

was described. 2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-5-methylcyclohexanone (VI) prepared from safrole was used as the starting material. This synthesis had recourse to the fact that the starting ketone underwent the Mannich reaction with formaldehyde and dimethylamine at its 6-position and not at 2-position to give 2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-methyl-6-dimethylaminomethylcyclohexanone (VII). This fact was evidenced by the ultraviolet absorption data showing the presence of an ethylene bond conjugated to the aromatic ring in the unsaturated lactam (IX) prepared from (VI) *via* the 2-oxo-cyclohexanecarbonitrile (VIII) by Campbell cyclization. Catalytic hydrogenation followed by lithium aluminium hydride reduction converted (VIII) into octahydroindole derivative (XIII) through the saturated lactam (XII). The ultimate base (XIV) was readily obtained from (XIII) by the conventional Pictet-Spengler method.

(Received May 23, 1962)

UDC 547.993 : 597.548

**136. Kyosuke Tsuda,^{*1} Susumu Ikuma,^{*2} Masaaki Kawamura,^{*2}
Ryuji Tachikawa,^{*2} Yoshihiko Baba,^{*2} und Tetsuo Miyadera^{*2} :**

Über Tetrodotoxin. IV. Mitteilung.^{*3,1)} Die Struktur der
C₉-Base, die sich durch Einwirkung der Alkalilauge
auf Tetrodotoxin gewinnen läßt.

(Institut für angewandte Mikrobiologie der Universität Tokio^{*1}
und Takamine Forschungslaboratorium,^{*2} Sankyo-AG.)

In einer vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ wurde eine Methode beschrieben, die durch hydrolytische Abspaltung des Tetrodotoxins^{*4} zu einer heterozyclischen Verbindung, nämlich der C₉-Base, führt, die das Grundgerüst des Tetrodotoxinmoleküls darstellt. Dabei wurde gezeigt, daß sich bei der Kaliumpermanganat-Oxydation dieser C₉-Base die 2-Amino-4,5-pyrimidindicarbonsäure ergibt und daß auf dem an C₄ und C₅ dieses Pyrimidinrings kondensierten Kohlenstoffring neben einer Phenolgruppierung noch eine mit dem Aromatenring nicht verknüpfte Hydroxylgruppe existiert. Dementsprechend wurde dieser C₉-Base eine Teilformel (Ia)^{*5} erteilt.

Im folgenden berichten die Autoren über die Strukturbestimmung der C₉-Base. Aus der Teilformel (Ia) bzw. den UV-Spektren läßt sich für ein mögliches Ringsystem der C₉-Base zuerst das des 2-Aminochinazolins in Betracht ziehen. Die Phenolgruppierung der C₉-Base wurde also durch Einwirkung von Diazomethan methyliert und die UV-Kurve (Fig. 1) des hierbei erhaltenen Methyläthers (Ib), C₁₀H₁₁O₂N₃, Schmp. 223~

^{*1} Yayoicho, Bunkioku, Tokio (津田恭介).

^{*2} Nishishinagawa, Shinagawaku, Tokio (生熊 晋, 河村正朗, 太刀川隆治, 馬場義彦, 宮寺哲男).

^{*3} Untersuchungen der Eierstockextrakte von Kugelfischen, XIII Mitteil. Vorgetragen bei der monatlichen Versammlung der pharmazeutischen Gesellschaft in Tokio, am 17. März 1962; kurze Mitteilung hat sich als Communication drucken lassen (dieses Bulletin, 10, 247 (1962)).

^{*4} Auf Grund der Analysen- und Titrationsresultate erhält man für das Tetrodotoxin eine Bruttoformel von C₁₂H₁₉O₉N₃ geben, wenn es eine monoacidische Base darstellt.

^{*5} Als Bruttoformel dieser Base wurde früher¹⁾ die Formel C₉H₉₋₁₁O₂N₃ vorgeschlagen; nach mehrmaligen Elementaranalysen der gereinigten Präparate von C₉-Base bzw. von deren Derivaten ließ sich nun die richtige Formel, C₉H₉O₂N₃, eindeutig feststellen.

1) 3. Mitteil : Dieses Bulletin, 8, 262 (1960).

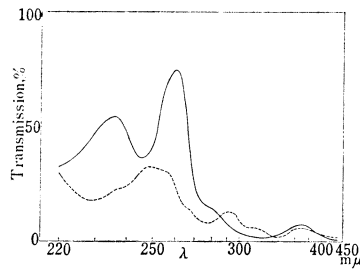
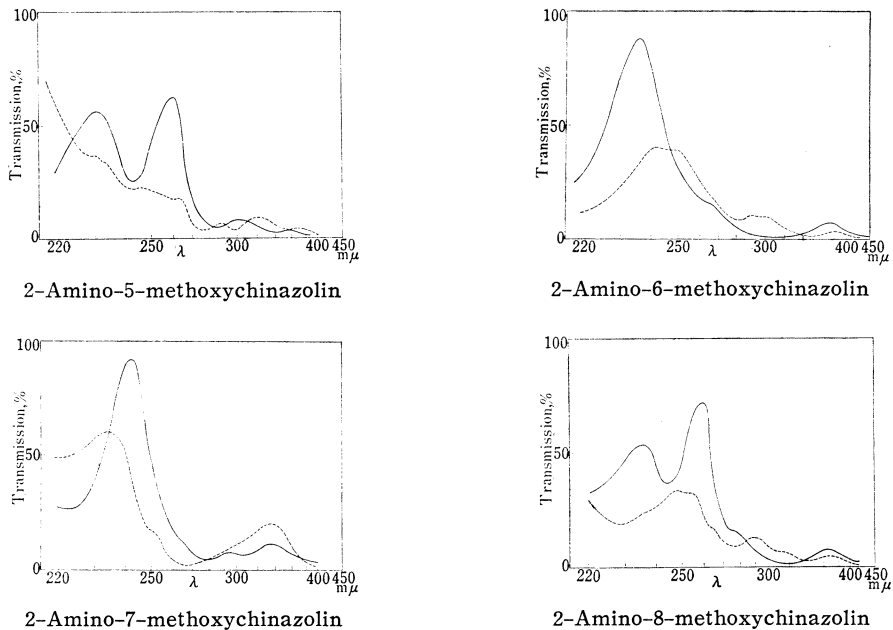


Fig. 1. UV-Spektren von
C₉-Base-methyläther

— in EtOH
..... in 0.1N HCl-EtOH

224°, mit denjenigen der Methoxyderivate des 2-Aminochinazolins verglichen; die synthetische Methode der einzelnen Methoxy-2-aminochinazoline ist wie folgt: 5-Methoxy-, 6-Methoxy- bzw. 8-Methoxy-2-aminochinazolin wird aus je 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd²⁾ bzw. 3-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd³⁾ bzw. 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd⁴⁾ durch Reduktion der Nitrogruppe und darauffolgende Cyclisation des erhaltenen 2-Aminobenzaldehyds mittels Guanidin gewonnen. Das 2-Amino-7-methoxychinazolin wird aus 4-Methoxy-2-nitrotoluol⁵⁾ durch Chromsäure-Oxydation der Methylgruppe zur Aldehydgruppe, Reduktion der Nitrogruppe mittels Ferrosulfat und darauffolgende Cyclisation des erhaltenen 2-Aminobenzaldehyds mittels Guanidin erhalten. Die Autoren haben nun die UV-Spektren der obengenannten Chinazolinderivate in neutralem sowie in 0.1N salzsaurem Medium geprüft; die Resultate werden in Fig. 2. zusammengefaßt. Daraus folgt, daß das 2-Amino-8-methoxychinazolin die einzige Verbindung ist, die sich nach



