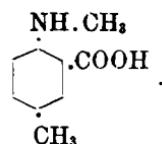


137°, in alkoholischer Lösung intensiv blaue Fluorescenz und sublimierte in prachtvollen Nadeln. Wahrscheinlich liegt in ihr die *N*-Äthyl-*o*-toluidin-*o*'-carbonsäure obiger Formel vor.

Kern-Carboxylierung des *N*-Methyl-*p*-toluidins. Synthese der *N*-Methyl-*p*-toluidin-*o*-carbonsäure,



20 g *N*-Methyl-*p*-toluidin, 24 g Jodmethyl, 4.1 g Magnesium wurden unter Zuhilfenahme eines Kubikzentimeters Äther zur Reaktion gebracht. Dann wurden noch 23 g *N*-Dimethyl-*p*-toluidin als Lösungsmittel zugefügt und 50 Stdn. unter Einleiten trockner Kohlensäure auf 260° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird mit Salzsäure zersetzt, durch Zugabe von Natriumacetat essigsaurer gemacht und ausgeäthert, der Äther verdampft und der verbleibende Rückstand mit Petroläther extrahiert. So gewinnt man etwa 1 g Krystalle, die, mehrfach aus Petroläther umkristallisiert, in der Capillare nicht ganz scharf bei 128° schmelzen.

0.1266 g Sbst.: 0.3030 g CO₂, 0.0760 g H₂O.

C₉H₁₁O₂N. Ber. C 65.41, H 6.71.

Gef. » 65.27, » 6.72.

Über die Konstitution dieser Säure kann nach Entstehungsweise und Eigenschaften kein Zweifel herrschen. Sie zeigte ganz die charakteristischen Eigentümlichkeiten der *o*-Amino-benzoësäuren, so namentlich die blaue Fluorescenz alkoholischer Lösungen im höchsten Grade, und sublimierte in feinen Nadelchen.

486. Wilhelm Traube und Harold W. Dudley¹⁾:
Über die Methylierung des Guanins und über neue Synthesen des Paraxanthins, Heteroxanthins und 1-Methyl-xanthins.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. November 1913.)

Von den der Theorie nach möglichen Methylderivaten des Guanins sind bisher zwei bekannt geworden, das 7-Methyl-guanin und das 1.7-Dimethyl-guanin. Beide wurden von E. Fischer²⁾ synthetisch dargestellt; das 7-Methyl-guanin isolierten Krüger und Salomon³⁾ später auch aus dem Harn.

¹⁾ Vergl. H. W. Dudley, Inaugural-Dissertation, Berlin 1912.

²⁾ B. 30, 2400 [1897]. ³⁾ H. 26, 389.

Für die Synthesen E. Fischers diente das Theobromin als Ausgangsprodukt. Es wurde durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid zunächst in 7-Methyl-2,6-dichlor-purin übergeführt — wobei eine Methylgruppe eliminiert wurde — und dieses dann durch Alkali in 7-Methyl-6-oxy-2-chlor-purin umgewandelt. Bei der Einwirkung von Ammoniak lieferte diese letztere Verbindung das 7-Methylguanin.

Wurde das eben genannte 7-Methyl-6-oxy-2-chlor-purin methyliert, so trat eine Methylgruppe in Stellung 1 ein, und diese Dimethylverbindung ging bei der Einwirkung von Ammoniak in 1,7-Dimethylguanin über.

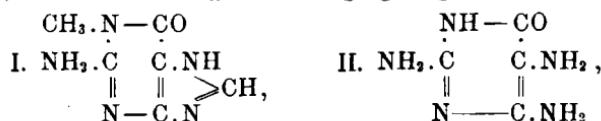
Die direkte Methylierung des Guanins war bisher noch nicht mit Erfolg ausgeführt worden. Sie gelang nicht, als E. Fischer und Reese¹⁾ die Blei- und die Silberverbindung des Guanins mit Methyljodid behandelten, und auch Wulff²⁾ konnte, als er eine wäßrige Lösung des Guanins mit Natronlauge und Jodmethyl erhitzte, nur sehr geringe Mengen methylierter Produkte isolieren, die näher zu charakterisieren er nicht unternahm.

Die Alkylierung des Guanins in alkalischer Lösung mit Hilfe von Alkyljodiden verläuft, wie wir ebenfalls konstatieren konnten, in der Tat sehr mangelhaft. Die Resultate werden besonders dadurch kompliziert, daß, wie auch schon Wulff beobachtet hatte, die entstehenden Alkyl-guanine sich mit dem Alkyljodid gleich weiter zu Jodalkylaten vereinigen.

Wir haben infolgedessen die Methylierung mit Chlormethyl an Stelle des Jodids ausgeführt, und es wurden durch diese Modifikation einigermaßen befriedigende Resultate erzielt.

Leitet man das Alkylchlorid durch eine zwei Molekulargewichte Natriumhydroxyd auf ein Molekulargewicht Guanin enthaltende, wäßrig-alkoholische Lösung dieses letzteren, so kann man aus der Lösung schließlich zwei Produkte isolieren, und zwar sind dies die beiden, wie erwähnt, bereits von E. Fischer dargestellten Methylderivate des Guanins, nämlich 7-Methyl-guanin und 1,7-Dimethyl-guanin, die sich infolge ihrer verschiedenen Löslichkeit sehr leicht von einander trennen lassen.

