

Synthesen von Tetrodotoxin

Ulrich Koert*

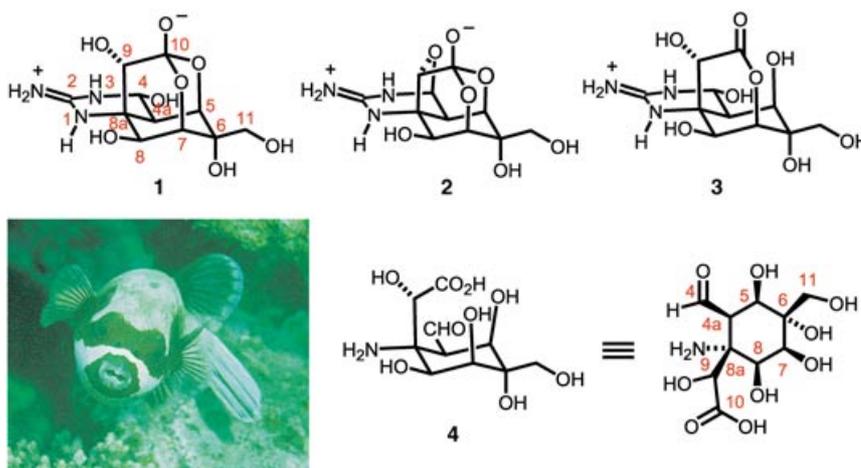
Stichwörter:

Naturstoffe · Synthesemethoden · Tetrodotoxin · Totalsynthesen

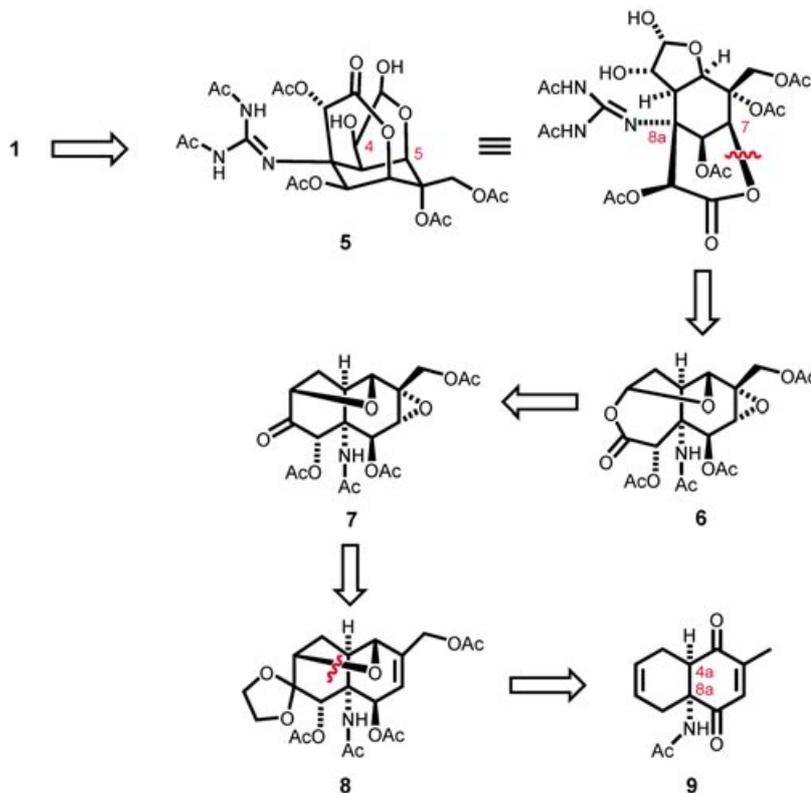
Der Verzehr des Kugelfisches (toro fugu), einer Spezialität der japanischen Küche, kann bei unfachmännischer Zubereitung lebensgefährlich sein, da die Leber und die Eierstöcke des Fisches die hochtoxische Substanz Tetrodotoxin enthalten. Die Existenz eines tödlichen Giftes im Kugelfisch war schon seit der Antike bekannt, doch es dauerte bis 1964, bis drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die Aufklärung der molekularen Struktur gelang.^[1] Die physiologische Wirkung von Tetrodotoxin beruht auf einer Inhibierung spannungsgesteuerter Ionenkanäle im Nervensystem.^[2]