2-Amino-5-methoxychinazolin

2-Amino-6-methoxychinazolin

2-Amino-7-methoxychinazolin

2-Amino-8-methoxychinazolin

Fig. 2. UV-Spektren von 2-Amino-5-methoxy, 6-methoxy,
7-methoxy, 8-methoxychinazolin

— in EtOH in 0.1N HCl-EtOH

2) H. Shirai, N. Oda : C. A., 51, 9522 (1957).

3) H. H. Hodgson, H. G. Beard : J. Chem. Soc., 1925, 875.

4) *Idem* : *Ibid.*, 1926, 154; 1927, 2380.

5) A. F. Holleman, J. M. A. Hoeflake : Rec. Trav. Chim., 36, 272 (1916).

der UV-Kurve, insbesondere im acidischen Medium, als analog mit dem C₉-Base-methyläther erweist.

Daraus läßt sich schließen, daß das Molekül des (Ib) aus dem 2-Amino-8-methoxychinazolinring und einem in der Benzoidhälfte des Ringes stehenden Hydroxymethylrest besteht, und daß dieser Hydroxymethylrest sich an einer Stelle befindet, die auf das UV-Spektrum des 2-Amino-8-methoxychinazolins keinen besonderen Einfluß ausübt.

Das Kernresonanzspektrum von C₉-Base-triacetat in Eisessig wird in Fig. 4. gezeigt; die dabei bemerkten Signale sind wie folgt: Singlett bei -474.3 bzw. -231.7 bzw. -65.9 bzw. -62.2 cps (-7.91 bzw. -3.86 bzw. -1.10 bzw. -1.04 ppm); Dublett bei -387.2 bzw. -376.2 cps (-6.45 bzw. -6.28 ppm). Charakteristisch sind die zwei obengenannten in Dubletten aufgesplitterten Signale, was höchstwahrscheinlich von der *m*-Kupplung der zwei Aromatenprotonen herrührt.

Daraus läßt sich schließen, daß es sich bei der Verknüpfungsstelle des Hydroxymethylrests um C₆ des Chinazolinringes handeln kann.

Es gelang den Autoren, aus (Ib) auf folgendem Weg das Dehydroxy-derivat zu gewinnen und dessen Struktur eindeutig zu bestimmen: Chlorierung von (Ib) mittels Thionylchlorid-Pyridin ergibt eine Verbindung von der Bruttoformel, C₁₀H₉ON₃Cl₂-HCl,^{*6} Schmp. 140~145° (II), die durch Reduktion mit Zink-Eisessig und darauffolgende milde Oxydation mittels Kaliumcyanoferrat (III) eine kristalline Verbindung von C₁₀H₁₀ON₃Cl (III) liefert. Das in (III) noch übriggebliebene Chlor läßt sich durch katalytische Hydrierung mittels Palladium-Kohle gegen Wasserstoff austauschen; nach milder Oxydation mittels Kaliumcyanoferrat (III) entsteht eine kristalline Verbindung von C₁₀H₁₁ON₃ (IV), Schmp. 176~178°.

Bei der Struktur von (IV) handelt es sich auf Grund der obengenannten Tatsache um 2-Amino-8-methylchinazolin (IX), was durch folgende Methode synthetisch bestätigt wurde: 3-Methoxy-5-methylanilin⁹⁾ (V) wird nach der Methode von Beech⁷⁾ in 3-Methoxy-5-methylbenzaldehyd (VI) überführt; Nitrierung von (VI) ergibt 3-Methoxy-2-nitro-5-methylbenzaldehyd (VII), das durch Hydrosulfit-Reduktion und darauffolgende Cyclisation des so erhaltenen 2-Aminobenzaldehyds mittels Guanidin das 2-Amino-6-methyl-8-methoxychinazolin (IX) vom Schmp. 176~178° liefert. (IX) erwies sich nach allen Daten als identisch mit (IV). Damit wurde bewiesen, daß sich (Ia) bzw. (Ib) als die Struktur von 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-chinazolinol (Xa) bzw. (Xa)-methyläther (Xb) hat.

Die Struktur von (VII), d. h. die Stelle der neu eingeführten Nitrogruppe, wurde nach folgender Methode festgestellt: bei der Kaliumpermanganat-Oxydation und darauffolgender Veresterung der erhaltenen Dicarbonsäure ergibt sich ein Ester vom Schmp. 131~133°; dieser erweist sich nach allen Daten als identisch mit dem aus 3,5-Dimethyl-6-nitrophenol⁹⁾ durch Methylierung, Oxydierung und Veresterung erhaltenen 5-Methoxy-4-nitro-iso-phthaloyl-dimethylester vom Schmp. 131.5~133°.

Zum Vergleich wurden neben dem (IX) noch 5-Methyl-, sowie 7-Methyl-8-methoxy-2-aminochinazolin hergestellt. Die Herstellungsmethode von 5-Methyl-2-amino-8-methoxychinazolin ist wie folgt: das aus 4-Methoxy-2-nitrotoluol⁹⁾ durch katalytische Hydrierung gewonnene 3-Methoxy-6-methylanilin wird nach der Methode von Beech⁷⁾ in 3-Methoxy-6-methylbenzaldehyd verwandelt: der letztere ergibt durch Nitrierung, Reduktion der Nitrogruppe und darauffolgende Cyclisation das erhaltenen 2-Amino-3-methoxy-6-methylbenzaldehyds mittels Guanidin das 2-Amino-8-methoxy-5-methylchinazolin vom Schmp. 235~237°. Zur Herstellung von 2-Amino-8-methoxy-7-methyl-

*6 Dieser Stoff ließ sich nicht in ganz reiner Form isolieren.

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

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

8) K. Auers, E. Borsche: Ber., 48, 1714 (1915).

chinazolin wurde als Ausgangsmaterial 3-Methoxy-4-methylanilin⁹⁾ verwendet: dies läßt sich nach der Reaktion von Beech⁷⁾ in 3-Methoxy-4-methylbenzaldehyd verwandeln, welches identisch mit dem durch Methylierung von 3-Hydroxy-4-methylbenzaldehyd¹⁰⁾ erhaltenen Stoff ist. Nitrierung von 3-Methoxy-4-methylbenzaldehyd ergibt das 2-Nitroderivat, was sich durch Überführung dieses 2-Nitroderivats in die bekannte 3-Methoxy-4-methyl-2-nitrobenzoesäure¹¹⁾ bestätigen läßt. Aus 3-Methoxy-4-methyl-2-nitrobenzaldehyd wird durch Reduktion der Nitrogruppe und Cyclisation des erhaltenen 2-Aminobenzaldehyds das 2-Amino-8-methoxy-7-methylchinazolin vom Schmp. 263° gewonnen. Die UV-Spektren der obengenannten Methyl-derivate von 2-Amino-8-methoxychinazolin sind in Fig. 3 gezeigt.