Zu einem neuen Monomethyl-guanin, dem 1-Methyl-guanin (I), sind wir auf folgendem Wege gelangt: Wir haben zunächst

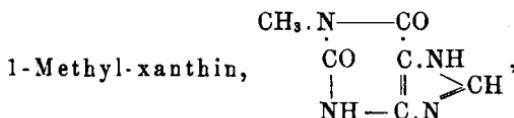


¹⁾ A. 221, 341 [1884].

²⁾ H. 17, 494.

das von dem einen von uns früher dargestellte 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin (II), welches beim längeren Kochen mit sehr konzentrierter Ameisensäure in Guanin übergeht, kürzere Zeit mit einer verdünnteren Ameisensäure erwärmt, und es so nicht unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser in Guanin, sondern unter Eliminierung nur eines Wasser-Moleküls in ein einfaches Formyl-Derivat übergeführt. In diese letztere Verbindung läßt sich nun mit Hilfe von Dimethylsulfat sehr glatt eine Methylgruppe einführen und zwar in die Stellung 1.

Entzieht man diesem Formyl-1-methyl-2.4.5-triamino-6-oxy-pyrimidin Wasser, was man am besten durch Kochen mit konzentrierter Ameisensäure bewirkt, so erhält man das 1-Methyl-guanin. Daß dieses Methyl-guanin, das sich von vornherein scharf von dem bekannten 7-Methyl-guanin unterschied, wirklich das bisher unbekannte 1-Methyl-guanin ist, konnte dadurch erwiesen werden, daß es durch Einwirkung salpetriger Säure in ein Monomethyl-xanthin übergeführt wurde, welches sich mit dem schon bekannten



identisch erwies. Dieses 1-Methyl-xanthin, welches zuerst von Krüger und Salomon¹⁾ aus dem Menschenharn dargestellt wurde, ist später von M. Engelmann²⁾ synthetisch gewonnen worden, indem Cyanessigsäure und Isoharnstoff-methyläther die Ausgangsmaterialien bildeten. Die Gewinnung des Körpers aus dem 1-Methyl-guanin bietet einen neuen, und zwar ziemlich bequemen Weg zu seiner Darstellung.

Wird 1-Methyl-guanin in wäßrig-alkalischer, mit etwas Alkohol versetzter Lösung mit Chlormethyl behandelt, so liefert es 1.7-Dimethyl-guanin.

Dieses letztere Guanin-Derivat lagert sehr leicht Jodmethyl an. Das entstehende schön krystallisierende Jodmethyle, welches in guter Ausbeute auch entsteht, wenn 1-Methyl-guanin mit 2 Molekulargewichten Natriumhydroxyd und überschüssigem Jodmethyl in wäßriger Lösung auf 70° erhitzt wird, konnte durch Behandeln mit Chlor-silber in das ebenfalls gut krystallisierende Chlormethyle des Dimethyl-guanins übergeführt werden.

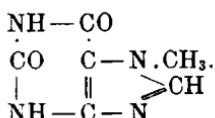
Ließ man auf eine schwefelsaure Lösung des nach den eben beschriebenen Methoden gewonnenen 1.7-Dimethyl-guanins Natrium-

¹⁾ H. 24, 384.

²⁾ B. 42, 177 [1909].

nitrit einwirken, so entstand Paraxanthin, welches bisher noch nicht wie seine Isomeren, Theobromin und Theophyllin, von der Cyan-essigsäure als Ausgangsmaterial synthetisch gewonnen worden war.

Von den Monomethyl-xanthinen, war, wie bei dieser Gelegenheit erwähnt sei, bisher nur das 3¹⁾- und das 1-Methyl-xanthin²⁾ von der Cyan-essigsäure aus dargestellt worden. Uns ist jetzt auch eine Synthese des 7-Methyl-xanthins, des Heteroxanthins, von jener Säure als Ausgangspunkt insofern gelungen, als wir das aus synthetischem Guanin nach der obigen Methylierungsmethode dargestellte 7-Methyl-guanin mit salpetriger Säure behandelten. Es entstand hierbei unter Stickstoff-Entwicklung Heteroxanthin:



>CH

Unsere weiteren Versuche waren darauf gerichtet, aus dem 1.7-Dimethyl-guanin höher methylierte Guanine darzustellen; doch ist dieses Ziel nicht ganz erreicht worden.

Das Dimethyl-guanin bildet, wie schon E. Fischer konstatierte, kein Natriumsalz mehr, so daß eine Methylierungsweise, wie sie uns vom Guanin zum 7-Methyl- und 1.7-Dimethyl-guanin geführt hatte, für die weitere Einführung von Methylgruppen in das Molekül des Guanins ausgeschlossen war. Auf Dimethyl-guanin selbst wirkt aber, wie oben schon angeführt wurde, Jodmethyl nicht methylierend ein, sondern es lagert sich direkt an jenes an unter Bildung eines Jod-methylates.

Nachdem nun festgestellt worden war, daß das Dimethyl-guanin eine Silberverbindung liefert, wurde diese mit Methyljodid behandelt. Es wurde hierbei auch Silber gegen Methyl ausgetauscht, das so gebildete Trimethyl-guanin, bei welchem die Stellung des dritten Methyls nicht festgestellt ist, verbindet sich aber gleich mit noch einem Molekül des Alkyljodids zum Trimethyl-guanin-methyljodid. Dieses wurde durch Umsetzung mit Chlorsilber in das Chlormethylat übergeführt, und es wurde versucht, aus diesem letzteren durch Erhitzen Chlormethyl abzuspalten, um auf diese Weise ein Trimethyl-guanin zu erhalten. Dies gelang jedoch nicht, auch wenn das Erhitzen unter stark vermindertem Druck vorgenommen wurde.