Tetrodotoxin (**1**) liegt im Gleichgewicht mit Anhydrotetrodotoxin (**2**) und der Lactonform **3** vor (Schema 1). Die Struktur besteht aus einem Dioxadantangerüst mit einem Guanidin an C2, das Teil eines Hemiaminals an C4 ist, und einer Orthocarbonsäurefunktion an C10. Aus einer retrosynthetischen Zurückführung des Guanidins auf ein Amin an C8a und einer Öffnung der Orthocarbonsäure resultiert das hexasubstituierte Cyclohexanderivat **4**.

Die sieben Stereozentren von **4** bedingen eine unvergleichlich hohe Dichte funktioneller Gruppen am sechsgliedrigen Ring. Eine besondere präparative Herausforderung sind die beiden quartären Stereozentren an C6 und C8a. Die Synthese der racemischen Zielverbindung durch Kishi et al. war drei Jahrzehnte lang die Pionierleistung auf dem Tetrodotoxingebiet.^[3] Kürzlich gelang



Schema 1. Der Kugelfisch und die Struktur von Tetrodotoxin (**1**), Anhydrotetrodotoxin (**2**) und dem Lacton **3**. Das hexasubstituierte Cyclohexanderivat **4** ergibt sich aus der retrosynthetischen Zurückführung des Guanidins auf ein Amin an C8a und einer Öffnung der Orthocarbonsäure.



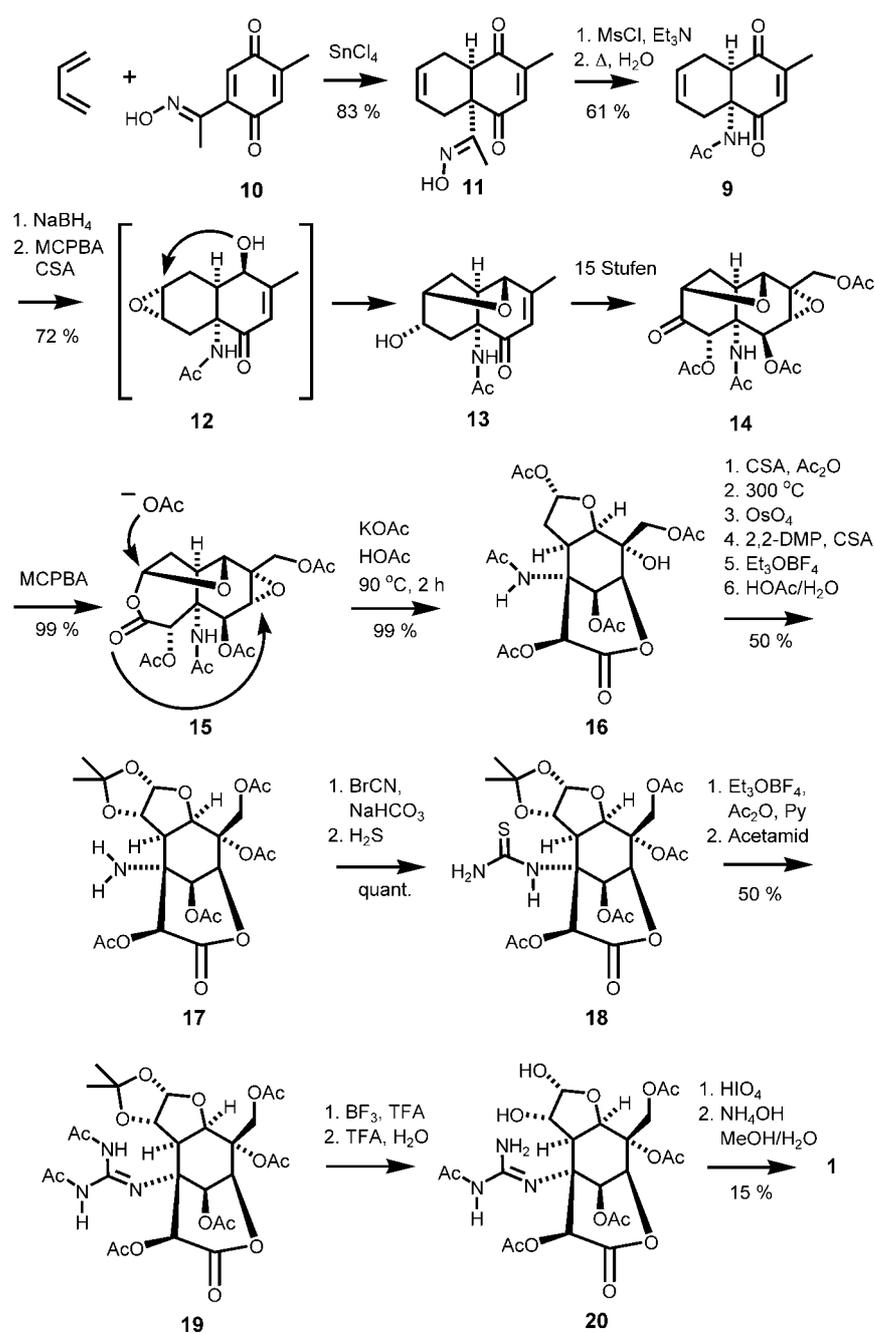
Schema 2. Retrosynthese von Tetrodotoxin nach Kishi et al.

