111
E-mail: isobem@agr.nagoya-u.ac.jp

[**] Wir danken Prof. T. Yasumoto und Dr. M. Yotsu-Yamashita (Universität Tohoku) für nützliche Diskussionen sowie Y. Fukuda und Dr. S. Pikul für wertvolle Beiträge im frühen Stadium der Arbeiten. Diese Arbeit wurde durch JSPS-RFTF, Forschungsmittel des japanischen Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur sowie Iyakushigen Zaidan (die Fujisawa-Stiftung) gefördert.

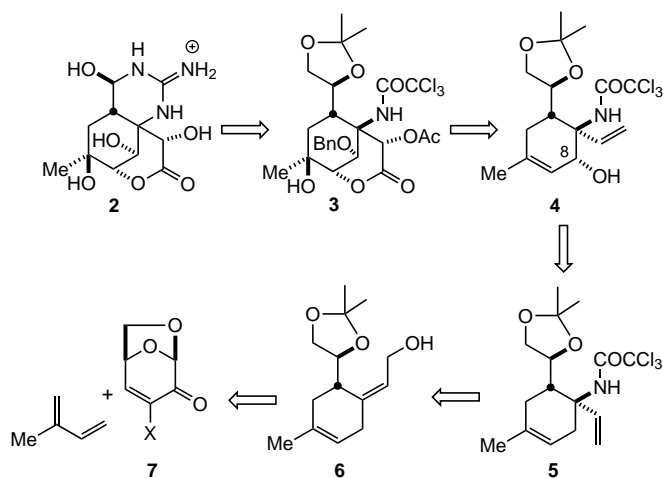


Tetrodotoxin 1 R = CH₂OH
11-Desoxytetrodotoxin R = CH₃



5,6,11-Tridesoxytetrodotoxin R¹ = H R² = H
1-Hydroxy-5,11-didesoxytetrodotoxin R¹ = OH R² = OH
5,11-Didesoxytetrodotoxin 2 R¹ = OH R² = H

Unsere retrosynthetischen Überlegungen sind in Schema 1 dargestellt. Der Guanidinteil von **2** wird wegen der Instabilität und der geringen Löslichkeit der Zwischenstufen im letzten Syntheseschritt eingeführt. Das Lactonintermediat **3** sollte aus dem Trichloracetamid-Dien **5** über den Dienalkohol **4** stereoselektiv zugänglich sein. Die Verbindung **5** ist bereits

