

Über die Struktur der C₉-Base, die sich durch Behandlung mit Alkalilauge aus Tetrodotoxin gewinnen läßt

Vor einiger Zeit¹⁾ wurde gezeigt, daß durch Abbau des Tetrodotoxins mit Alkalilauge eine kristallisierte basische Verbindung von der Bruttoformel C₉H_{9~11}O₂N₃*¹ erhalten wird, für die auf Grund des chemischen Verhaltens sowie der physikalischen Daten eine Teilformel (Ia) in Betracht gezogen wurde.

Wir haben nun diese C₉-Base in den entsprechenden Methyläther (Ib) übergeführt und dessen UV-Absorptionskurve zunächst mit denjenigen der vier Methoxy-Derivate von 2-Aminochinazolin, nämlich 5-Methoxy-, 6-Methoxy-, 7-Methoxy- und 8-Methoxy-2-aminochinazolin, verglichen. Jedes dieser Chinazolin-Derivate zeigte eine charakteristische UV-Absorptionskurve, insbesondere in 0.1N salzsaurer alkoholischer Lösung. Das 8-Methoxy-Derivat stellte aber eine einzige Verbindung dar, die bei der Messung in Ethanol-Lösung bzw. der salzsauren Ethanol-Lösung eine dem (Ib) ähnliche UV-Absorptionskurve gibt: C₉-Base-Methyläther (Ib), Schmp. 223~224°, C₁₀H₁₁O₂N₃—Ber. : C, 58.53; H, 5.40; N, 20.48. Gef. : C, 58.64; H, 5.24; N, 21.03, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 235 (25000), 260.5 (36000), 366 (2900). $\lambda_{\max}^{0.1N\text{HCl-EtOH}}$ m μ (ϵ) : 250 (14700), 288 (5240), 370 (330). 2-Amino-8-methoxychinazolin, Schmp. 150~152°, C₉H₉ON₃—Ber. : C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Gef. : C, 61.57; H, 5.23; N, 23.65, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 230 (25400), 258 (32800), 362 (3700). $\lambda_{\max}^{0.1N\text{HCl-EtOH}}$ m μ (ϵ) : 244 (13600), 284 (4000), 361 (260).

Wenn sich daher für das Grundgerüst der C₉-Base das 2-Amino-8-chinazolinol in Betracht gezogen wird, muß die alkoholische Hydroxylgruppe im C₉-Base-Molekül auf jeden Fall als eine im N-freien Aromatenring stehende Hydroxymethylgruppierung existieren. Dieser Hydroxymethyl-Rest ließ sich in folgender Weise zum Methyl-Rest führen: Bei der Chlorierung von (Ib) mit Thionylchlorid-Pyridin ergab sich eine Verbindung, C₁₀H₉ON₃Cl₂-HCl (II)*², Schmp. 140~145°; die letztere lieferte nach der Behandlung mit Zink-Eisessig und dann mit Kaliumferricyan eine Verbindung vom Schmp. 248~250°, C₁₀H₁₀ON₃Cl (III)—Ber. : C, 53.68; H, 4.47; N, 18.79; Cl, 15.88. Gef. : C, 53.60; H, 4.50; N, 18.42; Cl, 15.68, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 235 (25200), 267 (28100), 371 (3300), aus der sich durch katalytische Hydrierung mittels Palladium-Kohle eine Chlorfreie Verbindung gewinnen ließ. Durch Behandlung der letzteren mittels Kaliumferricyan entstand eine kristallinische Verbindung vom Schmp. 176~178°, C₁₀H₁₁ON₃ (IV)—Ber. : C, 63.47; H 5.86; N, 22.21. Gef. : C, 63.67; H, 5.92; N, 22.46. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ) : 233 (24900), 259.5 (32900), 368 (3100). $\lambda_{\max}^{0.1N\text{HCl-EtOH}}$ m μ (ϵ) : 250 (14800), 290 (4900). Dieses (IV) erwies sich in allen Daten als identisch mit dem von uns hergestellten Präparat von 2-Amino-6-methyl-8-methoxychinazolin (IX). Dabei wurden auch zum Vergleich das 5-Methyl- sowie das 7-Methyl-2-amino-8-methoxychinazolin hergestellt; aber die beiden unterschieden sich von (IV) durch UV-Spektrum und andere physikalische Daten.

Die synthetische Methode von (IX) ist wie folgt : 3-Methoxy-5-methylanilin²⁾ (V) ließ sich nach der Methode von Beech³⁾ in das 3-Methoxy-5-methylbenzaldehyd (VI) verwandeln; aus (VI) ergab sich bei der Nitrierung mittels konz. HNO₃ das 2-nitro-3-methoxy-5-methylbenzaldehyd (VII), Schmp. 123~126°, C₉H₉O₄N—Ber. : C, 55.38; H, 4.65; N, 7.18.

*¹ Was die richtige Molekularformel betrifft, so ist nach mehrmalige Elementaranalysen des gereinigten Präparats eine Formel, C₉H₉O₂N₃, bestätigt worden.

