

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⁾

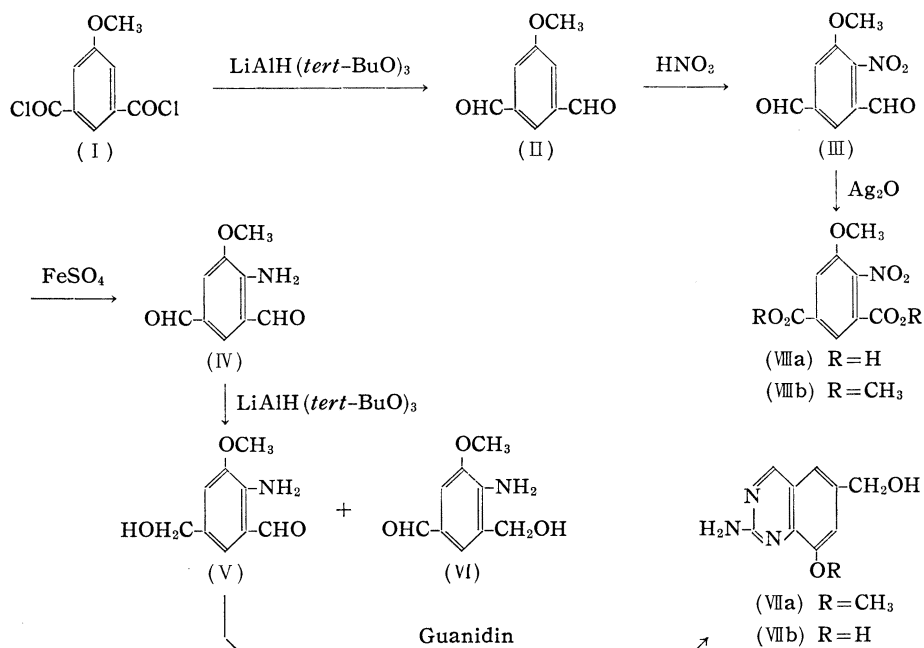
^{*1} Yayoicho, Bunkioku, Tokio (津田恭介).

^{*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).



5-Methoxy-iso-phthalaldehyd (II)—Eine Lösung von 25.5 g 5-Methoxy-iso-phthaloylchlorid (I)³⁾ in 120 ccm Diglyme (Diäthylenglykol-dimethyläther) wurde mit einer Kältemischung bis zu -70° abgekühlt. Dann wurde unter Umrühren bei $-60\sim-70^{\circ}$ eine Lösung von 55.5 g $\text{LiAlH}(\text{tert-BuO})_3$ ³⁾ zugetropft. Darauf wurde die Kältemischung weggenommen, wodurch sich das Reaktionsgemisch bis auf Zimmertemperatur erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Sie wurden mit 95-proz. EtOH erwärmt und die EtOH-Auszüge eingedampft. Durch Zugabe von Et_2O ging der Rückstand in Kristalle vom Schmp. $108\sim 109^{\circ}$ über; Ausbeute 12.95 g. Nadeln aus EtOH; Schmp. $108\sim 109^{\circ}$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ —Ber.: C, 65.85; H, 4.95. Gef.: C, 66.06; H, 5.07. IR (Nujol) cm^{-1} : 1698, 1689 (CHO).

5-Methoxy-4-nitro-iso-phthalaldehyd (III)—Eine Lösung von 15.5 g (II) in 150 ccm H_2SO_4 wurde in einer Kältemischung auf -2° abgekühlt, dann wurde unter Schütteln ein Gemisch von 7.63 g HNO_3 (d 1.50) und 45 ccm H_2SO_4 zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch 2 Std. bei -2° verrührt, auf Eis gegossen und die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt; Ausbeute 18.3 g. Sie gingen durch Umkristallisieren in AcOEt in gelbe Prismen vom Schmp. $144\sim 145^{\circ}$ über; Ausbeute 14.9 g. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_5\text{N}$ —Ber.: C, 51.68; H, 3.37; N, 6.70. Gef.: C, 51.68; H, 3.52; N, 6.58. IR (Nujol) cm^{-1} : 1695, 1686 (CHO), 1538, 1370 (NO_2). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 251 (8200), 315 (3360).

4-Amino-5-methoxy-iso-phthalaldehyd (IV)—15 g (III) und 75 g NaHSO_3 wurden in 200 ccm H_2O in der Wärme gelöst. 1.2 L H_2O wurden bei $85\sim 90^{\circ}$ erwärmt und mit der (III)-Hydrosulfitlösung und 73 g $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 20-proz. Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht, 10 min. erhitzt und heiß filtriert. Beim Aufbewahren des Filtrats schieden sich gelbe Kristalle ab, die sich mit Et_2O aufnehmen ließen. Die Et_2O -Auszüge ergaben beim Abdampfen des Lösungsmittels gelbe Kristalle, die durch Umkristallisieren in Et_2O in gelbe Blättchen vom Schmp. $131\sim 132.5^{\circ}$ übergingen; Ausbeute 3 g. $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ —Ber.: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82. Gef.: C, 60.55; H, 5.22; N, 8.05. IR (CCl_4) cm^{-1} : 3510, 3370, 1669 (NH_2), 2750, 2710, 1695 (CHO). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 243 (21250), 264 (17900), 315 (20400), 350 \sim 390 (Schulter).