¹⁾ W. Traube, B. 33, 3035 [1900].

²⁾ M. Engelmann, B. 42, 177 [1909].

Die Jod- und Chlormethylate des 1.7-Dimethyl-, sowie auch des Trimethyl-guanins unterscheiden sich in bemerkenswerter Weise vom Guanin und seinen einfachen Methyl-Derivaten dadurch, daß sie beim Abdampfen mit rauchender Salpetersäure nicht einen gelben, sondern einen farblosen Rückstand hinterlassen, der seine Farbe auch nicht ändert, wenn man ihn mit Kalilauge betupft. Die aus Guanin und seinen einfachen Methyl-Substitutionsprodukten beim Abdampfen mit Salpetersäure verbleibenden Rückstände, welche gelb gefärbt sind, färben sich bekanntlich beim Zusammenbringen mit Laugen lebhaft rot.

Darstellung des Guanins.

Das für die folgenden Versuche dienende Guanin wurde synthetisch nach dem von dem einen¹⁾ von uns vor längerer Zeit angegebenen Verfahren dargestellt. An diesem Verfahren sind seit damals verschiedene Verbesserungen angebracht worden, die, da sie bisher noch nicht publiziert worden sind, hier kurz angegeben seien.

1. Für die Kondensation mit Guanidin wird nicht mehr freier Cyan-essigester verwendet und bei gewöhnlicher Temperatur gearbeitet, sondern es wird Cyan-essigester in absolut-alkoholischer Lösung bei Gegenwart der äquivalenten Menge Natriumäthylat, d. h. also Natrium-cyan-essigester, in alkoholischer Lösung mit freiem Guanidin in molekularem Verhältnis kurze Zeit — nur etwa 30 Minuten — gekocht. Der sich ausscheidende Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der so erhaltene Rückstand zusammen mit dem obigen Niederschlag in Wasser gelöst. Aus dieser Lösung wird dann durch verdünnte Schwefelsäure das Sulfat des 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidins ausgefällt.

Die alkoholische Lösung des freien Guanidins wird aus den alkoholischen Lösungen des Guanidin-chlorhydrats oder -rhodanats gewonnen, indem man diese Lösungen mit der alkoholischen Lösung der äquivalenten Menge Natrium versetzt. Bei Verwendung des salzauren Salzes scheidet sich natürlich Kochsalz aus, während bei Verwendung des Rhodanates das entstehende Natriumrhodanat gelöst bleibt. Für die Kondensation des Guanidins mit Natrium-cyan-essigester ist die Gegenwart dieses gelösten Natriumrhodanates nicht im geringsten störend.

2. Für die Einführung der Isonitroso-Gruppe in das 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidin kann man entweder nach der früheren Angabe verfahren, bequemer aber ist es, das Sulfat des Diamino-oxy-pyrimidins

¹⁾ W. Traube, B. 33, 1371 [1900].

in eine auf 80—90° erhitzte Lösung von Natriumnitrit, das in geringem Überschusse angewandt wird, einzutragen.

3. Für die Reduktion des Isonitroso-Körpers erhitzt man eine bestimmte Menge 10-prozentiger, gelber Schwefelammonium-Lösung bis zum Sieden und fügt soviel der Isonitroso-Verbindung in kleinen Anteilen zu, als der Theorie nach von dem angewandten Schwefelammonium reduziert werden kann. Die Flüssigkeit siedet von selbst weiter, und viel Schwefel scheidet sich aus. Nachdem man die ganze Menge Isonitroso-Derivat zugefügt hat, kocht man die Flüssigkeit noch etwa 20 Minuten bis zur Verjagung des Schwefelwasserstoffs. Sind noch Teilchen des roten Isonitrosokörpers dem Schwefel beige-mengt, so muß noch etwas Schwefelammonium zugesetzt und das Kochen fortgesetzt werden, bis die Reduktion vollständig ist. Dann filtriert man die heiße Flüssigkeit, aus der beim Abkühlen das 2.4.5-Triamino-6 oxy-pyrimidin in gelben Krystallen sich ausscheidet.

Aus dem Filtrat von diesem gewinnt man das noch gelöste 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin als schwer lösliches Sulfat durch Hinzufügen von Schwefelsäure.

4. Die Überführung des Triamino-oxy-pyrimidins in Guanin erfolgt nach den früheren Angaben.

Gewinnung von 7-Methyl- und 1.7-Dimethyl-guanin aus Guanin.

10 g Guanin (1 Mol.) wurden in 33.3 ccm (2 Mol.) $\frac{1}{2}$ -normal-Natronlauge gelöst, zur Lösung 15 ccm Wasser und 80 ccm Alkohol gefügt und durch die auf einer Temperatur von 65—70° gehaltene, in einem Kolben mit Rückflußkübler befindliche Flüssigkeit Methylchlorid unter einem Druck von 2—3 cm Quecksilber geleitet. Man stellte diesen in der Weise her, daß man ein gebogenes Rohr, das mit seinem oberen Ende in das obere Ende des Rückflußkühlers luftdicht eingesetzt war, mit dem unteren Ende in die nötige Menge Quecksilber eintauchen ließ.