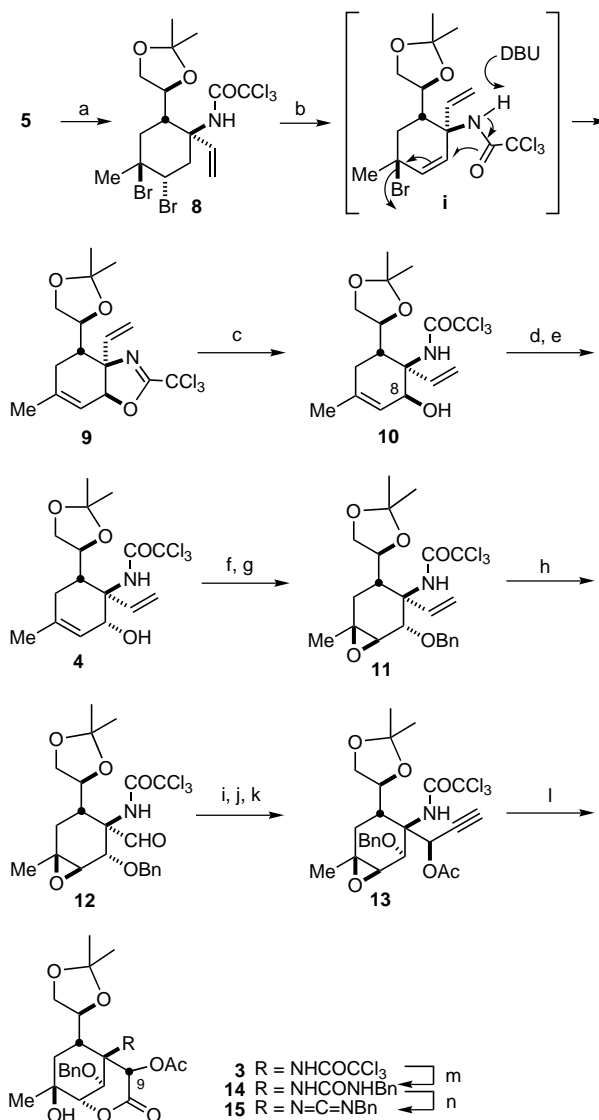


Schema 1. Retrosynthetische Überlegungen ausgehend von der Zielverbindung 5,11-Didesoxytetrodotoxin **2**.

ausgehend von Levoglucosenon **7** (X=H) als chiraalem Edukt^[14] in einer neunstufigen Sequenz synthetisiert worden. Die Schlüsselschritte waren dabei die Diels-Alder-Reaktion von Bromlevoglucosenon **7** (X=Br) mit Isopren und die hochgradig stereoselektive Einführung der Aminogruppe durch Overman-Umlagerung des *exo*-allylischen Alkohols **6**.^[12, 15]

Die stereoselektive α -Hydroxylierung des Intermediats **5** an der C8-Position zu **4** war kritisch, weil die Konfiguration dieser Hydroxygruppe in allen natürlich vorkommenden Tetrodotoxin-Analoga die gleiche ist. Die Bromierung von **5** mit Pyridiniumbromidperbromid lieferte das Dibromid **8**, das

mit DBU in DMF in hoher Ausbeute zum Dihydrooxazol **9** umgesetzt wurde (Schema 2; die Abkürzungen sind in der Legende erläutert). Dabei folgte der regioselektiven Dehydrobromierung des Dibromids **8** zu **i** die stereospezifische



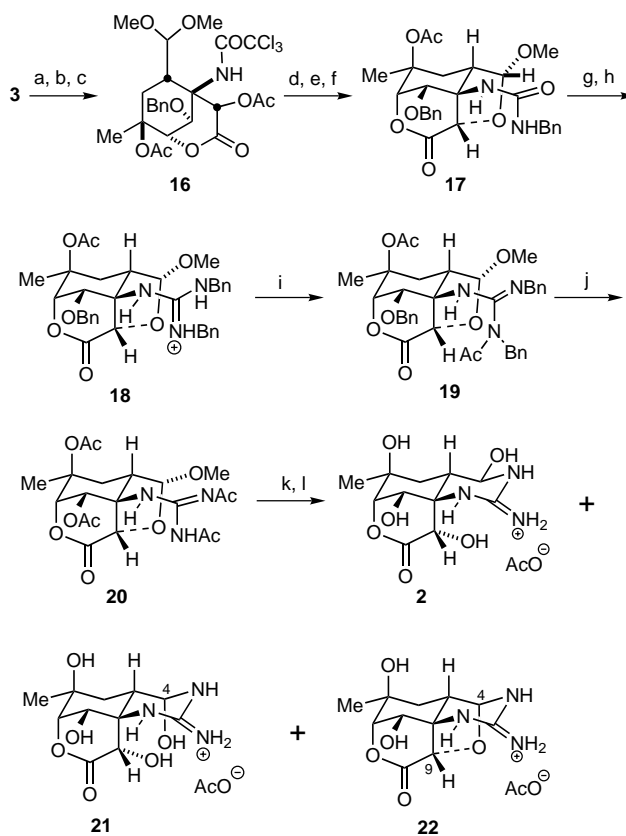
Schema 2. Synthese des Lactons **15**. a) Pyridiniumbromidperbromid, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 10 °C, 3 h, 87 %; b) DBU, DMF, RT, 6 h; c) *p*TsOH, Pyridin/H₂O, 70 °C, 1.5 h, 71 % über zwei Stufen; d) PCC, Molekularsieb 4 Å, CH₂Cl₂, RT, 11 h; e) NaBH₄, CeCl₃(H₂O)₇, EtOH/CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, danach RT, 30 min, 75 % über zwei Stufen; f) MCPBA, CH₂Cl₂, RT, 24 h; g) NaH, BnBr, THF/DMF, RT, 22 h, 86 % über zwei Stufen; h) O₃, MeOH, –78 °C, 70 min, Me₂S, 96 %; i) Me₃SiC≡CMgBr, THF, RT, 2 h; j) *n*Bu₄NF, THF, RT, 2.5 h; k) Ac₂O, Pyridin, RT, 5.5 h, 86 % über drei Stufen; l) RuO₂(H₂O)_n, NaIO₄, CCl₄/CH₃CN/H₂O, RT, 4.5 h, 75 %; m) BnNH₂, Na₂CO₃, DMF, 125 °C, 30 min; n) Ph₃P, CBr₄, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 7 h, 87 % über zwei Stufen. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMF = Dimethylformamid, RT = Raumtemperatur, *p*TsOH = 4-Toluolsulfonsäure, PCC = Pyridiniumchlorochromat, MCPBA = 3-Chlorperbenzoesäure.