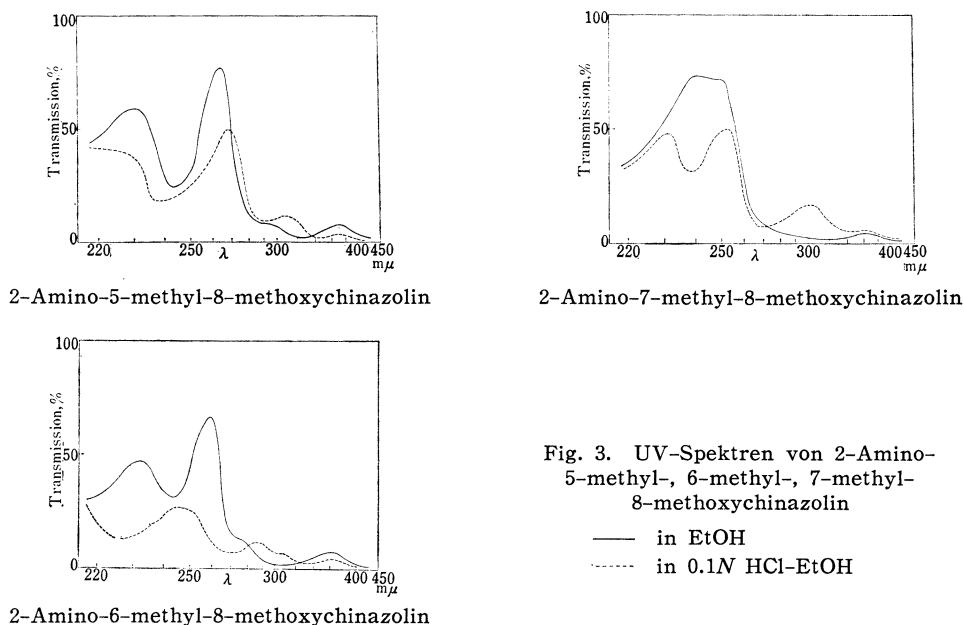


Fig. 3. UV-Spektren von 2-Amino-5-methyl-, 6-methyl-, 7-methyl-8-methoxychinazolin

— in EtOH
 - - - in 0.1N HCl-EtOH

Der Hydroxymethylrest in (Ib) ließ sich durch Einwirkung von Pyridin-Chromsäure zum Aldehyd oxydieren. Zur Synthese dieses Aldehyds, nämlich des 2-Amino-6-formyl-8-methoxychinazolins, haben die Autoren 4-Amino-5-methoxy-iso-phthalaldehyd^{*7)} zur Cyclisierungsreaktion mit Guanidin gebracht. Dabei fand aber wegen des starken Einflusses einer *p*-Formylfunktion auf die Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe kein Ringschluß statt.

Wie von Elderfield¹³⁾ sowie von Osborn, *et al.*¹⁴⁾ beschrieben wurde, sind 2-Amino-chinazoline leicht hydrierbar, wobei sich das 3,4-Dihydrid bildet. Das letztere ergibt durch Einwirkung eines milden Oxydationsmittels die entsprechende 3,4-Dehydroverbindung. (Ib)-diacetat (Xd) ergab bei der katalytischen Hydrierung mittels Platinoxid wirklich sein 3,4-Dihydrid (XI) vom Schmp. 210~211°, welches durch milde Oxydation wieder in das (Ib)-diacetat überging.

*7) Die Herstellungsmethode dieses Stoffs wird in der nachfolgenden Mitteil. beschrieben.

- 9) F. Ullmann, R. Fitzenkam: Ber., 38, 3790 (1905).
- 10) N. V. Sidwick, E. N. Allot: J. Chem. Soc., 1923, 2819.
- 11) J. L. Simonsen, M. G. Raw: *Ibid.*, 119, 1339 (1921).
- 12) W. H. Perkin jr., C. Weizmann: *Ibid.*, 89, 1658 (1906).
- 13) R. C. Elderfield: J. Org. Chem., 12, 405 (1947).
- 14) A. R. Osborn, K. Schofield: J. Chem. Soc., 1956, 4191.

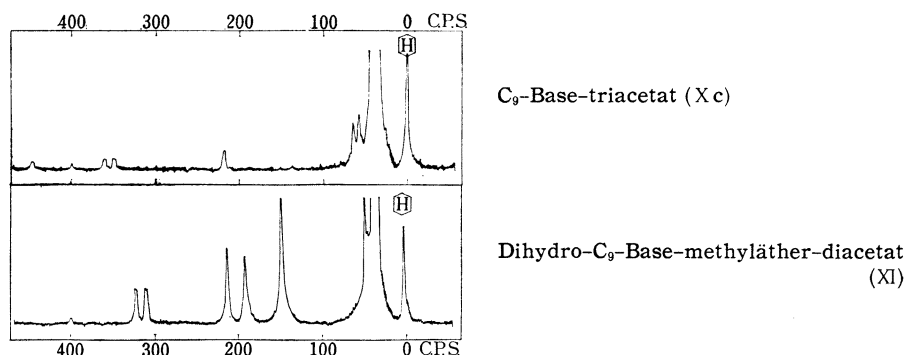
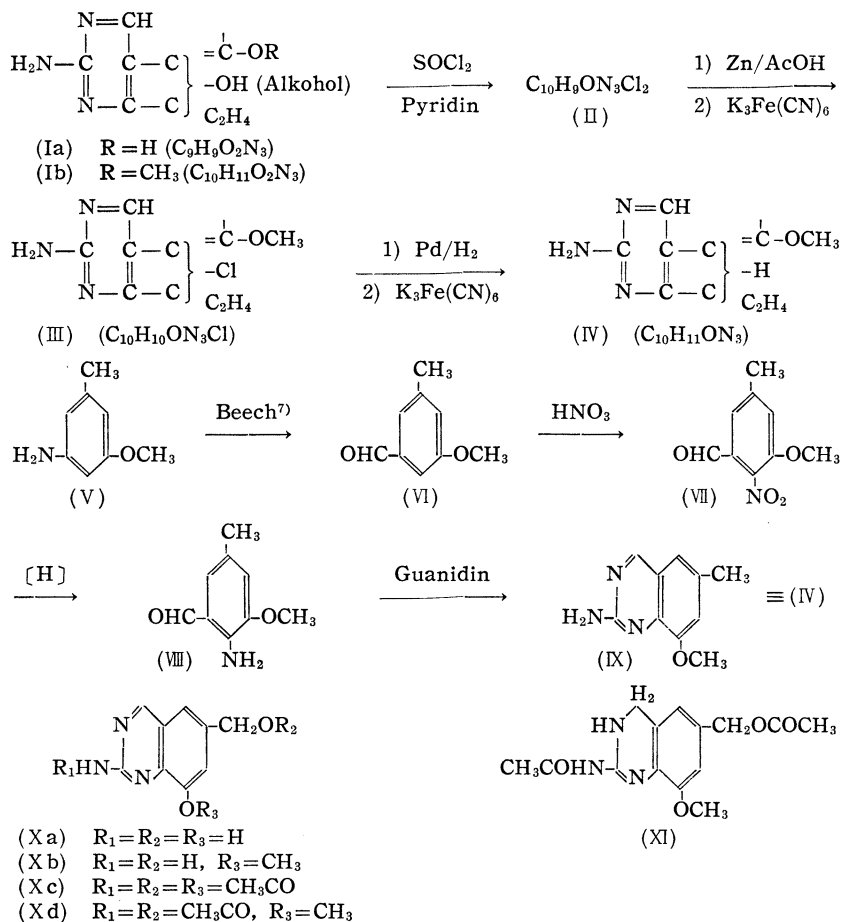