[*] Prof. Dr. U. Koert
 Fachbereich Chemie
 Philipps-Universität Marburg
 Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg
 (Deutschland)
 Fax: (+49) 6421-282-5677
 E-mail: koert@chemie.uni-marburg.de

zwei weiteren Arbeitsgruppen, der von Isobe^[4] und der von Du Bois,^[5] erstmals die asymmetrische Totalsynthese von Tetrodotoxin. Dieses Highlight vergleicht alle drei Synthesestrategien und beleuchtet die jeweiligen Schlüsselstufen.

Die Retrosynthese der Zielverbindung nach Kishi et al. wird in Schema 2 gezeigt. Tetrodotoxin (**1**) lässt sich zunächst durch Öffnung des Hemiaminals an C4 präparativ vereinfachen; anschließend wird die resultierende Guanidin-Gruppe geschützt. Eine 1,2-Diolfunktion soll als Vorstufe für den C4-Aldehyd fungieren, was zum Dihydroxytetrahydrofuranderivat **5** führt. Eine intramolekulare Epoxidöffnung durch ein Carboxylat soll die Schlüsselstufe zum Aufbau der *cis*-7,8a-Funktion sein (**6**→**5**). Die Carboxylatgruppe könnte aus dem siebengliedrigen Lacton in **6** stammen, das durch Baeyer-Villiger-Oxidation aus dem Keton **7** zugänglich sein sollte. Die Transformation von **7** über **8** liefert **9**, das Produkt einer Diels-Alder-Cycloaddition. Die *cis*-Konfiguration von H(C4a) und der Aminogruppe an C8a soll mit dieser Cycloaddition festgelegt werden. Dieser Synthesepfad ist ein Paradebeispiel für das Konzept der cyclischen Stereokontrolle.

