

# Die Constitution des Thymins.<sup>1)</sup>

Von

H. Steudel.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Marburg.)

(Der Redaction zugegangen am 25. Januar 1901.)

In meiner vorigen Mittheilung<sup>2)</sup> hatte ich angegeben, dass man durch Nitrirung des Thymins und nachfolgende Reduction zu einem Körper gelangen kann, der die Weidel'sche Reaction mit Chlorwasser und Ammoniak gibt und damit also sich als ein Pyrimidinderivat erweist. Man erhält diesen Körper auf folgende Weise:

Eine Mischung von 20 ccm. concentrirter  $H_2SO_4$  und 30 ccm. rauchender Salpetersäure wird auf etwa  $70^\circ$  erwärmt und dann auf einmal 10 g Thymin hinzugefügt. Man fährt dann vorsichtig mit dem Erwärmen fort, bis die lebhafte Gasentwicklung aufgehört hat, lässt erkalten und verdünnt mit 150 ccm.  $H_2O$ . Ein Theil des Reactionsproductes krystallisirt schon jetzt beim Stehen aus, eine weitere Menge gewinnt man, wenn man die saure Reaction der Flüssigkeit mit NaOH abstumpft. Der gewonnene Körper ist in kaltem  $H_2O$  sehr schwer löslich, etwas leichter in heissem Wasser, leicht in Ammoniak und lässt sich hieraus bequem umkrystallisiren. Er enthält kein Krystallwasser. Als Resultate der Analysen habe ich erhalten:

0,1370 g gaben 0,1548  $CO_2$  und 0,0336  $H_2O$ .  
0,1388 g » 0,1552  $CO_2$  » 0,0362  $H_2O$ .  
0,1332 g » v = 41,2 ccm. N bei t = 16 und p 75,6 (Dumas)  
0,1332 g » v = 41,8 ccm. N » t = 17 » p 75,1

Gefunden:

C: 30,82 30,51  
H: 2,7 2,9  
N: 36,13 36,06

Berechnet für  $C_4H_4N_4O_2$

30,74

2,6

35,95

1) Vorläufig mitgetheilt in den Sitzungsberichten der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften in Marburg. Sitzung vom 23. Januar 1901. Chem. Centralblatt 1901. I. 443.

2) Diese Zeitschrift. Bd. XXX. S. 539.

Der Körper, den ich unpräjudicierlich Nitrothymin nenne, wurde nicht weiter untersucht, sondern gleich der Reduction mit Zinn und Salzsäure unterworfen.

In 15 cem. 25% iger HCl wurde allmählich 1,0 Nitrothymin eingetragen und dann unter Kühlung 2 g Zinn hinzugefügt. Nach 24stündigem Stehen wurde das Zinn durch  $H_2S$  und die Salzsäure durch mehrfaches Abdampfen auf dem Wasserbade bis zur Trockne entfernt, dann der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Durch Ammoniak liess sich nun eine in feinen Nadeln krystallisirende Base fällen, die in Wasser leicht löslich war und mit Chlorwasser und Ammoniak die Alloxanreaction in sehr intensiver Weise gab. Zu einer zuverlässigen Analyse reichte die erhaltene Menge nicht aus; der Hauptzweck der Untersuchung war aber damit erreicht. Es stand nunmehr fest, dass das Thymin sicher den von Kossel<sup>1)</sup> vermutheten Pyrimidinkern besass, und ich konnte mich weiter zur Feststellung der Gruppierung der übrigen Atome im Molekül wenden.

Es war analog der Spaltung des Alloxans in Harnstoff und Kohlensäure durch Oxydation zu erwarten, dass man auch beim Thymin das eine Bruchstück des Pyrimidinringes in Form von Harnstoff oder eines substituirtten Harnstoffs durch Oxydation erhalten würde. Diese Vermuthung hat sich nun experimentell bestätigen lassen, man erhält in der That durch Oxydation des Thymins reinen Harnstoff. Als Oxydationsmittel wählte ich das Baryumpermanganat, da es den grossen Vorzug hat, dass man leicht sämtliche Bestandtheile desselben aus der Reactionsflüssigkeit wieder herausschaffen kann.