Fig. 4. NMR-Spektren von C_9 -Base-triacetat und Dihydro- C_9 -Base-methyläther-diacetat

Die Spektralmessungen wurden an einer 6-proz. AcOH 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-Oscillatorveränderlicher Frequenz gemessen.



Neben dem Kernresonanzspektrum von (Ia)-triacetat wird noch dasjenige des Dihydro-(Ib)-diacetats in Fig. 4 gezeigt. Die folgenden Daten lassen sich auf Grund der entsprechenden Strukturformeln, nämlich (Xc) und (XI), auflösen. In Dihydro-(Ib)-diacetat (XI) läßt sich das Signal des C₄-Aromatenring-protons (-474.3 cps) von (Ia)-triacetat (Xc) nicht mehr bemerken und das Singlett der C₄-Methylen-protonen bei -193.9 cps (-3.23 ppm) tritt neu auf. In (XI) lassen sich auch bei -329.2 bzw. -317.6 cps (-5.48 bzw. -5.28 ppm) zwei Dubletten der Benzoid-protonen, die in (Xc) schon bei -387.2 bzw. -376.7 cps bemerkt werden, erfassen. Das Singlett der dem 6-Acetoxymethylen entsprechenden Methylen-protonen erscheint in (Xc) bei -231.7 cps sowie in (XI) bei -216.2 cps (-3.60 ppm). Das Signal der Methoxygruppe in (XI) liegt bei -149.2 cps (-2.48 ppm); das Singlett, welches in (XI) bei -48.4 cps (-0.8 ppm), in (Xc) bei -65.9 bzw. -62.2 cps erscheint, stellt das Signal der dem Acetylrest entsprechenden Methyl-protonen dar.

Experimentelles*⁸

Reaktionsbedingungen zur Herstellung der C₉-Base—1 g Tetrodotoxin wurde in 100 ccm 5-proz. KOH suspendiert und bei 90~93° unter zeitweiligem Umschütteln auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich dieses Reaktionsgemisch erst nach ca. 10 Min. in die gelbe Lösung verwandeln ließ. Diese Lösung wurde weiter erwärmt. Inzwischen wurde eine bestimmte Menge der Reaktionslösung nach Ablauf einer bestimmten Zeit durch Pipettierung herausgenommen, mit H₂O verdünnt und zur UV-Messung gebracht. Dabei ließ sich die Bildung der neuen C₉-Base (Ia) immer durch die Intensitätserhöhung der UV-Absorption bei 278 m μ erfassen; das Mengenverhältnis der C₉-Base in Reaktionslösung erreichte nach 30 Min. ca. 100% und zeigte 2 Std. darauf keine merkbare Veränderung.

Wie in der vorangehenden Mitteil.¹⁾ berichtet wurde, läßt sich das (Ia) aus dieser Reaktionslösung nach Ansäuern mit HCl (pH 4) als Hydrochlorid abtrennen. Diesmal wurde die Lösung mit HCl auf pH 6.0 eingestellt und mit BuOH mehrmals geschüttelt. Die BuOH-Auszüge ergaben nach Entfernung des Lösungsmittels die freie C₉-Base. Aus 1 g Tetrodotoxin ergaben sich 1.8 g des rohen Produkts, welche sich durch Hochvakuum-sublimation bei 160~185°/0.005 mmHg reinigen ließen. Schmp. 198~200°, Ausbeute 300 mg. Zur Analyse wurde dieses Sublimat aus H₂O umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 199~201°. C₉H₉O₂N₃ (Ia)—Ber.: C, 56.54; H, 4.75; N, 21.98. Gef.: C, 56.66; H, 4.67; N, 22.23.

C₉-Base-triacetat: 20 mg (Ia) wurden in einer Lösung von 3 ccm Pyridin und 2 ccm Ac₂O gelöst und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Das erhaltene Acetat wurde aus MeOH umkristallisiert; seidenförmige Kristalle vom Schmp. 197~199°. C₉H₉O₂N₃(CH₃CO)₃—Ber.: C, 56.78; H, 4.77; N, 13.24; Ac, 40.69. Gef.: O, 56.86; H, 4.78; N, 13.28; Ac, 31.57.

C₉-Base-methyläther (Ib)—400 mg (Ia) wurden in 80 ccm MeOH gelöst, mit CH₂N₂-Et₂O versetzt und über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verblieb eine gelbe Masse, die durch Umkristallisieren in MeOH in gelbe Nadeln vom Schmp. 223~224° übergang; 360 mg. Dieser Stoff ist in verd. KOH nicht löslich und färbt sich nicht mit FeCl₃. C₁₀H₁₁O₂N₃ (Ib)—Ber.: C, 58.53; H, 5.40; N, 20.48. Gef.: C, 58.64; H, 5.24; N, 21.03. IR (Nujol) cm⁻¹: 3472, 3322, 3205 (NH₂, OH), 1634 (NH₂). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 235 (25000), 260,5 (36000), 366 (2900).

Chromsäureoxydation des C₉-Base-methyläthers (Ib)—170 mg (Ib) wurden zusammen mit 120 mg CrO₃ in 10 ccm Pyridin 10 Std. verrührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen, das Oxydationsprodukt mit CHCl₃ extrahiert und die erhaltene Kristallmasse aus EtOH umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 240~241° (Zers.), 105 mg. C₁₀H₉O₂N₃—Ber.: C, 59.10; H, 4.46; N, 20.68. Gef.: C, 59.11; H, 4.46; N, 20.41. IR (Nujol) cm⁻¹: 3472, 3333, 3205, 1634 (NH₂), 2725, 1695 (CHO). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 273 (31600), 329 (14700).