Der Ausgangspunkt für die Synthese (Schema 3) war die Lewis-säurekatalysierte Diels-Alder-Reaktion des Benzoquinons **10** mit Butadien zu dem oximsubstituierten Cycloaddukt **11**, das nach Beckmann-Umlagerung das Acetamid **9** ergab. Eine intramolekulare Epoxidöffnung von **12** lieferte **13**. Eine längere Sequenz von Umwandlungen funktioneller Gruppen überführte **13** in das Keton **14**, das durch Baeyer-Villiger-Oxidation zum Epoxy-lacton **15** umgesetzt wurde. Damit waren alle Vorbereitungen für eine der geplanten Schlüsselreaktionen getroffen: Der Angriff eines Acetatmoleküls auf das Lacton-acetal in **15** ergab ein Carboxylat, das intramolekular den Epoxidring öffnete und zum Lacton **16** führte. Die Spaltung des Acetamids (**16**→**17**) und die Einführung einer doppelt geschützten Guanidin-Gruppe (**17**→**18**→**19**) ebneten den Weg für die letzten Stufen, das „Endspiel“, der Synthese: Durch Monoentschützung wurde die Guanidinfunktion aktiviert (**19**→**20**) und durch Diol-Periodatspaltung der C4-Aldehyd gene-

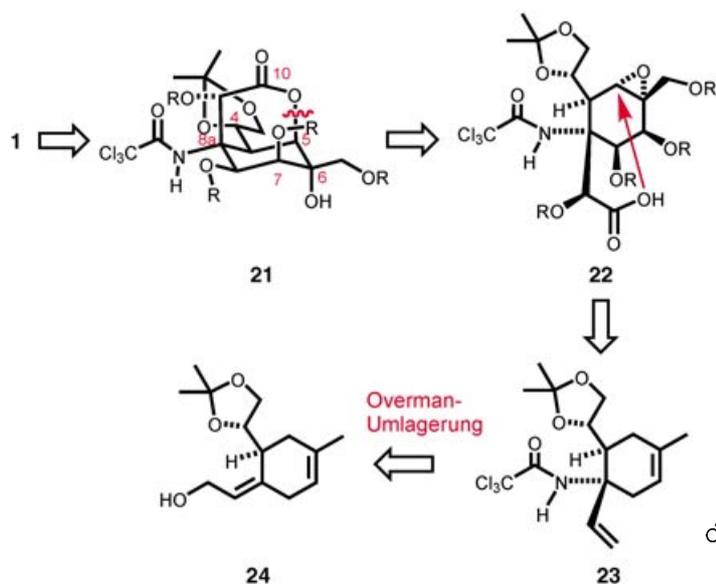


Schema 3. Synthese von *rac*-Tetrodotoxin durch Kishi et al. Ms = Methansulfonyl, MCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, CSA = Camphersulfonsäure, 2,2-DMP = 2,2-Dimethoxypropan, Py = Pyridin, TFA = Trifluoressigsäure.

riert. Eine nachfolgende Aminolyse spaltete die Acetatschutzgruppen, induzierte die Bildung der Orthocarbonsäure und lieferte schließlich die Zielverbindung Tetrodotoxin in racemischer Form.

Isobe et al. veröffentlichten zahlreiche Beiträge zum Tetrodotoxingebiet.^[4,6] Darunter sind zwei Totalsynthesen: eine von 2003^[4a] sowie eine etwas

effizientere von 2004,^[4b] die hier näher betrachtet wird. Die Retrosynthese sieht Verbindung **21** als unmittelbare Vorstufe für die Zielverbindung vor (Schema 4). In **21** ist der C4-Aldehyd als geschütztes Diol maskiert, und das C8a-Amin liegt als Trichloracetamid vor. Die C7-OH-Gruppe ist monogeschützt, und ein Lacton verbindet C10 und C5. Dieses Lacton soll durch intra-