Unterbrach man nach Verlauf von 4—5 Stunden den Versuch und kühlte die Flüssigkeit gut ab, so erhielt man Krystalle im Gewichte von etwa 2.1 g, die nach dem Umkrystallisieren den Schmp. 337—339° und die sonstigen Eigenschaften des 1.7-Dimethylguanins zeigten.

Durch die von dem 1.7-Dimethyl-guanin abfiltrierte Lösung wurde Kohlendioxyd geleitet und dadurch reichliche Mengen eines Niederschlages zur Abscheidung gebracht. Dieser wurde getrocknet und mit wenig heißer verdünnter Salzsäure aufgenommen. Beim Abkühlen schied sich ein schön krystallisiertes Chlorhydrat ab, welches durch Umkrystallisieren aus verdünnter Salzsäure unter Zusatz von Tierkohle in reinem Zustande gewonnen werden konnte. Die Menge des reinen Chlorhydrats betrug 2.5 g. Die aus dem Salz durch Natronlauge abgeschiedene Base löste sich im Überschusse des Alkalis wieder

auf und wurde aus der alkalischen Lösung durch Essigsäure wieder ausgefällt. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurde sie in feinen farblosen, von Krystallwasser freien Nadeln erhalten und gab bei der Analyse die für ein Monomethyl-guanin stimmenden Zahlen. Sie wurde für die Analyse bei 130° getrocknet.

0.1893 g Sbst.: 0.3024 g CO₂, 0.0733 g H₂O. — 0.0932 g Sbst.: 34.2 ccm N (17°, 754 mm).

C₆H₇N₃O. Ber. C 43.63, H 4.24, N 42.42.

Gef. » 43.56, » 4.30, » 42.53.

Die Verbindung gab die nach E. Fischer für das 7-Methyl-guanin charakteristischen Salze und Reaktionen. Zur weiteren Kennzeichnung wurde sie mit Hilfe der salpetrigen Säure in das entsprechende Monomethyl-xanthin übergeführt.

Überführung des 7-Methyl-guanins in Heteroxanthin.

2.6 g 7-Methyl-guanin wurden in 30 ccm ½-normal-Schwefelsäure gelöst, die Lösung auf 80—90° erhitzt und 2.6 g Natriumnitrit in kleinen Anteilen eingetragen. Die Lösung, aus der sich reichliche Mengen Stickstoff entwickelt hatten, wurde noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt, mit Tierkohle behandelt, mit Ammoniak übersättigt und, nach abermaliger Behandlung mit Kohle, mit Essigsäure in geringem Überschuß versetzt. Der sich hier-nach ausscheidende Niederschlag wurde in Natronlauge gelöst und die Lösung wieder mit Tierkohle gekocht und filtriert.

Beim Erkalten schied sich das charakteristische schwer lösliche Natriumsalz des Heteroxanthins in farblosen, schönen Prismen aus. Essigsäure fällte aus der Lösung des Natriumsalzes das freie Heteroxanthin. Ausbeute 1.6 g.

0.1920 g Sbst. bei 130° getr.: 0.3050 g CO₂, 0.0627 g H₂O. — 0.0901 g Sbst.: 25.9 ccm N (15°, 759 mm). — 0.1625 g Sbst.: 2575 g CO₂, 0.0552 g H₂O. — 0.0940 g Sbst.: 27.3 ccm N (20°, 759 mm).

C₆H₆N₄O₂. Ber. C 43.37, H 3.61, N 33.74.

Gef. » 43.32, 43.37, » 3.63, 3.80, » 33.85, 33.21.

1-Methyl-guanin.

Für die Darstellung des Formyl-Derivates des 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidins¹⁾) werden 30 g dieser Base — resp. die entsprechende Menge ihres Sulfates unter Zusatz von Natriumacetat — in 100 g Ameisensäure vom spez. Gew. 1.20 gelöst und die Lösung 30 Minuten in einem Kolben am Rückflußkühler gekocht. Beim darauf folgenden Erkalten scheidet sich die Formyl-Verbindung krystallinisch

¹⁾ Die gegen früher verbesserte Darstellung dieser Base ist oben eingehend beschrieben.

ab. Sie wird abfiltriert und noch eine kleine Menge durch Abdampfen des Filtrats gewonnen. Das rohe Formyl-Derivat wird zur Reinigung in verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung rasch zum Sieden erhitzt, mit Tierkohle behandelt, dann filtriert und schließlich mit Essigsäure schwach angesäuert und abgekühlt. Das Formyl-Derivat krystallisiert in schwach gelben Blättern aus. Völlig rein bekommt man es durch Umkrystallisieren aus viel Wasser in dünnen, farblosen, glänzenden Blättern, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten. Die Ausbeute ist beinahe theoretisch.

Der Körper besitzt keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlt beim Erhitzen allmählich. Er ist ziemlich leicht löslich in heißem Wasser, fast unlöslich in absolutem Alkohol. Er löst sich momentan in verdünnter Salzsäure, sehr leicht auch in verdünnter Natronlauge und gibt ein schwer lösliches krystallinisches Sulfat. In diesen Beziehungen ist er dem Triamino-oxy-pyrimidin sehr ähnlich. Zum Unterschiede von diesem aber ist er an der Luft beständig, sogar in feuchtem Zustand; auch reduziert er ammoniakalische Silberlösung bedeutend langsamer als das Triamino-oxy-pyrimidin.