Katalytische Hydrierung des (Ib)-diacetats—(Ib)-diacetat: 50 mg (Ib) wurden zusammen mit 3 ccm Ac₂O in 3 ccm Pyridin 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde das Acetat mit CHCl₃ extrahiert, welches durch Umkristallisieren aus CHCl₃-EtOH gereinigt wurde; Nadeln vom Schmp. 238~239°, 45 mg. C₁₀H₉O₂N₃(CH₃CO)₂—Ber.: C, 58.12; H, 5.23; N, 14.53. Gef.: C, 58.32; H, 5.35; N, 14.55. IR (Nujol) cm⁻¹: 3155 (NH), 1736 (ester CO), 1689, 1538 (Amid).

*⁸ Alle Schmelzpunkte sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Elementaranalysen und IR-Spektralaufnahmen wurden in Takamine-Laboratorium ausgeführt. Dafür danken wir den Herren Dr. T. Onoe, Dr. H. Shindo und H. Higuchi bestens.

300 mg (Ib)-diacetat wurden in 400 ccm EtOH gelöst, mit 50 mg PtO₂ versetzt und bei Zimmertemperatur unter H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung ließ sich das kristalline Reduktionsprodukt gewinnen, das durch Umkristallisieren in EtOH in seidenförmige Kristalle vom Schmp. 210~211° übergang. 260 mg. C₁₀H₁₁O₂N₃(CH₃CO)₂—Ber.: C, 57.72; H, 5.88; N, 14.43. Gef.: C, 57.40; H, 5.86; N, 14.55. IR (Nujol) cm⁻¹: 3106 (NH), 1733 (Ester CO), 1664, 1534 (Amid). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 224 (32800), 248 (22000), 280 (16500), 299 (18500).

Milde Oxydation des Dihydro-(Ib)-diacetats—500 mg Dihydrobase und 10 ccm BuOH wurden mit einer Lösung von 20 mg OsO₄ in 20 ccm BuOH und dann mit 1 ccm H₂O₂-BuOH (0.06:0.94) versetzt, und unter zeitweiligem Umschütteln 10 Std. stehengelassen. Die abgeschiedene Fällung wurde abgesaugt und durch Chromatographieren an Al₂O₃ und darauffolgende Umkristallisation aus EtOH gereinigt, wobei sich Nadeln vom Schmp. 238.5~239.5° gewinnen ließen; Ausbeute 320 mg. C₁₄H₁₅O₄N₃—Ber.: C, 58.12; H, 5.23; N, 14.53. Gef.: C, 58.48; H, 5.16; N, 14.62.

Überführung von (Ib) in das Dehydroxyderivat (IV)—Zu einer Suspension von 30 mg (Ib) in 10 ccm CHCl₃ wurde zuerst eine Spurenmenge von Pyridin und dann 10 ccm SOCl₂ zugegeben. Dieses Gemisch wurde ca. 2 Std. unter Rückfluß gekocht und nach Entfernung des unlöslichen Stoffes im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit CHCl₃ versetzt und nochmals im Vakuum eingedampft, wobei das Chlorid (II) als blaßgelbes Pulver erhalten wurde. Dieser Stoff ließ sich sofort zur Elementaranalyse vorlegen, da es den Autoren nicht gelang, ihn weiter zu reinigen. C₁₀H₉ON₃·Cl₂HCl (II)—Ber.: C, 40.74; H, 3.39; N, 14.26; Cl, 36.16. Gef.: C, 40.02; H, 3.82; N, 13.88; Cl, 37.21.

Eine Lösung von 1.12 g (II) in 50 ccm AcOH wurde bei 40° unter schwachem Rühren mit 5 g Zn versetzt und 2 Std. bei 40° weiter verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft, wobei eine in organischen Lösungsmitteln unlösliche amorphe Masse erhalten wurde. Dieser Rückstand lieferte bei der Acetylierung mittels Ac₂O-Pyridin das amorphe Acetat, welches sich trotz verschiedener Reinigungsversuche nicht kristallinisch erhalten ließ. 620 mg Acetat wurden in 40 ccm H₂O suspendiert, unter kräftigem Umrühren mit 10 ccm 33-proz. KOH und dann mit 3 g K₃Fe(CN)₆ versetzt und das Reaktionsgemisch etwa 1 Std. weiter verrührt. Dieses Gemisch wurde mehrmals mit CHCl₃ geschüttelt und die CHCl₃-Auszüge nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ eingedampft. Dieser Rückstand ging durch Chromatographieren mittels Al₂O₃ und darauffolgende Umkristallisation in MeOH in die blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 248~250° über. 220 mg. C₁₀H₁₀ON₃·Cl (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. IR (Nujol) cm⁻¹: 3521, 3289, 3165, 1631 (NH₂). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 235 (25200), 267 (28100), 371 (3300).

200 mg (III) wurden in 80 ccm EtOH gelöst, mit 2 g 30-proz. Pd-Kohle versetzt und bei 50~60° katalytisch hydriert. Dabei wurden ca. 2 Mol H₂ verbraucht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 200 mg einer öligen Masse erhalten. Dieses Reaktionsprodukt wurde zusammen mit 1 g K₃Fe(CN)₆ in 35 ccm 5-proz. KOH bei 50~60° verrührt. Nach 1 Std. wurde das Reaktionsgemisch mit CHCl₃ geschüttelt und die CHCl₃-Auszüge nach dem Trocknen eingedampft. Der kristalline Rückstand ließ sich durch Chromatographieren mittels Al₂O₃ und darauffolgende Umkristallisation aus MeOH reinigen; blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 176~178°, Ausbeute 120 mg. C₁₀H₁₁ON₃ (IV)—Ber.: C, 63.47; H, 5.86; N, 22.21. Gef.: C, 63.57; H, 5.92; N, 22.46. IR (Nujol) cm⁻¹: 3334, 3215, 1639 (NH₂). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 233 (24900), 259.5 (32900), 368 (3100). Nach Mischschmp., IR und UV handelte es sich bei diesem Stoff um 2-Amino-8-methoxy-6-methylchinazolin.

2-Amino-8-methoxy-6-methylchinazolin (IX)—90 g 3-Methoxy-5-methylanilin (V)⁹ wurden unter Erwärmen in 750 ccm HCl-H₂O (150:600) gelöst, bei 0~5° mit einer Lösung von 46 g NaNO₂ in 200 ccm H₂O versetzt und die Reaktionslösung durch Zugabe einer Lösung von 58 g AcONa in 92 ccm H₂O auf pH 5.0 (Kongorot) eingestellt. 30 g Paraformaldehyd wurden mit einer Lösung von 69 g NH₂OH·HCl und 133 g AcONa in 450 ccm H₂O unter Rückfluß gekocht; zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 49.8 g CuSO₄, 2.6 g Na₂SO₃ und 434 g AcONa in 470 ccm H₂O zugegeben. Die erhaltene Formaldoxim-Lösung wurde bei 10~15° unter Umrühren mit der obengenannten Diazonium-Lösung versetzt, 2 Std. weiter verrührt und dann nach Zugabe von 650 ccm HCl 2.5 Std. in der Siedehitze gehalten. Bei der Wasserdampfdestillation ging der 3-Methoxy-5-methylbenzaldehyd (VI) über, der sich mit Et₂O extrahieren ließ. Nach Abdampfen Et₂O verblieben 44 g Öl. 29 g (VI) wurden durch Behandlung mit einer Lösung von 60 g NaHSO₃ in 300 ccm H₂O in die wasserlösliche Bisulfitverbindung verwandelt. Nach Entfernung des kontaminierten Stoffes mit Et₂O wurde die Bisulfit-Lösung mit 80 ccm H₂SO₄ versetzt und das erhaltene (VI) ausgeäthert. (VI) wurde bei 85°/2 mm Hg destilliert; Ausbeute 18 g. C₉H₁₀O₂ (VI)—Ber.: C, 71.98; H, 6.71. Gef.: C, 71.60; H, 6.62.