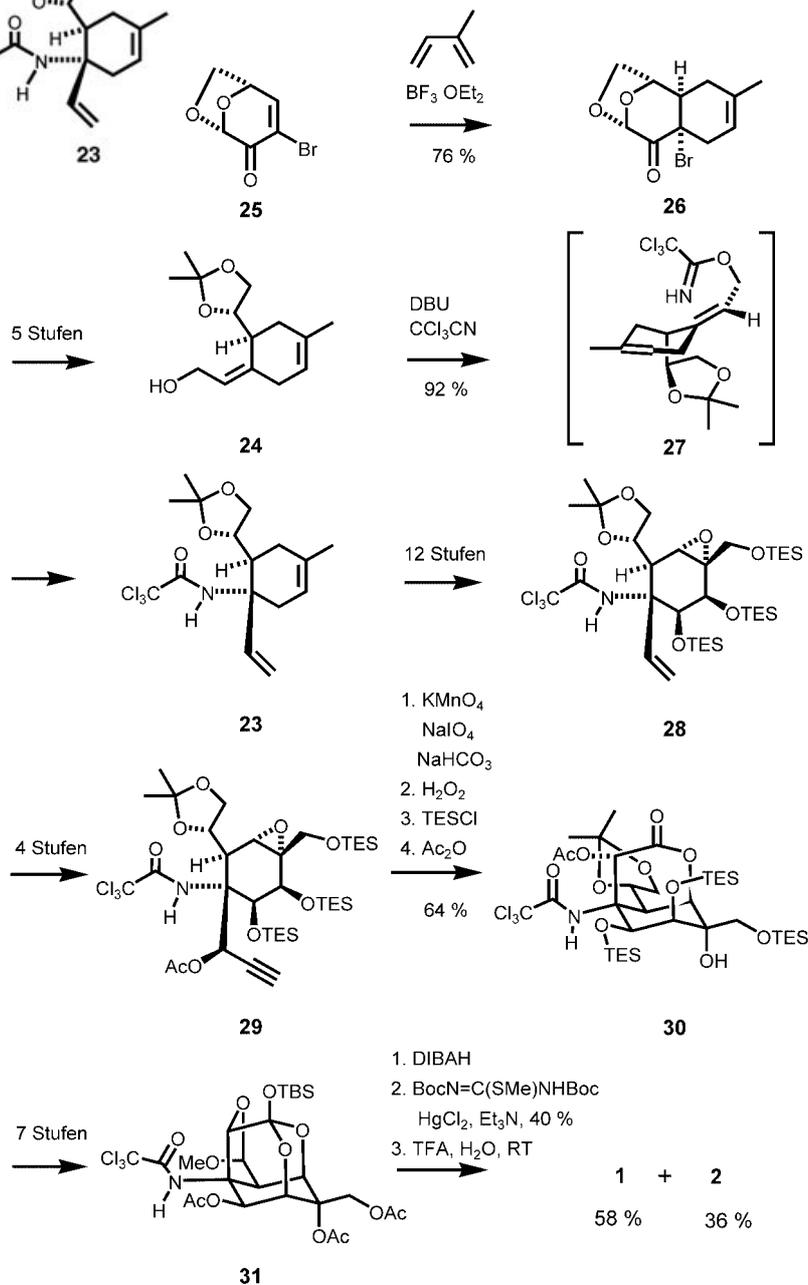
Scheme 4. Retrosynthese von Tetrodotoxin nach Isobe.

molekularen Angriff einer Carbonsäure auf das C5-C6-Epoxid **22** erzeugt werden. **22** könnte durch eine Reihe von Schutzgruppentransformationen aus **23** zugänglich sein. Eine Overman-Umlagerung^[7] des Allylkohols **24** zu **23** wird zum Aufbau des quartären Stereozentrums C8a angewendet.