Das Natriumsalz des Körpers krystallisiert aus dessen Lösung in starker Natronlauge in langen Nadeln. Wird das trockne Natriumsalz $\frac{1}{4}$ Stunde auf 300° erhitzt, so bekommt man eine dunkelbraune Masse, die die Guanin-Probe beim Abdampfen mit konzentrierter Salpetersäure und Anfeuchten des Rückstandes mit Kalilauge gibt. Bei der hohen Temperatur tritt neben der Bildung des Guanins aber gleichzeitig starke Zersetzung ein.

Beim längeren Erhitzen mit Natronlauge, auch mit verdünnter, wird der Formylkörper unter Ammoniak-Entwicklung zersetzt. Deshalb muß die oben angegebene Reinigung durch Auflösen in Natronlauge möglichst rasch durchgeführt werden.

Läßt man den Körper aus sehr konzentrierten, heißen Lösungen krystallisieren, so bekommt man kein einheitliches Produkt, sondern es scheidet sich aus dem heißen Wasser zuerst ein pulverförmiger Niederschlag aus, und erst nach stärkerem Abkühlen kommen die schönen, glänzenden Blätter, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten, zum Vorschein. Daß das Pulver eine weniger hydrierte, vielleicht wasserfreie Form ist, zeigt die Analyse der aus konzentrierter Lösung krystallisierten Substanz. Zwei Krystallwasser-Bestimmungen gaben 7.54% resp. 7.37%, während 1 Mol. Wasser einem Prozentgehalt von 9.63% entspricht.

Eine Probe aus viel Wasser krystallisiert, die unter dem Mikroskop einheitliches Aussehen zeigte, gab stimmende Zahlen.

0.4765 g Sbst. verloren bei 155° 0.0460 g an Gewicht.

Ber. für 1 Mol. H_2O 9.63. Gef. H_2O 9.55.

Analyse der bei 155° getrockneten Substanz: 0.2062 g Sbst.: 0.2693 g CO_2 , 0.0806 g H_2O . — 0.0849 g Sbst.: 30.6 ccm N (18° , 754 mm).

$C_5H_7N_5O_2$. Ber. C 35.51, H 4.14, N 41.42.

Gef. » 35.62, » 4.34, » 41.59.

Zur Methylierung löst man 18.7 g des Formyl-Derivates in 100 ccm *n*-Natronlauge, fügt 12 g Dimethylsulfat zu der kalten Lösung hinzu und schüttelt dieselbe 2 Stunden auf der Schüttelmaschine. Die Flüssigkeit erwärmt sich und bald scheidet sich der methylierte Körper aus. Nach dem Abkühlen in Eiswasser wird das Methyl-formyl-Produkt abgesaugt und zur Reinigung aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle zwei- oder dreimal umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt etwa 70% und ist bei Anwendung kleinerer Mengen besser.

Der neue Körper ist in Wasser bedeutend leichter löslich als das ursprüngliche Formyl-Derivat und krystallisiert aus der wäßrigen Lösung in langen, feinen Nadeln, welche 1 Mol. Krystallwasser enthalten. In Alkohol ist er recht schwer löslich. Im Capillarrohr erhitzt, verliert er bei 290—295° Wasser und geht in 1-Methyl-guanin über. Mit Silbernitratlösung gibt er einen amorphen Niederschlag. Fügt man einen Tropfen Ammoniak zu und erwärmt, so wird die Silberverbindung reduziert.

Wenn man eine kleine Menge der Substanz auf dem Wasserbad mit konzentrierter Salpetersäure zur Trockne eindampft, so hinterbleibt ein durchsichtiger, purpurfarbiger Fleck.

0.5482 g lufitr. Sbst. verloren bei 120° 0.0512 g H₂O an Gewicht.— 0.1806 g Sbst.: 0.2352 g CO₂, 0.0914 g H₂O. — 0.0829 g Sbst.: 25.4 ccm N (22°, 757 mm).

C₆H₉N₅O₂.H₂O. Ber. C 35.82, H 5.47, N 34.82, H₂O 8.96.
Gef. • 35.53, • 5.62, » 34.78, » 9.34.

Zur Überführung in 1-Methyl-guanin wird das Methyl-formyl-Derivat in der 10—12-fachen Menge Ameisensäure vom spezifischen Gewicht 1.20 gelöst und die Lösung etwa 8 Stunden in einem Kolben am Rückflußkühler im Sieden erhalten. Ist die Reaktion beendet¹⁾, so dampft man die Flüssigkeit in einer Schale zur Trockne ab. Da durch Einwirkung der Ameisensäure möglicherweise Formyl-Verbindungen des Methyl-guanins entstehen können, gibt man zur Zersetzung derselben dem Rückstande Ammoniak zu und dampft nochmals ein. Darauf löst man den Rückstand in nicht zu verdünnter Schwefelsäure auf, kocht die Lösung unter Zusatz von Tierkohle, filtriert und läßt erkalten, worauf das Sulfat des Methyl-guanins auskrystallisiert. Es wird abgesaugt, wieder in Wasser unter Zusatz einer kleinen Menge Schwefelsäure gelöst, und das 1-Methyl-guanin durch Ammoniak aus der Lösung niedergeschlagen. Die Ausbeute ist beinahe quantitativ.

¹⁾ Man prüft darauf in der Weise, daß man eine kleine Menge Flüssigkeit erst für sich und dann mit einer kleinen Menge rauchender Salpetersäure zur Trockne eindampft. Die Bildung des Guanins ist beendet, wenn dieser Rückstand nicht mehr rot oder violett gefärbt ist.