9 g (VI) wurden 20 Min. bei 0~2° mit 38.7 ccm HNO₃ (d, 1.472) verrührt und dann das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, wobei sich eine kristalline Fällung bildete. 3-Methoxy-5-methyl-2-nitrobenzaldehyd (VII) ließ sich aus heißem Benzol umkristallisieren, und (VII) bildete Prismen vom Schmp. 123~126°; Ausbeute 5 g. C₉H₉O₄N (VII)—Ber.: C, 55.38; H, 4.65; N, 7.18. Gef.: C, 55.28; H, 4.71; N, 7.42.

Eine Lösung von 3 g (VII) in 100 ccm MeOH wurde zur heißen Lösung von 15 g Na₂S₂O₄ und 7.2 g

Na_2CO_3 in 300 ccm H_2O tropfenweise zugegeben, und die Reaktionslösung 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Das Produkt ließ sich mit Et_2O extrahieren und aus Et_2O umkristallisieren; Schmp. $76\sim 81^\circ$, Ausbeute 1.95 g. 1.95 g des Reduktionsprodukts wurden zusammen mit 3 g Guanidinnitrat und 1.3 g Na_2CO_3 in 60 ccm Dekalin 3 Std. zum Sieden erhitzt. Im Verlauf der Reaktion wurde die gleiche Menge des Guanidinnitrats bzw. des Na_2CO_3 in je 30 Min. zugegeben; darauf wurde die Reaktionslösung heiß dekantiert und im Eisschrank stengelassen, wobei ca. 400 mg Kristalle ausfielen. Sie wurden nach Chromatographieren an Al_2O_3 aus Benzol umkristallisiert. Das erhaltene 2-Amino-8-methoxy-6-methylchinazolin (IX) stellte blaßgelbe Nadeln vom Schmp. $176.5\sim 178^\circ$ dar. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ (IX)—Ber.: C, 63.47; H, 5.86; N, 22.21. Gef.: C, 63.69; H, 5.93; N, 22.37. Die Verknüpfungsstelle der Nitrogruppe in (VII) wurde nach der folgenden bestätigt: 1.98 g (VII) wurden in 100 ccm H_2O suspendiert, unter Umrühren mit 4.6 g KMnO_4 versetzt und 5 Std. bei 80° erhitzt. Nach Entfernung des MnO_2 wurde die Reaktionslösung mit HCl angesäuert, wobei das kristalline Oxydationsprodukt vom Schmp. 280° ausfiel. Methylierung dieses Produkts mittels CH_2N_2 ergab einen Ester vom Schmp. $131.5\sim 133^\circ$, der mit dem im folgenden geschriebenen 5-Methoxy-2-nitro-*iso*-phthaloyl-dimethylester identisch war.

56 g des bekannten 3,5-Dimethyl-2-nitrophenols⁸⁾ wurden zusammen mit 21.2 ccm Me_2SO_4 in 22.4 ccm 33-proz. KOH kräftig geschüttelt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch unter Umschütteln noch 3-mal mit der gleichen Menge von Me_2SO_4 bzw. 33-proz. KOH und schließlich mit 56.7 ccm 33-proz. KOH versetzt. Der erhaltene Methyläther siedete bei $148\sim 151^\circ/4$ mmHg; Ausbeute 43.4 g. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Gef.: C, 59.28; H, 6.27; N, 7.46. 70 g Methyläther wurden zusammen mit 233 g KMnO_4 in 1.5 L H_2O 10 Std. bei 80° verrührt. Nach der üblichen Aufarbeitung ließ sich 35.2 g 5-Methoxy-4-nitro-*iso*-phthalsäure vom Schmp. 250° (Zers.) gewinnen. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_7\text{N}$ —Ber.: C, 44.82; H, 2.93; N, 5.81. Gef.: C, 44.53; H, 2.87; N, 5.12. Die erhaltene Säure ergab bei der Methylierung mittels CH_2N_2 den 5-Methoxy-4-nitro-*iso*-phthaloyl-dimethylester vom Schmp. $131.5\sim 135^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_7\text{N}$ —Ber.: C, 49.07; H, 4.12; N, 5.20. Gef.: C, 49.16; H, 4.26; N, 5.23.

2-Amino-5-methoxychinazolin—Eine heiße Lösung von 6.8 g 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd²⁾ in 100 ccm EtOH wurde unter Schütteln mit einer Lösung von 10 g Na_2S und 2.5 g S in 15 ccm H_2O versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von H_2O wurde das Reaktionsprodukt ausgeäthert. 6-Amino-2-methoxybenzaldehyd stellte ein rötliches Öl dar; Ausbeute 3.5 g. 3.5 g 6-Amino-2-methoxybenzaldehyd wurden zusammen mit 5.6 g Guanidinnitrat und 2.1 g Na_2CO_3 in 100 ccm Dekalin 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde heiß dekantiert und im Eisschrank stengelassen, wobei das kristalline 2-Amino-5-methoxychinazolin ausfiel. Diese Kristalle wurden abfiltriert und in 10 ccm HCl gelöst. Die HCl -Lösung wurde einmal filtriert und das Filtrat mit NH_3 neutralisiert, wobei ca. 2 g Kristalle ausfielen. Sie ließen sich durch Sublimieren bei $160\sim 180^\circ/0.03$ mmHg reinigen; Schmp. 240° , Ausbeute 1.3 g. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ —Ber.: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Gef.: C, 61.63; H, 4.98; N, 23.86.

2-Amino-6-methoxychinazolin—Eine heiße Lösung von 7 g 3-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd³⁾ in 50 ccm EtOH wurde mit einer Lösung von 14 g Na_2S und 3.5 g S in 15 ccm H_2O versetzt und 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 200 ccm H_2O wurde 6-Amino-3-methoxybenzaldehyd ausgeäthert; Öl, 2.5 g. 2.5 g dieses Aminoaldehyds wurden zusammen mit 3.5 g Guanidinnitrat und 1.3 g Na_2CO_3 in 35 ccm Dekalin 30 Min. in der Siedehitze gehalten. Aus der heißen Dekalin-lösung schied sich 1.2 g rohen 2-Amino-6-methoxychinazoline ab. Es wurde in 45 ccm 10-proz. HCl gelöst, filtriert und das Filtrat mit NH_3 neutralisiert, wobei sich 700 mg gelber Kristalle gewinnen ließen. Sie wurden durch Sublimation bei $140\sim 160^\circ/0.005$ mmHg gereinigt; gelbe Prismen vom Schmp. $193\sim 194^\circ$ (MeOH). $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ —Ber.: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Gef.: C, 61.68; H, 5.29; N, 23.87.