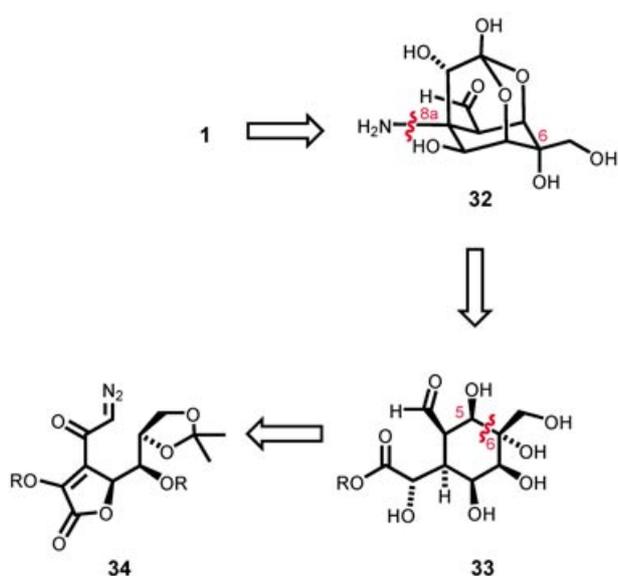
Die Synthese von Isobe et al.^[4b,6] begann mit der Diels-Alder-Reaktion des Bromlävoglucosenons **25** mit Isopren unter Erhalt des Cycloaddukts **26**, das anschließend in den Allylkohol **24** überführt wurde (Schema 5). Diese Schlüsselverbindung ergab über das Trichloracetimidat **27** das erwartete Produkt der Overman-Umlagerung (**23**). Bei ihrer früheren Synthese^[4a] stießen Isobe et al. bei dem Versuch, die Overman-Umlagerung auf einer späteren Synthesestufe durchzuführen, auf große Probleme. Daher setzten sie sie in der hier vorgestellten Synthese auf dieser frühen Stufe ein. Eine längere Sequenz führte nun von **23** über das terminale Alken **28** zum geschützten Propargylalkohol **29**. Die oxidative Spaltung der Dreifachbindung in **29** generierte eine Carbonsäurefunktion, die das Epoxid selektiv an C5 angriff und so das Lacton **30** ergab. Nach einigen Schutzgruppenmodifizierungen wurde der TBS-geschützte Orthocarbonsäureester **31** erhalten. Die reduktive Abspaltung des Trichloracetamids, anschließende Einführung der Boc-geschützten Guanidin-

funktion und eine finale saure Entschützung lieferten in hoher Ausbeute Tetrodotoxin **1** zusammen mit Anhydrotetrodotoxin **2**. Die sorgfältige Auswahl der säurelabilen Schutzgruppen war die entscheidende Voraussetzung für die hohe Ausbeute in der letzten Stufe. Verglichen mit dem Endspiel von Kishi et al. ist diese Schutzgruppentaktik am Syntheseende bemerkenswert effizient.

Die Strategie der Tetrodotoxin-Synthese von Du Bois et al.^[5] basiert auf



Scheme 5. Synthese von (-)-Tetrodotoxin durch Isobe et al. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en), TES = Triethylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.



Schema 6. Retrosynthese von Tetrodotoxin nach Du Bois.