S_N2'-Reaktion des resultierenden Allylbromids mit der benachbarten Trichloracetamideinheit. Das Produkt **9** wurde mit *p*TsOH in wässrigem Pyridin^[16] zum Trichloracetamid **10** mit einer 8S-Hydroxygruppe hydrolysiert, das nicht weiter hydrolysierte. Die Hydroxygruppe in **10** wurde durch Oxi-

tion mit PCC und hochgradig stereoselektive Reduktion mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ im wesentlichen zum gewünschten 8*R*-Alkohol **4** invertiert (20:1).^[17] Die ausgeprägte Stereoselektivität wird der sterischen Hinderung durch die axiale Vinylgruppe am Cyclohexenring zugeschrieben, deren Konformation durch die raumerfüllende äquatoriale Trichloracetamidgruppe fixiert ist.

Vor der Umwandlung der endständigen Doppelbindung in eine Hydroxycarbonsäurefunktion wurde die dreifach substituierte C-C-Doppelbindung von **4** mit MCPBA zum β -Epoxid als einzigem Produkt epoxidiert^[18] und die Hydroxygruppe in hoher Ausbeute als Benzylether geschützt (**11**). In Einklang mit unseren Modellstudien^[19] war die Vinylgruppe von **11** in starkem Maße durch die raumerfüllende Trichloracetamid-einheit abgeschirmt und erwies sich daher gegenüber vielen Reagentien als extrem inert. Durch Ozonolyse konnte diese C=C-Bindung aber zum Aldehyd **12** gespalten werden, der durch Addition eines Carbonsäureäquivalents in die Hydroxycarbonsäure übergeführt werden konnte. Das früher eingesetzte Vinylmagnesiumbromid^[19] reagierte mit dem Aldehyd **12** nicht. Dagegen addierte sich ein Alkynylmagnesiumbromid als kleineres *sp*-Nucleophil hochgradig stereoselektiv und lieferte den Propargylalkohol stereoisomerenrein. Dieser war instabil und wurde sofort durch sukzessive Desilylierung und Acetylierung in hoher Ausbeute in **13** übergeführt. Die Acetyleneinheit wurde mit Rutheniumoxid^[20] zur Carbonsäure umgesetzt, die das Epoxid spontan, aber in mäßiger Ausbeute zum Sechsringlacton **3**^[21] öffnete.