2-Amino-8-methoxychinazolin—Bei der Nitrierung des 3-Hydroxybenzaldehyd ließ sich neben dem 6-Nitro- bzw. 4-Nitro-derivat noch das 2-Nitroderivat gewinnen³⁾. Methylierung der letzten Verbindung ergab 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd, der sich für die Synthese von 2-Amino-8-methoxychinazolin verwenden ließ. 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd ließ sich nach einer anderen Methode, d. h. bei der Nitrierung des 3-Methoxybenzaldehyds, in guter Ausbeute gewinnen.⁴⁾

Eine heiße Lösung von 3 g 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd in 10 ccm EtOH wurde mit einer heißen Lösung von 13 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und 6 g Na_2CO_3 in 40 ccm H_2O versetzt und 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Das erhaltene rohe 2-Amino 3-methoxybenzaldehyd stellte ein gelbes Öl dar; Ausbeute 1 g. 1 g dieses Stoffes wurde zusammen mit 2 g Guanidinnitrat und 800 mg Na_2CO_3 in 20 ccm Dekalin 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Aufbewahren der dekantierten Dekalin-lösung fiel das rohe 2-Amino-8-methoxychinazolin aus, welches durch Sublimation und darauffolgendes Chromatographieren (Al_2O_3) gereinigt wurde; gelbe Blättchen vom Schmp. $150\sim 152^\circ$, Ausbeute 200 mg. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ —Ber.: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Gef.: C, 61.57; H, 5.28; N, 23.65.

2-Amino-7-methoxychinazolin—109 g 4-Methoxy-2-nitrotoluol wurden in einem 2440 ccm $\text{AcOH}-\text{Ac}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4$ -Gemisch (1140:1130:170) gelöst, unter Umrühren bei $2\sim 5^\circ$ mit 200 g CrO_3 versetzt und die Reaktionslösung weiter 2.5 Std. bei $2\sim 5^\circ$ verrührt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt; 153 g. 50 g dieser Kristalle wurden 3 Std. mit

500 ccm 20-proz. HCl gekocht und die abgeschiedenen Kristalle abgetrennt; durch Umkristallisieren in Benzol-Petroleumäther gingen sie in blaßgelbe Schuppchen vom Schmp. 95° über. $C_8H_7O_4N$ —Ber.: C, 53.04; H, 3.90; N, 7.73. Gef.: C, 53.40; H, 4.14; N, 7.31. Der erhaltene 4-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd wurde in das $NaHSO_3$ -Addukt verwandelt; 20 g dieses Addukts wurden zusammen mit 105 g $FeSO_4$ in 1050 ccm H_2O gekocht und dann mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht. Reduktionsprodukt ließ sich mit Et_2O extrahieren; Ausbeute 1.5 g. 1.5 g 2-Amino-4-methoxybenzaldehyd wurden zusammen mit 2.4 g Guanidinnitrat und 0.9 g Na_2CO_3 in 25 ccm Dekalin 25 Min. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab 800 mg des rohen 2-Amino-7-methoxychinazolins. Es wurde durch Sublimation gereinigt; gelbe Kristalle vom Schmp. 218~220°. $C_9H_9ON_3$ —Ber.: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Gef.: C, 61.90; H, 4.92; N, 24.05.

2-Amino-8-methoxy-5-methylchinazolin—Katalytische Hydrierung von 4-Methoxy-2-nitrotoluol⁹⁾ ergab 2-Amino-4-methoxytoluol vom Sdp. 90~93°/2 mmHg. 79 g 2-Amino-4-methoxytoluol wurden mit 128 ccm HCl, 113 ccm H_2O und 226 g Eis vermischt und unter Umrühren mit einer Lösung von 39.6 g $NaNO_2$ in 50 ccm H_2O versetzt. Die Diazonium-lösung wurde durch Zugabe von 50 g AcONa auf Kongorot angesäuert. Andererseits wurde die Formaldoxim-lösung nach der folgenden Methode hergestellt: 26 g Paraformaldehyd wurden mit 59.4 g $NH_2OH \cdot HCl$ in 384 ccm H_2O gelöst, mit 115 g AcONa versetzt und 15 Min. gekocht. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 28.3 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 2.3 g Na_2SO_3 und 373 g AcONa in 406 ccm H_2O zugegeben. Die Formaldoxim-lösung wurde mit der Diazonium-lösung versetzt und 2 Std. verrührt. Nach Zugabe von 400 ccm HCl wurde die Reaktionslösung 2 Std. unter Rückfluß gekocht und dann das Reaktionsprodukt ausgeäthert. Dieses ließ sich über das $NaHSO_3$ -Addukt reinigen; 3-Methoxy-6-methylbenzaldehyd siedete bei 100~103°/7 mmHg 17.5 g. 17 g 3-Methoxy-6-methylbenzaldehyd wurden bei -5° auf 80-proz. HNO_3 (d. 1.5) eingetroppt. Nach 2 Std. wurde die Lösung auf Eis gegossen und die abgeschiedene Kristalle abgeseigt; Ausbeute 15 g. Nadeln aus Benzol, Schmp. 120.5~121.5°. Ausbeute 8 g. $C_9H_9O_4N$ —Ber.: C, 55.38; H, 4.65; N, 7.18. Gef.: C, 55.54; H, 4.85; N, 6.82. 7 g 3-Methoxy-6-methyl-2-nitrobenzaldehyd wurden in 100 ccm EtOH in der Hitze gelöst, mit einer Lösung von 12 g Na_2S und 3 g S in 15 ccm H_2O versetzt und 3.5 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit H_2O versetzt und das Produkt ausgeäthert, wobei sich 4.5 g des 2-Amino-3-methoxy-6-methylbenzaldehyds gewinnen ließen. Die Ringschlußreaktion des obengenannten Aminoaldehyds wurde in der üblichen Weise mit 7.2 g Guanidinnitrat und 2.7 g Na_2CO_3 in 100 ccm Dekalin durchgeführt. 2-Amino-8-methoxy-5-methylchinazolin stellte Nadeln vom Schmp. 235~237° (aus MeOH) dar. $C_{10}H_{11}ON_3$ —Ber.: C, 63.47; H, 5.86; N, 22.21. Gef.: C, 62.80; H, 5.89; N, 22.18.