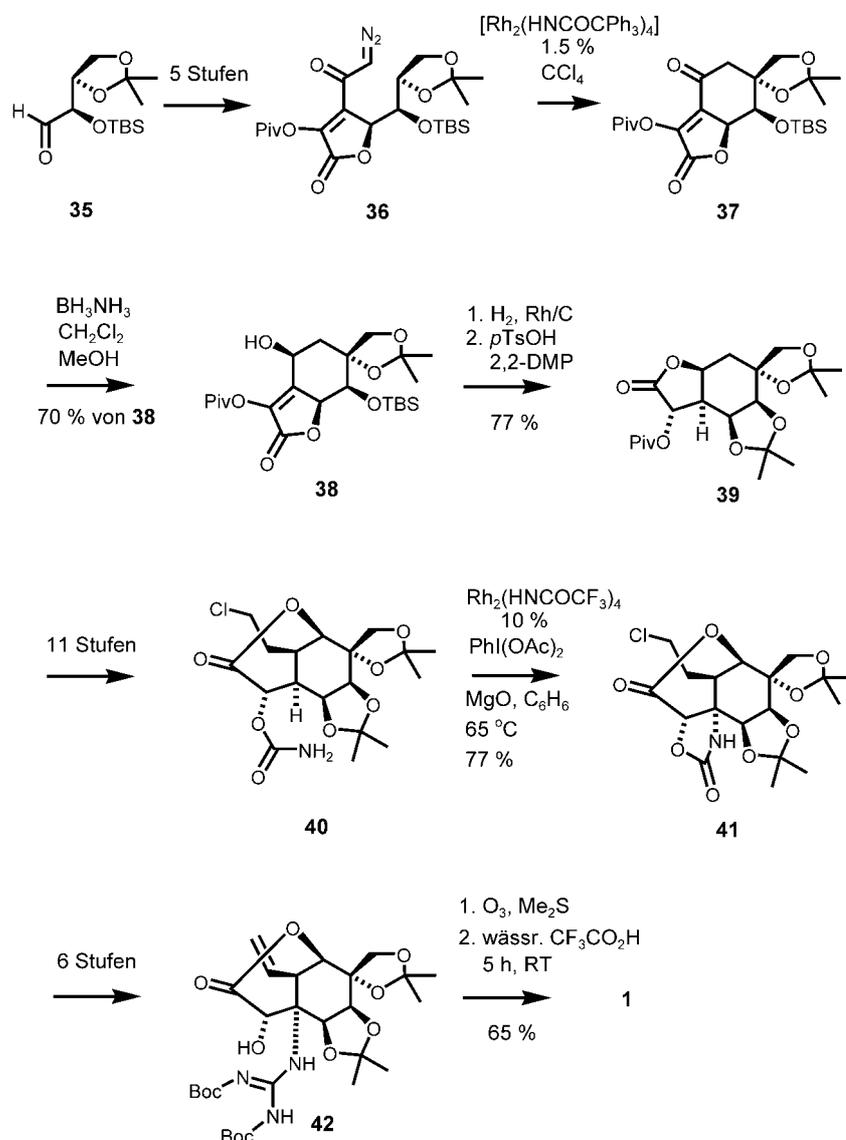
zwei CH-Aktivierungsschritten für die Einführung der quartären Zentren C6 und C8a (Schema 6). Die Zielverbindung **1** wird zunächst in ähnlicher Weise wie bei den anderen Syntheserouten auf die Vorstufe **32** zurückgeführt. Großartig ist die Idee, die C8a-Aminogruppe durch eine Nitreninsertion in die entsprechende CH-Bindung von **33** aufzubauen. Eine intramolekulare CH-Insertion eines aus dem Diazoketon **34** resultierenden Carbens ist zur Generierung der Bindung zwischen C5 und C6 in **33** vorgesehen.

Du Bois et al. wählten den aus Isoascorbinsäure leicht zugänglichen chiralen Aldehyd **35** als Ausgangsverbindung für die Synthese (Schema 7). In fünf Stufen erhielten sie das Diazoketon **36**. Ein Rh-Amid-Komplex war am besten für die intramolekulare CH-Insertion an C6 geeignet und führte selektiv von **36** zum Cyclohexanonderivat **37**. Die enantioselective Reduktion des Ketons **37** zum Alkohol **38** erforderte als Reagens das Boran-Ammoniak-Addukt. Die nachfolgende stereoselektive Hydrierung lieferte dann das Lacton **39**, das in einer längeren Sequenz in die nächste Schlüsselverbindung, das Carbamat **40**, überführt werden konnte. Eine Rh-katalysierte Oxidation des Carbamats führte dann zum gewünschten Oxazolidinon **41**. Mechanistisch verläuft diese CH-Insertion wahrscheinlich nicht über das freie Carbamoylnitren, sondern unter Beteiligung einer Rh-Zwi-

schenstufe.^[8] Nachdem so der C8a-Stickstoff an der vorgesehenen Position eingefügt war, konnten die Boc-geschützte Guanidinfunktion und ein Vinylrest als C4-Aldehyd-Vorstufe eingeführt werden (**41**→**42**). Eine Ozonolyse führte anschließend zur Aldehyd-Funktion. Die abschließende saure Behandlung führte zur Boc-Entschützung zur Boc-Entschützung mit nachfolgen-