Mit der nun verfügbaren Schlüsselzwischenstufe **3** gingen wir daran, die Guanidineinheit aufzubauen. Die Trichloracetamid-einheit von **3** ließ sich nur schwer zum Amin entschützen, weil die Hydroxygruppe in der C9-Position selbst unter milden basischen Bedingungen wie K_2CO_3 in MeOH leicht epimerisierte. Somit konnten wir die Guanidineinheit nicht nach einer der herkömmlichen Methoden aus einem ungeschützten Amin und einem Guanylierungsreagens synthetisieren. Zur Lösung dieses Problems entwickelten wir eine neue Guanidinsynthese ausgehend von der Trichloracetamid-einheit über ein Dibenzylguanidin.^[13] Bei dieser Route tritt das freie Amin nicht als Zwischenstufe auf. Zunächst wandten wir die Methode auf das Intermediat **3** an, das mit Benzylamin und Na_2CO_3 in DMF in den Benzylharnstoff **14** umgewandelt wurde.^[13, 22] Der gebildete Harnstoff wurde mit Ph_3P und CBr_4 zum Benzylcarbodiimid **15** dehydratisiert (Schema 2). Jedoch zeigten umfangreiche Untersuchungen vieler unterschiedlicher Bedingungen, daß die Addition einesamins an das Carbodiimid **15** zum entsprechenden Dibenzylguanidin wegen der labilen C9-Acetoxygruppe sehr schwierig war.^[23] Daher planten wir als nächstes eine alternative Route über das stabile tricyclische Intermediat **17**, von dem wir annahmen, daß es die Guanidinsynthese überstehen würde. Die Synthese von **17** ist in Schema 3 gezeigt. Die oxidative Spaltung des Acetals^[24] von **3** sowie das Schützen des entstehenden Aldehyds und des tertiären Alkohols lieferten das Dimethylacetal **16**, das unter den zuvor genannten Bedingungen in den Acetalharnstoff umgewandelt wurde. Eine milde Desacetylierung mit Kaliumcyanid in Ethanol^[25] und die partielle Hydrolyse des Acetals lieferten den Harnstoff **17** (als 5:1-Gemisch der Diastereomere bezüglich des



Schema 3. Synthese von 5,11-Didesoxytetradotoxin **2**. a) H_2IO_6 , AcOEt, RT, 24 h; b) CSA, $\text{CH}(\text{OMe})_3$, MeOH, RT, 10 h; c) Ac_2O , Pyridin, DMAP, RT, 24 h, 78 % über drei Stufen; d) BnNH_2 , Na_2CO_3 , DMF, 140°C , 15 min; e) KCN, EtOH, RT, 1 h; f) CSA, Aceton, RT, 2 h, 70 % über drei Stufen; g) Ph_3P , CBr_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , RT, 4 h; h) $\text{BnNH}_2 \cdot \text{HCl}$, Pyridin, Rückfluß, 5.5 h; i) Ac_2O , Pyridin, Et_3N , RT, 4.5 h, 85 % über drei Stufen; j) H_2 (1 atm), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Ac_2O , RT, 14 d, 81 %; k) alkalische Ammoniaklösung, MeOH/ H_2O , RT, 20 h; l) TFA, H_2O , RT, 34 h, 81 % über zwei Stufen. CSA = 10-Camphersulfonsäure, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TFA = Trifluoressigsäure.

Acetalkohlenstoffatoms) als Vorstufe zur Einführung des Guanidinrests. Das Hauptisomer **17** wurde abgetrennt und mit Ph_3P und CBr_4 zum Carbodiimid dehydratisiert, das mit Benzylaminhydrochlorid in Pyridin^[26] zum Dibenzylguanidin **18** in guter Ausbeute weiter umgesetzt wurde. Unsere Modellstudien ergaben, daß die Benzylgruppe von Benzylguanidiniumsalzen nur schwer hydrogenolytisch zu entfernen sein würde, wohingegen die Benzylgruppe von Acetylbenzylguanidinderivaten unter denselben Bedingungen leicht abgespalten werden konnte.^[12b] So wurde das Acetylbenzylguanidin **19** in Acetanhydrid unter Wasserstoff in guter Ausbeute zum Diacetylguanidin **20** hydrogenolysiert.^[27] Unter den Reaktionsbedingungen wurde die Benzylgruppe in **19** ebenfalls in eine Acetylgruppe umgewandelt. Auf dieser Stufe waren also alle Schutzgruppen mit Ausnahme der des Acetals in Acetylgruppen umgewandelt.