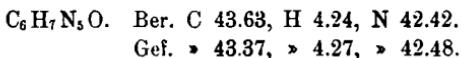
1-Methyl-guanin bildet ein schweres, weißes, krystallinisches Pulver. Es ist schwer löslich in Wasser und unlöslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Aus heißem Wasser krystallisiert es in mikroskopischen, keilförmigen Krystallen, welche wasserfrei sind. Aus 50-prozentiger Essigsäure, worin es ziemlich schwer löslich ist, scheidet es sich beim langsamem Abkühlen in kleinen, glänzenden Platten aus. In verdünntem Ammoniak ist es schwer löslich; indessen bedeutend löslicher als in reinem Wasser. In Natronlauge löst er sich ziemlich leicht auf und auch das Natriumsalz selbst ist leicht löslich. Man kann es bequem gewinnen durch Lösen des 1-Methyl-guanins in 2 Mol.-Gew. doppelt *n*.-Natronlauge und Zusetzen des zweifachen Volumens Alkohol. Das Salz scheidet sich dann in dünnen Blättchen aus.

In Mineralsäuren löst das 1-Methyl-guanin sich auf und gibt gut charakterisierte Salze. Diese werden schon durch Wasser zersetzt; beim Waschen mit viel Wasser verlieren sie die Säure vollständig.

Das Chlorhydrat krystallisiert aus nicht zu verdünnter Salzsäure in langen, dünnen Tafeln. Das Sulfat bildet dünne Tafeln, manchmal mit gekrümmten Nadeln gemischt. Das Nitrat krystallisiert aus verdünnter Salpetersäure in schön ausgebildeten Prismen. 1-Methyl-guanin gibt mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung eine Doppelverbindung, die aus der heißen Lösung in feinen, manchmal etwas gebogenen und zu Rosetten vereinigten Nadeln krystallisiert. Das Chloroplatinat ist ziemlich leicht löslich in verdünnter Salzsäure und krystallisiert daraus in gelben, nicht glänzenden, dieken Nadeln, die zu Klumpen verwachsen sind.

Das 1-Methyl-guanin besitzt keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlt bei höherer Temperatur.

0.1770 g Sbst.: 0.2815 g CO₂, 0.0680 g H₂O. — 0.0779 g Sbst.: 29.2 ccm N (24°, 761 mm).



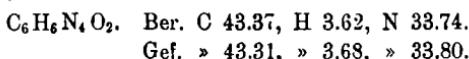
Überführung des 1-Methyl-guanins in 1-Methyl-xanthin.

Eine abgewogene Menge 1-Methyl-guanin wird in *n*.-Schwefelsäure gelöst, die Lösung auf 80° erhitzt und dann überschüssiges Natriumnitrit in kleinen Anteilen im Verlauf von etwa 1/2 Stunde zugegeben. Hierbei findet eine lebhafte Stickstoff-Entwicklung statt, und aus der Flüssigkeit scheidet sich alsbald ein gelbes Pulver aus. Man erhitzt die Flüssigkeit darauf noch 1/2 Stunde auf dem Wasserbade, läßt sie erkalten und filtriert das abgeschiedene Pulver ab. Zur Reinigung wird es in Ammoniak aufgelöst und von dem kleinen Rückstand unveränderten Methyl-guanins abgesaugt. Die ammoniakalische Lösung wird dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Natronlauge gelöst und mit Tierkohle gekocht. Zu der von der Tierkohle abfiltrierten Flüssigkeit fügt man Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion hinzu, wo auf sich beim Abkühlen das 1-Methyl-xanthin ausscheidet. Falls dieses noch

schwach gelblich gefärbt ist, löst man es nochmals in verdünnter Salzsäure auf, kocht die Lösung mit Tierkohle und füllt schließlich das 1-Methyl-xanthin aus der filtrierten Lösung durch vorsichtiges Zusetzen von Natronlauge. Die Flüssigkeit muß am Ende des Versuches noch schwach saure Reaktion zeigen.

Das 1-Methyl-xanthin wird so als schweres, farbloses, kristallinisches Pulver gewonnen. Es ist schwer löslich in Wasser, woraus es in mikroskopischen Rosetten krystallisiert. Es löst sich leicht in Ammoniak und Natronlauge, gibt kein schwer lösliches Natriumsalz und zeigt auch die übrigen von Salomon angegebenen Eigenschaften des 1-Methyl-xanthins.

0.1524 g Sbst.: 0.2420 g CO₂, 0.0505 g H₂O. — 0.0888 g Sbst.: 25.9 ccm N (20°, 764 mm).

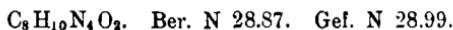


Zur weiteren Charakterisierung wurde die Verbindung nach dem von Krüger und Salomon angegebenen Verfahren in Kaffein übergeführt:

1 g des Methyl-xanthins wurde in 20 ccm *n*. Natronlauge gelöst und die Lösung mit 2.9 g Methyljodid im Einschließrohr auf 60° unter steter Bewegung während 1½ Stunden erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde dann in einer Schale zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Chloroforms blieb ein in Nadeln krystallisierender Körper zurück, welcher zur Reinigung aus Benzol umkrystallisiert wurde.

Es wurden 0.7 g einer in schönen, seidenglänzenden Nadeln krystallisierenden Substanz erhalten, die leicht sublimierbar war und den Schmp. 230—234° des Kaffeins besaß.