der Bildung des Dioxaadamantan-Molekülgerüsts und ergab so die Zielverbindung Tetrodotoxin (**1**). Zwei Schlüsselschritte dieser Synthese sind intramolekulare CH-Aktivierungsreaktionen, welche die Leistungsfähigkeit dieser Methode eindrucksvoll demonstrieren. Die Gruppe von Taber hat eine fortgeschrittene Tetrodotoxinzwischenstufe durch intramolekulare CH-Insertion zum Aufbau des quartären C6-Zentrums erreicht.^[9] Weiterhin sei auf die präparativen Fortschritte von Fukuyama et al. (Nitroxid-Cycloaddition)^[10] und Fraser-Reid et al. (Radikalcyclisierung)^[11] hingewiesen.

Beim Vergleich der drei Synthesewege erkennt man ein verwandtes End-



Schema 7. Synthese von (–)-Tetrodotoxin durch Du Bois et al. Piv = Pivaloyl.

spiel, das durch die polare Orthocarbonsäure und die Guanidingruppe diktiert wird. Kishi und Isobe et al. wenden beide die intramolekulare Öffnung von Epoxiden durch Carbonsäuren zum Aufbau der Stereozentren am hexasubstituierten Cyclohexanderivat an. Die Strategie von Du Bois et al. unterscheidet sich davon stark und baut auf eine zweimalige CH-Aktivierung in den Schlüsselstufen. Die Synthese von racemischem Tetrodotoxin durch Kishi et al. aus dem Jahre 1972 ist eine klassische Pionierleistung. Isobe et al. konnten 2003 als erste die Zielverbindung in enantiomerenreiner Form erhalten. Ihr Syntheszugang zeichnet sich durch Effizienz und sorgfältige Optimierung aus. Die Synthesemethode von Du Bois et al. ist eine eindrucksvolle Leistung, die erst durch Fortschritte auf dem Gebiet der CH-Aktivierung möglich geworden ist. Die Methode der CH-Aktivierung zum Aufbau von Oxalzolindinonen wurde von Du Bois et al. nur zwei Jahre vor ihrer Synthese von Tetrodotoxin publiziert.

Alle drei Syntheserouten sind lang (>25 Stufen) und folgen einer linearen Strategie. Das hexasubstituierte Cyclo-

hexanderivat macht eine konvergente Strategie, welche die Zahl der Stufen auf weniger als 20 verringern könnte, schwierig, aber nicht unmöglich. Die Komplexität der Struktur und die hohe Dichte der funktionellen Gruppen werden Tetrodotoxin auch weiterhin zu einem Syntheseziel von besonderer Bedeutung machen. Mit den neuen Synthesewegen von Isobe und Du Bois et al. sollten in naher Zukunft interessante Tetrodotoxinderivate für Ionenkanaluntersuchungen zugänglich werden.

-
- [1] a) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059–2088; b) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa, K. Sakai, C. Tamura, O. Amakasu, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1357–1374; c) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49–74.
- [2] a) *Tetrodotoxin, Saxitoxin and the Molecular Biology of the Sodium Channel* (Hrsg.: Y. Kao, S. Lovinson) in *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, *479*, 1–355; b) F. Hucho, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 23–36; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 39–50.
- [3] a) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakaioi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219–9221; b) die Synthese durch Kishi et al. wurde diskutiert durch N. Anand, J. S. Bindra, S. Rangranathan in *Art in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1987**, S. 346–350.
- [4] a) N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798–8805; b) T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4886–4889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782–4785; c) T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3268–3271; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3081–3084.
- [5] A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510–11511.
- [6] T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto, Y. Fukuda, M. Isobe, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3875–3883.
- [7] L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218–224.
- [8] C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 618–620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600.
- [9] D. F. Taber, P. H. Storck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7768–7771.
- [10] T. Itoh, M. Watanabe, T. Fukuyama, *Synlett* **2002**, 1323–1325.
- [11] C. S. Burgey, R. Vollerthun, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1609–1618.