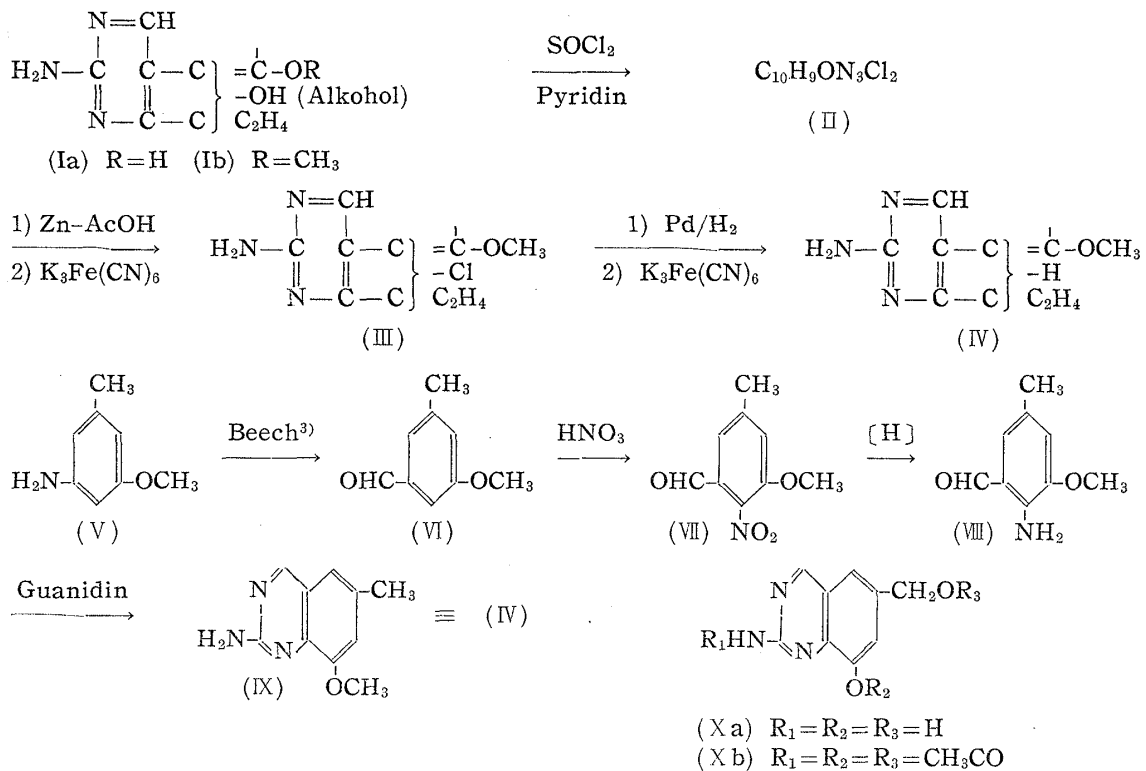
*² Dieser Stoff ist noch nicht in ganz reiner Form erhalten worden.

1) M. Kawamura : Dieses Bulletin, 8, 262 (1960).

2) R. D. Haworth : J. Chem. Soc., 1923, 2989.

3) W. F. Beech : *Ibid.*, 1954, 1297

Gef. : C, 55.28; H, 4.71; N, 7.42. (VII) lieferte bei der Hydrosulfit-Reduktion und darauffolgenden Cyclisierung mittels Guanidinnitrat das 2-Amino-6-methyl-8-methoxychinazolin (IX) vom Schmp. 176~178°; $C_{10}H_{11}ON_3$ -Ber. : C, 63.47; H, 5.86; N, 22.21. Gef. : C, 63.69; H, 5.93; N, 22.37. Zur Bestätigung der Struktur von (VII) wurde es durch $KMnO_4$ -Oxydation und dann Esterifizierung in einen Dicarbonsäure-Dimethylester vom Schmp. 131~133° übergeführt; der letztere war identisch mit dem aus 2-Nitro-3,5-dimethylphenol⁴⁾ durch Methylierung, $KMnO_4$ -Oxydation und darauffolgender Esterifizierung gewonnenen 4-Nitro-5-methoxyisophthalsäure-dimethylester vom Schmp. 131.5~133°.



Daraus geht hervor, daß die C_9 -Base eine Struktur von 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-chinazolinol (Xa) besitzt. Diese Struktur wurde andererseits durch Kernresonanzspektrum bestätigt; die wesentlichen Merkmale des Kernresonanzspektrums von C_9 -Base-Triacetat¹⁾ (Xb) sind in der Tabelle zusammengestellt :

TABELLE I. Kernresonanzspektrum von (Xb)¹⁾

Chemische Verschiebung (p.p.m.)	Bemerkungen
-7.91	H an C_4 , scharf
-6.45	H an C_5 , nicht scharfes Dublet
-6.28	H an C_7 , nicht scharfes Dublet
-3.86	$-\text{CH}_2-\text{O}-$, scharf
-1.10	CH_3 in $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, scharf
-1.04	CH_3 in $-\text{OCOCH}_3$, scharf

a) Die Spektralmessungen wurden an einer 6%-igen Eisessig-Lösung mit einem hochauflösenden Varian Associates DP 60 NMR-Spektrometer bei 60 MHz durchgeführt. Als innerer Standard wurde Cyclohexan benutzt, und die chemischen Verschiebungen wurden mit Hilfe der Seitenbandmethode mit einem geeichten Audio-Oszillator veränderlicher Frequenz gemessen.

4) K. Auwere, E. Borsche : Ber., 48, 1714 (1915).

Wir danken Herrn Dr. Y. Kawazoye (Pharmazeutisches Institut, Universität Tokio) für die Aufnahme der Kernresonanzspektren.

*Institut für angewandte Mikrobiologie,
Universität Tokio,
Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokio.*

*Takamine Forschungslaboratorium,
Sankyo-A. G.,
Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokio.*

Kyosuke Tsuda (津田 恭介)

Susumu Ikuma (生熊 晋)

Masaaki Kawamura (河村 正朗)

Ryuji Tachikawa (太刀川 隆治)

Yoshihiko Baba (馬場 義彦)

Tetsuo Miyadera (宮寺 哲男)

den 7. Februar, 1962.