2 g Thymin wurden in 100 cem. heissem Wasser gelöst und allmählich eine Lösung von 6 g Baryumpermanganat in 150 cem. Wasser (auf 1 Molekül Thymin 3 Atome O berechnet) hinzugefügt. Nach zweistündigem Stehen hatte sich die Flüssigkeit entfärbt, sie reagierte jetzt neutral und wurde nach Entfernung des Manganoxydes bei gelinder Wärme eingeengt, von sich ausscheidendem oxalsauren und kohlsauren Baryt

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges., Bd. XXVII, S. 2218.

getrennt und wiederholt mit Alkohol extrahirt. Aus der verdunsteten alkoholischen Lösung schieden sich nun Krystalle ab, die, in  $H_2O$  leicht löslich, mit Oxalsäure und Salpetersäure die bekannten schwerlöslichen krystallinischen Niederschläge gaben, im trockenen Reagensglase erhitzt, unter Gasentwicklung schmolzen, ein krystallinisches Sublimat und eine beim Erkalten porzellanähnlich erstarrende Schmelze lieferten. Diese gab, im Wasser gelöst, mit Natronlauge und Kupfersulfat prachtvolle Biuretreaction. Der Schmelzpunkt der Krystalle lag bei  $130^{\circ}$  (uncorrigirt), reiner Harnstoff schmilzt bei  $132^{\circ}$  1).

Durch diese Untersuchung ist also bewiesen, dass auf der einen Seite des Pyrimidinringes sich die Elemente des Harnstoffs befinden, gleichzeitig ist aber, wenn man die Resultate früherer von Kossel und mir gefundener Beobachtungen zu Hülfe nimmt, auch der Aufbau der anderen Hälfte des Pyrimidinkernes aufgeklärt. Folgende Ueberlegungen werden dies leicht zeigen:

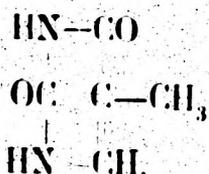
Durch Chlorirung des Thymins gelangt man zu dem Dichlorthymin,<sup>2)</sup>  $C_5H_4N_2Cl_2$ , in dem 2 Hydroxylgruppen durch Chlor ersetzt sind; es muss also im Thymin je ein Sauerstoffatom einem Wasserstoffatom benachbart sein. Man kann nun dem noch zu vertheilenden Sauerstoffatom sowohl den Platz 4 wie 6 des Pyrimidinkernes anweisen, das ist für die folgenden Betrachtungen gleichgültig, da die entstehenden Körper identisch sein würden. Ich nehme also bei 6 eine Sauerstoffbindung an auf Grund der Chlorirungsergebnisse und behalte zur Vertheilung der noch übrig bleibenden Methylgruppe sowie des einen Wasserstoffatoms nur noch die beiden Plätze 4 und 5 übrig. Bei 4 kann nun aber die Methylgruppe im Thymin sicher nicht stehen, da das 4 Methyl 2,6 dioxypyrimidin bekanntlich das von Behrend<sup>3)</sup> dargestellte Methyluracil ist. Als einzige Möglichkeit für die Stellung der Methylgruppe bleibt also nur der Platz 5 übrig; als 5 Methyl-2,6 dioxypyrimidin reiht sich somit das Thymin den Ureiden,

1) Reissert, Ber. d. d. chem. Ges., Bd. XXIII, S. 2244.

2) Diese Zeitschrift, Bd. XXIX, S. 303.

3) Liebig's Annalen, Bd. 229, S. 8.

der Harnsäure und den Purinkörpern an. Die Constitutionsformel des Thymins ist also:



Im vorigen Sommer hat Ascoli<sup>1)</sup> ferner im hiesigen Laboratorium aus Hefenucleinsäure einen Körper von der Zusammensetzung  $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$  erhalten, der die Alloxanreaction<sup>2)</sup> gibt und sich vom Thymin nur durch das Fehlen der Methylgruppe unterscheidet: man wird keinen Fehlschluss thun, wenn man diesem Körper die Constitution eines 2,6 Dioxypyrimidins, des hypothetischen Uracil Behrend's,<sup>3)</sup> zuschreibt, dessen Formel ist:



Da durch vorstehende Untersuchungen das Thymin jetzt in nahe Beziehung zu den Purinkörpern gerückt ist, so wird die Erforschung des Verhaltens der Pyrimidinderivate im Organismus von grosser Bedeutung sein. Die Versuche hierüber sind aber noch nicht abgeschlossen, ich habe bis jetzt nur constatiren können, dass an einen Hund verfüttertes Methyluracil unverändert im Harn wiedererscheint, Thymin dagegen als Harnstoff auftritt.

Weitere Fütterungsversuche mit anderen Pyrimidinderivaten und Ureiden behalte ich mir vor und ich werde über die gewonnenen Resultate und die sich daraus ergebenden Folgerungen demnächst berichten.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Gräfin Bose-Stiftung ausgeführt.

1) Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, S. 161.

2) Diese Zeitschrift, Bd. XXX, S. 541.

3) Liebig's Annalen, Bd. 229, S. 11.