Zur Vervollständigung der Synthese von 5,11-Didesoxytetradotoxin **2** mußten zwei Entschüttungsschritte durchgeführt werden: die Hydrolyse der Acetylgruppen mit alkalischer Ammoniaklösung und die Säurehydrolyse des Acetals mit wäßriger TFA. Das Rohprodukt wurde durch HPLC an einem Ionenaustauscherharz (Hitachi-Gel 3013c)^[3] getrennt und

lieferte 5,11-Didesoxytetrodotoxin **2**, 4-*epi*-5,11-Didesoxytetrodotoxin **21** und 4,9-Anhydro-*epi*-5,11-didesoxytetrodotoxin **22**^[28] in Ausbeuten von 29, 16 bzw. 36 %. Die Strukturen wurden durch vollständige Charakterisierung mit den NMR-Techniken COSY, HMBC und HSQC sowie durch FAB-Massenspektrometrie bestätigt.

Wir haben eine hochgradig stereoselektive Synthese von (–)-5,11-Didesoxytetrodotoxin und seinem Isomer entwickelt. Diese erste asymmetrische Synthese von Tetrodotoxin-Analoga bietet einen praktischen Zugang zu markierten Verbindungen für biochemische Studien. An der Synthese von natürlichem Tetrodotoxin **1** und verwandten Verbindungen wird in unserem Labor gearbeitet.

Eingegangen am 15. April 1999 [Z13284]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3081–3084

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Naturstoffe • Synthesemethoden • Tetrodotoxine