2-Amino-8-methoxy-7-methylchinazolin—67.5 g 3-Methoxy-4-methylanilin⁹⁾ wurden mit 114 ccm HCl, 100 ccm H_2O und 200 g Eis vermischt und bei 3~5° mit einer Lösung von 35 g $NaNO_2$ in 50 ccm H_2O diazotiert. Darauf wurde die Lösung auf Kongorot angesäuert. Die aus 23 g Paraformaldehyd, 52.6 g $NH_2OH \cdot HCl$, 25 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ und 2 g Na_2SO_3 hergestellte Formaldoxim-lösung wurde mit der obengenannten Diazonium-lösung versetzt und 2 Std. bei 10~15° verrührt. Nach Zugabe von 500 ccm HCl wurde das Gemisch 2.5 Std. zum Sieden erhitzt und das Produkt ausgeäthert. Der erhaltene 3-Methoxy-4-methylbenzaldehyd ließ sich aus Petroleumäther umkristallisieren; Nadeln vom Schmp. 43°, Ausbeute 15 g. 14 g 3-Methoxy-4-methylbenzaldehyd wurden mit 70 ccm 80-proz. HNO_3 bei 0~5° nitriert. Die übliche Aufarbeitung ergab 3-Methoxy-4-methyl-2-nitrobenzaldehyd vom Sdp. 101~103°/10⁻⁴ mmHg; Ausbeute 13.1 g. $C_9H_9O_4N$ —Ber.: C, 55.38; H, 4.65; N, 7.18. Gef.: C, 55.27; H, 4.57; N, 7.48. Zur Strukturbestimmung dieses Stoffes wurde dieser nach der folgenden Methode in die bekannte 3-Methoxy-4-methyl-2-nitrobenzoesäure¹¹⁾ überführt. 1 g Nitroderivat wurde zusammen mit 1.6 g $AgNO_3$ in 20 ccm H_2O verrührt und tropfenweise mit 4 ccm 40-proz. NaOH versetzt. Nach 1.5 stündigem Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat mit HCl angesäuert und das Oxydationsprodukt ausgeäthert. Es ging durch Umkristallisieren in H_2O in die Nadeln vom Schmp. 166.5~168° über. 0.92 g. $C_9H_9O_5N$ —Ber.: C, 51.19; H, 4.30; N, 6.63. Gef.: C, 51.22; H, 4.06; N, 6.98. Sie waren identisch mit dem authentischen Präparat von 3-Methoxy-4-methyl-2-nitrobenzoesäure.

Eine heiße Lösung von 7 g 3-Methoxy-4-methyl-2-nitrobenzaldehyd in 20 ccm EtOH wurde mit einer Lösung von 25 g $Na_2S_2O_4$ und 12 g Na_2CO_3 in 200 ccm H_2O versetzt. Nach 1.5 stündigem Erhitzen wurde das Reaktionsprodukt ausgeäthert; braunes Öl, Ausbeute 2.4 g. 2.4 g 2-Amino-3-methoxy-4-methylbenzaldehyd wurden zusammen mit 4 g Guanidinnitrat und 1.5 g Na_2CO_3 in 100 ccm Dekalin 30 Min. erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung ergaben sich 500 mg des 2-Amino-8-methoxy-7-methylchinazolins, die durch Umkristallisieren in MeOH in blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 263° übergingen. $C_{10}H_{11}ON_3$ —Ber.: C, 63.47; H, 5.86; N, 22.21. Gef.: C, 63.78; H, 5.94; N, 22.44.

Für die Aufnahmen der Kernresonanzspektren danken die Autoren den Herren Dr. O. Yamamoto (Industrielles Laboratorium Tokio) und Y. Kawazoe (Pharmazeutisches Institut der Universität Tokio) bestens.

Zusammenfassung

Es wird die Strukturbestimmung der C₉-Base, die sich durch Einwirkung von Kalilauge auf Tetrodotoxin erhalten läßt, beschrieben. C₉-Base-methyläther, C₁₀H₁₁O₂N₃, läßt sich durch Chlorierung und darauffolgende Reduzierung in das Dehydroxyderivat, C₁₀H₁₁ON₃, überführen. Diese Verbindung erweist sich als identisch mit dem authentischen Präparat von 2-Amino-8-methoxy-6-methylchinazolin. Daraus folgt, daß es sich bei der Struktur der C₉-Base um 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-chinazolinol handelt.

(Eingegangen am 19 Juni, 1962)

UDC 547.993 : 597.54

137. Kyosuke Tsuda,^{*1} Susumu Ikuma,^{*2} Masaaki Kawamura,^{*2} Ryuji Tachikawa,^{*2} und Tetsuo Miyadera^{*2}: Über Tetrodotoxin. V. Mitteilung.^{*3,1)} Synthese des C₉-Base-methyläthers.

(*Institut für angewandte Mikrobiologie der Universität Tokio,^{*1} und Takamine Forschungslaboratorium, Sankyo-AG.^{*2}*)

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ hatten die Autoren darauf hingewiesen, daß es sich bei der Struktur der C₉-Base um 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-chinazolinol (VIIb) handeln kann.

In dieser Arbeit berichten die Autoren über die Totalsynthese des C₉-Base-methyläthers (VIIa): Als Ausgangsmaterial diente den Autoren das leicht zugängliche 5-Methoxy-iso-phthaloylchlorid (I), über dessen Herstellung bereits von Calandra, *et al.*²⁾ berichtet worden ist. Durch Reduktion von (I) mittels Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in Diglyme wurde 5-Methoxy-iso-phthalaldehyd (II) und daraus wiederum durch Nitrierung sein 4-Nitroderivat (III) erhalten. Zur Bestimmung der Einführungsstelle der Nitrogruppe ließ sich das (III) durch Oxydation mittels Silberoxyd und darauffolgende Veresterung in den bekannten 5-Methoxy-4-nitro-iso-phthaloyl-dimethylester (VIIIb) überführen. Die Ferrosulfat-Reduktion von (III) ergab 4-Amino-5-methoxy-iso-phthalaldehyd (IV), der bei der partiellen Reduktion mittels Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in Diglyme unter geeigneten Bedingungen ein Gemisch von 2-Amino-5-hydroxymethyl-3-methoxybenzaldehyd (V) und 4-Amino-5-hydroxymethyl-3-methoxybenzaldehyd (VI) ergab. Diese beiden Aldehyde ließen sich durch Chromatographie mittels Aluminiumoxyd trennen und in reiner Form gewinnen. (V) unterschied sich durch sein für die *o*-Aminobenzaldehydgruppierung charakteristisches IR-Spektrum und gab bei der Cyclisation mit Guanidin das 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-methoxychinazolin vom Schmp. 223~224° (VIIa). (VIIa) erwies sich nach allen Daten als identisch mit C₉-Base-methyläther.¹⁾

^{*1} Yayoicho, Bunkioku, Tokio (津田恭介).

^{*2} Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokio (生熊 晋, 河村正朗, 太刀川隆治, 宮寺哲男).

^{*3} Untersuchungen der Eierstockextrakte von Kugelfischen, XIV Mitteil. Vorgetragen bei der monatlichen Versammlung der pharmazeutischen Gesellschaft in Tokio, am 17. März 1962.

1) IV. Mitteilung: Dieses Bull., 10, 856 (1962).

2) J. C. Calandra, J. J. Svarz: J. Am. Chem. Soc., 72, 1027 (1950).