0.1021 g Sbst. (bei 120° getr.): 25.7 ccm N (19°, 756 mm).



Überführung des 1-Methyl-guanins in 1.7-Dimethyl-guanin.

Zur Überführung in das 1.7-Dimethyl-guanin werden 16.8 g 1-Methyl-guanin in 100 ccm *n*. Natronlauge gelöst, zur Lösung 50 ccm Alkohol gefügt und die Flüssigkeit in einem Kolben am Rückflußkühler auf 60—70° erwärmt. Darauf leitet man aus einer Bombe Methylchlorid unter einem Druck von 2—3 cm Quecksilber in langsamem Strom durch die Flüssigkeit. Nach 5—6 Stunden läßt man diese erkalten, worauf das 1.7-Dimethyl-guanin auskrystallisiert. Es wird abgesaugt und einmal aus ganz verdünnter Natronlauge und dann noch einmal aus Ammoniak-Flüssigkeit umkrystallisiert, wodurch es in schönen, seidenglänzenden Nadeln erhalten wird. Ausbeute 30% der Theorie.

Der von E. Fischer für das 1.7-Dimethyl-guanin gegebenen Beschreibung haben wir hinzuzufügen, daß die Base beim vorsichtigen Erhitzen in kleinen Nadeln sublimiert. Wie auch E. Fischer haben wir bei der Krystallwasser-Bestimmung des Körpers keine scharfen Zahlen erhalten.

0.3518 g Sbst. verloren bei 130° 0.0546 g an Gewicht, 0.7314 g bei derselben Temperatur 0.1117 g.

Ber. für 2 Mol. Krystallwasser 16.75. Gef. 15.52, 15.27.

0.1004 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.1736 g CO₂, 0.0457 g H₂O. — 0.0855 g Sbst.: 29.2 ccmN (23°, 768 mm).

C₇H₉N₅O. Ber. C 46.92, H 5.03, N 39.11.

Gef. » 47.15, » 5.06, » 39.25.

Überführung des 1.7-Dimethyl-guanins in das Paraxanthin.

1 g 1.7-Dimethyl-guanin wurden in 12 ccm π -Schwefelsäure gelöst, die Lösung auf dem Wasserbade auf 90° erhitzt und darauf 1 g Natriumnitrit in kleinen Anteilen der Flüssigkeit zugefügt, wobei Stickstoff-Entwicklung stattfand. Nach dem Zusatz des Natriumnitrits wurde die Lösung noch $\frac{1}{4}$ Stunde auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen krystallisierten feine, schwach gelb gefärbte Nadeln aus der Flüssigkeit. Sie wurden abfiltriert und aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.

Die schließlich erhaltenen Krystalle bildeten feine, weiße, verfilzte Nadeln, die den Schmelzpunkt des Paraxanthins 294—295° zeigten und auch das charakteristische Natriumsalz des Paraxanthins gaben. Die Ausbeute betrug 0.65 g.

0.0443 g Sbst.: 11.8 ccm N (16°, 760 mm).

C₇H₈N₄O₂. Ber. N 31.11. Gef. N 31.25.

1.7-Dimethyl-guanin-methyljodid und -methylchlorid.

Zur Darstellung des 1.7-Dimethyl-guanin-methyljodids und -methylchlorids löste man 3 g (1 Mol.) 1-Methyl-guanin in 18.3 ccm $\frac{2}{1}$ π . Natronlauge (2 Mol.), verdünnte die Lösung, bis das Volumen 30 ccm betrug, gab dann 8 g Methyljodid (etwas über 3 Mol.) hinzu und erhitzte das Gemisch im geschlossenen Rohr unter steter Bewegung 5 Stunden auf 65—70°. Darauf ließ man das Rohr erkalten, öffnete es und filtrierte die nach dem Stehen in Eiswasser ausgeschiedenen Krystalle ab. Die Ausbeute betrug 3.5 g.

Der Körper wurde aus wenig Wasser umkristallisiert, wodurch er in farblosen, glänzenden, langen Tafeln erhalten wird. Diese enthalten kein Krystallwasser und schmelzen bei 330—333° zu einer hellbraunen Flüssigkeit, die einige Grade höher unter Gasentwicklung sich dunkler färbt.

Das Jodmethylat ist leicht und mit neutraler Reaktion in Wasser löslich. Es löst sich, allerdings ziemlich schwer, auch in

Methyl- und Äthylalkohol und krystallisiert daraus in kurzen, zu Rosetten vereinigten Nadeln.

Der Körper selbst wurde nicht analysiert, wohl aber das entsprechende Chlormethylat.

Zu dessen Gewinnung wird das Jodmethylat in Wasser gelöst und die Lösung mit überschüssigem Chlorsilber geschüttelt. Nach beendeter Umsetzung filtriert man von den unlöslichen Silbersalzen ab und bringt das Filtrat zur Trockne.

Hierbei hinterbleibt das Chlormethylat, welches durch Umkrystallisieren aus wenig Wasser in dünnen Täfelchen erhalten wird. Sie enthalten ein Molekül Krystallwasser und schmelzen bei 297—300°.

Beim Eindampfen des Körpers mit konzentrierter Salpetersäure erhält man einen farblosen Rückstand, der nach Zusatz von Kalilauge ebenfalls farblos bleibt.

Analyse der aus 70-proz. Alkohol umkrystallisierten Substanz:

0.7175 g Sbst. verloren bei 130° 0.0474 g an Gewicht.