- [1] Zur Struktur: a) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1965**, 21, 2059–2088; b) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, K. Tachikawa, K. Sakai, C. Tamura, O. Akamatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 1357–1374; c) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 49–74.
- [2] T. Narahashi, *Physiol. Rev.* **1974**, 54, 813–889.
- [3] a) 5,6,11-Tridesoxytetrodotoxin: M. Yotsu-Yamashita, Y. Yamagishi, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 9329–9332; b) 1-Hydroxy-5,11-didesoxytetrodotoxin: Y. Kotaki, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 827–830; c) 6-*epi*- und 11-Desoxytetrodotoxin: T. Yasumoto, M. Yotsu, M. Murata, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2344–2345.
- [4] „Tetrodotoxin, Saxitoxin, and the Molecular Biology of the Sodium Channel“: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1986**, 479 (Sammlung von Übersichtsartikeln).
- [5] a) H. Nakayama, Y. Hatanaka, M. Takai, E. Yoshida, Y. Kanaoka, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1993**, 707, 349; b) G. M. Lipkind, H. A. Fozzard, *Biophys. J.* **1994**, 66, 1–33.
- [6] Tetrodotoxin wurde als eine Substanz mit Pheromonwirkung unter Kugelfischen identifiziert: K. Matsumura, *Nature* **1995**, 378, 563.
- [7] Beispiele für markierte Tetrodotoxinderivate: a) M. Balerna, A. Lombet, R. Chicheportiche, G. Romey, M. Lazdunski, *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, 644, 219–225; b) J. Bontemps, R. Cantineau, C. Grandfils, P. Leprince, G. Dandridge, E. Schoffeniels, *Anal. Biochem.* **1984**, 139, 149–157; c) B. Q. Wu, L. Yang, C. Y. Kao, S. R. Levinson, M. Yotsu-Yamashita, T. Yasumoto, *Toxicon* **1996**, 34, 407–416.
- [8] Jüngere Berichte: a) B. Noya, R. Alonso, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2745–2748; b) C. S. Burgey, R. Vollerthun, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1609–1618; c) K. Sato, Y. Kajihara, Y. Nakamura, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1991**, 1559–1562; d) J. F. W. Keana, J. S. Bland, P. J. Boyle, M. Erion, R. Hartling, J. R. Husman, R. B. Roman, G. Ferguson, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3627–3631; J. F. W. Keana, P. J. Boyle, M. Erion, R. Hartling, J. R. Husman, J. E. Richman, R. M. Wah, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3621–3626.
- [9] a) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9217–9219; b) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9219–9221; c) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, S. Sugiura, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5127–5128; d) Y. Kishi, F. Nakatsubo, M. Aratani, T. Goto, S. Inoue, H. Kakoi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5129–5132.
- [10] M. Isobe, T. Nishikawa, S. Pikul, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6485–6488.
- [11] Übersichten: a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218–224; b) K. Ritter in *Houben-Weyl. Stereoselective Synthesis*. E21, Bd. 9 (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 5677–5699.
- [12] M. Isobe, F. Fukuda, T. Nishikawa, P. Chabert, T. Kawai, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3327–3330.
- [13] a) N. Yamamoto, M. Isobe, *Chem. Lett.* **1994**, 2299–2302; b) T. Nishikawa, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4325–4340.
- [14] M. Isobe, N. Yamamoto, T. Nishikawa in *Levogluconone and Levoglucosans, Chemistry and Applications* (Hrsg.: Z. J. Witzak), ATL Press, **1994**, S. 99–118.
- [15] T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, M. Isobe, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 188–192.
- [16] H. W. Pauls, B. Fraser-Reid, *Carbohydr. Res.* **1986**, 150, 111–119.
- [17] Mit den von Luche und Gamal beschriebenen Bedingungen (MeOH als Lösungsmittel; J. L. Luche, A. L. Gamal, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5848) wurde **4** in niedriger Ausbeute neben Ausgangsmaterial erhalten. Dagegen lieferte die Reduktion mit dem von Danishefsky et al. vorgeschlagenen Lösungsmittelsystem (EtOH/CH₂Cl₂; S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, R. E. Zelle, M. P. DeNinno, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4368–4378) unser Zielprodukt **4** in besserer Ausbeute und mit höherer Selektivität.
- [18] Der stereochemische Verlauf wurde durch sterische Faktoren und nicht durch die Ausrichtung der benachbarten Hydroxygruppe beeinflusst; siehe Lit. [9d].
- [19] N. Yamamoto, T. Nishikawa, M. Isobe, *Synlett* **1995**, 505–506.
- [20] P. H. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936–3938.
- [21] Die Bestimmung der Konfiguration an der C9-Position ist in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [22] J. Petrov, I. Atanassova, A. Balabanova, N. Mollov, *Izv. Khim.* **1990**, 23, 53–57.
- [23] Die detaillierte Analyse des Rohprodukts ergab, daß einer Komponente H9 fehlte, was auf eine Oxidation an der C9-Position hinwies. Kishi et al. berichteten im Rahmen ihrer Totalsynthese von Tetrodotoxin über die Labilität der Acetoxygruppe in C9-Position. Siehe a) Lit. [9b]; b) H. Tanino, S. Inoue, M. Aratani, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 335–338.
- [24] M. Xie, D. A. Berges, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5178–5179.
- [25] K. Mori, M. Tominaga, T. Takigawa, M. Matsui, *Synthesis* **1973**, 790–791.
- [26] Pyridin war hier unverzichtbar, wohingegen wir in unseren Modellstudien DMF einsetzten.^[13b]
- [27] In diesem Fall ist Acetanhydrid ein unverzichtbares Lösungsmittel. In Mischungen aus Acetanhydrid und Triethylamin, wie sie in unseren (erfolgreichen) Modellstudien zum Einsatz kamen,^[13b] verlief die Reaktion viel langsamer oder nicht reproduzierbar.
- [28] 4-*epi*- und 4,9-Anhydrotetrodotoxine wurden in geringen Mengen in aus natürlichen Quellen isolierten Tetrodotoxinen nachgewiesen.^[1, 3a, 3c] Beispielsweise wurde 5,6,11-Tridesoxytetrodotoxin zusammen mit 4-*epi*-Tridesoxytetrodotoxin in einem Verhältnis von ca. 1:1.2 isoliert.^[3a] Die Verbindung **22** ist das erste Beispiel für ein 4,9-Anhydrotetrodotoxin in einer Serie von 5-Desoxytetrodotoxin-Analoga.