2-Amino-5-hydroxymethyl-3-methoxybenzaldehyd (V) und 4-Amino-3-hydroxymethyl-5-methoxybenzaldehyd (VI)—Eine Lösung von 3.3 g (IV) in 70 ccm Diglyme wurde in einer Kältemischung auf -50°

*⁴ Alle Schmelzpunkte sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Elementaranalysen und IR-Spektalaufnahmen wurden in Takamine-Laboratorium ausgeführt. Dafür danken wir den Herren Dr. T. Onoe, Dr. H. Shindo und H. Higuchi bestens.

³⁾ H. C. Brown, R. F. McFarlin: J. Am. Chem. Soc., **80**, 5377 (1958).

abgekühlt. Dann wurde eine Lösung von 4,68 g $\text{LiAlH}(\text{tert-BuO})_3$ in 30 ccm Diglyme zugetropft. Nach Wegnahme der Kältemischung wurde die Reaktionslösung 2 Std. stehengelassen und dann auf Eis gegossen. Die hierbei abgeschiedenen Kristalle wurden mit CHCl_3 aufgenommen. Die CHCl_3 -Auszüge ergaben beim Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ein öliges Produkt, das durch Chromatographieren weiter gereinigt wurde. Beim Eluieren mit Benzol- CHCl_3 -Gemisch (1:1) ergaben sich die folgenden zwei Fraktionen: Die erste Fraktion stellte gelbe Blättchen vom Schmp. 131~132° dar, die sich nach Mischprobe als identisch mit (IV) erwiesen (100 mg). Die zweite Fraktion ging durch Umkristallisieren in Et_2O in die gelben Prismen vom Schmp. 74~75° über (400 mg). $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ -Ber.: C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73. Gef.: C, 59,66; H, 6,08; N, 7,89. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3509, 3367, 1661 (NH_2), 3623, 1012 (CH_2OH), 2747, 1661 (CHO). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu(\epsilon)$: 238,5(28200), 271,5(6850), 378(5060). Aus der Chinazolin-Ringschlußreaktion sowie dem IR-Spektrum folgte, daß es sich bei der Struktur dieses Stoffs um 2-Amino-5-hydroxymethyl-3-methoxybenzaldehyd (V) handelte. Beim weiteren Eluieren mit CHCl_3 ließ sich eine dritte Fraktion gewinnen, die durch Umkristallisieren in AcOEt in gelbe Prismen vom Schmp. 94~95° überging (1,92 g). $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ -Ber.: C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73. Gef.: C, 59,53; H, 6,15; N, 7,61. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3497, 3401, 1613 (NH_2), 3623, 1020 (CH_2OH), 2732, 1678 (CHO). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu(\epsilon)$: 246(11600), 332(21300). Bei diesem Stoff handelte es sich um 4-Amino-5-hydroxymethyl-3-methoxybenzaldehyd (VI).

2-Amino-6-hydroxymethyl-8-methoxychinazolin (VIIa)—364 mg (V), 386 mg Guanidinnitrat und 164 mg Na_2CO_3 wurden in 100 ccm Dekalin suspendiert, 10 Min. bei 180° verrührt und dann wiederum 20 Min. auf 220° zum Sieden erhitzt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch nochmals mit der gleichen Menge von Guanidinnitrat sowie Na_2CO_3 versetzt und 30 Min. in der Hitze gehalten. Die Dekalin-Lösung wurde dekantiert, mit Benzol verdünnt und an Al_2O_3 chromatographiert: Beim Eluieren mit Benzol ließ sich zuerst Dekalin entfernen. Mit CHCl_3 ließ sich dann das Hauptprodukt als fluoreszierende Fraktion eluieren, die durch Umkristallisieren in MeOH in blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 223~224° überging (20 mg). Nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, IR und UV Spektren handelte es sich bei diesem Stoff um C_9 -Base-methyläther. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3$ -Ber.: C, 58,53; H, 5,40; N, 20,48. Gef.: C, 58,74; H, 5,57; N, 20,33. IR (Nujol) cm^{-1} : 3472, 3322, 3205 (NH_2 , OH), 1634 (NH_2). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu(\epsilon)$: 234,5(24900), 260,5(36000), 366(3000).

Silberoxydoxidation von 5-Methoxy-4-nitro-iso-phthalaldehyd (III)—0,5 g (III) wurden zusammen mit 1,7 g AgNO_3 in 20 ccm H_2O verrührt, dann wurde bei Zimmertemperatur 4,2 ccm 40-proz NaOH zugetropfen. Nach 2 stündigem Erhitzen wurde die Fällung durch Filtrieren entfernt und das Filtrat mit HCl angesäuert. Beim Aufbewahren im Eisschrank schied sich 0,4 g des Oxydationsprodukts vom Schmp. 280° (Zers.) ab. Methylierung dieses Oxydationsprodukts mittels CH_2N_2 ergab den entsprechenden Ester, der durch Umkristallisieren in MeOH in Kristalle vom Schmp. 133~134° überging. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_7\text{N}$ -Ber.: C, 49,07; H, 4,12; N, 5,20. Gef.: C, 49,23; H, 4,07; N, 4,98. Dieser Stoff war nach allen Daten identisch mit dem authentischen Präparat von 5-Methoxy-4-nitro-iso-phthaloyl-dimethylester (VIIIb).¹⁾

Zusammenfassung

Es wird die Totalsynthese des C_9 -Base-methyläthers beschrieben. Durch partielle Reduktion von 4-Amino-5-methoxy-iso-phthalaldehyd mittels Lithium-tri-*tert*-butoxy-aluminiumhydrid läßt sich der 2-Amino-5-hydroxymethyl-3-methoxybenzaldehyd gewinnen, der durch Einwirkung von Guanidin in das 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-methoxychinazolin übergeführt wird; das letztere ist identisch mit dem C_9 -Base-methyläther.

(Eingegangen am 19 Juni, 1962)