Ber. für 1 Mol. Krystallwasser: H_2O 7.27. Gef. H_2O 6.61.

Analyse der bei 130° getrockneten Substanz: 0.1734 g Sbst.: 0.2669 g CO_3 , 0.0810 g H_2O . — 0.0837 g Sbst.: 21.4 ccm N (16°, 771 mm). — 0.1866 g Sbst.: 0.1154 g AgCl.

$C_7H_9N_5O, CH_3Cl$. Ber. C 41.83, H 5.23, N 30.50, Cl 15.47.

Gef. » 41.99, » 5.19, » 30.44, » 15.30.

Trimethyl-guanin-methyljodid und -methylchlorid.

Es wurde zunächst die Silerverbindung des 1.7-Dimethylguanins hergestellt.

Zu diesem Zweck löste man das Dimethyl-guanin in ziemlich viel Wasser auf, fügte eine kleine Menge Ammoniak und darauf Silbernitratlösung in geringem Überschuß zu, wodurch ein weißer, amorpher Niederschlag zur Ausscheidung gebracht wurde. Der Niederschlag wurde durch Zufügen von mehr Ammoniak gelöst und dann durch Wegkochen des Ammoniaks die Silerverbindung des 1.7-Dimethyl-guanins als weißer, amorpher Niederschlag wieder ausgeschieden. Nach dem Abkühlen der Flüssigkeit filtrierte man ihn ab. Die Silerverbindung lässt sich sehr schlecht absaugen, und es war unmöglich, sie in der gewöhnlichen Weise zu waschen. Deshalb löste man den abgesaugten Niederschlag von dem Filterpapier ab, digerierte ihn mit heißem Wasser und sammelte ihn wieder auf einem Filter. Man wiederholte das Verfahren, bis in dem Filtrat kein Silbernitrat mehr nachzuweisen war. Dann wurde der Körper im Exsiccator getrocknet und nach dem Trocknen fein gepulvert. Schließlich wurde er zur völligen Entwässerung einige Stunden auf 120° erhitzt.

Zur Methylierung wurden nunmehr 2.5 g des Silbersalzes mit 12 ccm Methyljodid im geschlossenen Rohr 24 Stunden auf 100° erhitzt. Die Substanz im Rohr hatte sich dabei dunkelrot gefärbt, und in der Masse waren

einzelne Krystalle zu bemerken. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Methyljodids wurde das Reaktionsprodukt 5-mal mit heißem Wasser extrahiert. Beim Abkühlen der Flüssigkeit fiel eine sehr kleine Menge eines roten, kristallinischen Pulvers aus, von dem abfiltriert wurde. Das schwach gelb gefärbte Filtrat wurde darauf auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Die Menge des Rückstandes betrug 88% vom Gewicht des Ausgangsmaterials.

Die Substanz wurde aus wenig Wasser unter Zusatz von Tierkohle zweimal umkrystallisiert und dann in Gestalt weißer, feiner Nadeln erhalten, die bei 295—300° unter Gasentwicklung schmolzen. Beim Eindampfen des Körpers mit konzentrierter Salpetersäure blieb ein weißer Rückstand zurück, dessen Farbe durch Zusatz von Kalilauge nicht verändert wurde.

Die Verbindung wurde nicht selbst analysiert, sondern nur das gleich zu besprechende, analoge Chlormethylat, das aus jener durch Umsetzung mit Chlorsilber entsteht.

Man löst dazu die Methyljodid-Verbindung in Wasser, gibt überschüssiges Chlorsilber zu und verfährt genau wie bei der Darstellung des entsprechenden Derivats des Dimethyl-guanins.

Das Trimethyl-guanin-methylchlorid ist in Wasser sehr leicht löslich und krystallisiert daraus in langen, bei 267—271° schmelzenden Nadeln. Auch in Alkohol ist die Verbindung leicht löslich.

Das Verhalten gegen Salpetersäure und Kalilauge gleicht völlig dem der Methyljodid-Verbindung. Erhält man die Verbindung längere Zeit auf ihrer Schmelztemperatur bis zum Aufhören der dabei stattfindenden Gasentwicklung, so hinterbleibt eine gelbe, bernstein-ähnliche Substanz, die nicht im krystallisierten Zustande erhalten werden konnte. Dampfte man diese letztere Substanz mit konzentrierter Salpetersäure ein, so bekam man einen schwach gelben Fleck, welcher durch Zusatz einiger Tropfen Kalilauge eine flüchtige violette Farbe annahm.

Krystallwasser-Bestimmung des aus Wasser krystallisierten Trimethylguanin-chlormethylates.

0.8998 g Sbst. verloren bei 130° 0.1194 g an Gewicht.

Ber. für 2 Mol. H₂O 12.88. Gef. H₂O 13.26.

Analyse des getrockneten Körpers: 0.1790 g Sbst.: 0.2899 g CO₂, 0.0955 g H₂O. — 0.0807 g Sbst.: 19.8 ccm N (17°, 762 mm). — 0.1787 g Sbst.: 0.1033 g Ag Cl.

C₈H₁₁N₅O, CH₃Cl. Ber. C 44.35, H 5.75, N 28.75, Cl 14.58.

Gef. • 44.17, • 5.93, • 28.75, • 14.30.

Hrn. Dr. A. Lazar, der uns bei der Ausführung einiger der vorstehend beschriebenen Versuche aufs beste unterstützte, sagen wir hierfür auch an dieser Stelle unseren Dank.