

## Ueber die Vorstufen des Harnstoffs.

Von

**Dr. J. T. Halsey**

aus New-York.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut zu Strassburg. Neue Folge No. 9.)

(Der Redaction zugegangen am 16. Mai 1898.)

Vor einiger Zeit ist es Prof. Hofmeister<sup>1)</sup> gelungen, Harnstoff aus verschiedenen stickstofffreien und stickstoffhaltigen Substanzen darzustellen, und zwar durch Oxydation mittelst Kaliumpermanganat bei Anwesenheit von überschüssigem Ammoniak und bei einer 40° C. nicht übersteigenden Temperatur. Es lieferten dabei von untersuchten Substanzen bestimmte Methanderivate (Blausäure, Rhodanwasserstoff, Formamid, Methylalkohol), die Amidosäuren, einschliesslich der Proteinstoffe, die Oxysäuren der Fettreihe, ferner Glycol, Pyrogallol, Aceton und Oxaminsäure, grössere oder kleinere Mengen Harnstoff, während Aethylalkohol, die Säuren der Essigsäure- und Oxalsäure-Reihe und ihre Amide (ausgenommen Formamid), dann auch Acetonitril, Formaldehyd, Acetaldehyd, Aethylalkohol, Glyoxylsäure, Glyoxal und Traubenzucker keinen Harnstoff gaben.

Seit Feststellung dieser Thatsache musste an die Möglichkeit gedacht werden, dass die Harnstoffbildung im Thierkörper in analoger Weise stattfindet. Um der Klarstellung dieser Frage näher zu kommen, bedurfte es eines näheren Studiums der künstlichen Harnstoffbildung. Vor Allem mussten die bei derselben auftretenden Vorstufen des Harnstoffs ausfindig

<sup>1)</sup> Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37, S. 426.

gemacht und auf ihr Verhalten im thierischen Stoffwechsel geprüft werden. Daneben kam die physiologisch und chemisch interessante Frage in Betracht, wie sich der Eintritt der Amidgruppe bei der Oxydation stickstofffreier Substanzen in ammoniakalischer Lösung gestaltet.

Indem ich in Betreff des Entwicklungsganges, den die Lehre der Harnstoffbildung genommen hat, auf Hofmeister's<sup>1)</sup> zusammenfassende Darstellung verweise, erlaube ich mir, zur Begründung der nachstehend mitgetheilten Untersuchungen Folgendes vor auszusenden.

Versucht man, mit Hülfe theoretischer Betrachtung die Zwischenglieder festzustellen, welche nach Analogie bekannter Thatsachen bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen, z. B. des Glycocolls, der Asparaginsäure u. s. w., der endgültigen Bildung von Harnstoff vorangehen müssen, so gelangt man, wie Hofmeister hervorhebt, immer wieder zu denselben Endgliedern: Cyansäure, Formamid und Oxaminsäure. Für diese Stoffe ist überdies die Ueberführbarkeit in Harnstoff erwiesen. Sie mussten daher für mich als die nächsten Vorstufen des Harnstoffs in erster Reihe in Betracht kommen. Es lag daher die Frage vor, einmal, ob diese Stoffe bei der Harnstoffbildung durch Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen in der That auftreten, sodann, ob sie auch im Thierkörper zur Harnstoffbildung besonders geeignet sind. Betreffs der Harnstoffbildung aus stickstofffreien Substanzen war die gleiche Aufgabe gegeben, nur war hier überdies festzustellen, ob der Stickstoff erst in den letzten Stadien des Oxydationsvorganges in das stickstofffreie Substrat eintritt, oder ob auch hier der Harnstoffbildung das Auftreten stickstoffhaltiger Zwischenprodukte, namentlich etwa der für den Lebensprocess unentbehrlichen Amidosäuren, vorausgeht.

### *I. Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen.*

Versuchsordnung: im Allgemeinen wurde die Oxydation nach dem von Hofmeister geübten Verfahren ausgeführt.

<sup>1)</sup> L. c.

Als Oxydationsmittel diente übermangansaures Kalium oder Baryum. Die Menge des Oxydationsmittels wurde in der Art variiert, dass bei den verschiedenen Versuchen etwas mehr als die zur erwünschten Oxydation nöthige Menge Sauerstoff zur Verfügung stand.

Das Hauptgewicht wurde darauf gelegt, dass constant ein Ueberschuss von Ammoniak, niemals dagegen freies fixes Alkali vorhanden war, ferner dass die Temperatur sich in den Grenzen zwischen 30° und 40° hielt.

Um die An- oder Abwesenheit von Oxaminsäure festzustellen, wurde die stark ammoniakalische Flüssigkeit mit Baryum- und Calciumchlorid versetzt, einige Stunden stehen gelassen, vom Niederschlag abfiltrirt und das Filtrat mit reiner Natronlauge eine Stunde gekocht. Der jetzt entstandene Niederschlag wurde dann auf oxalsaures Calcium geprüft.

Da Glyoxylsäure beim Kochen mit Natronlauge zum Theil in Oxalsäure übergeht und daher zu einer Verwechslung mit Oxaminsäure Anlass geben könnte, wurde, falls diese Reaction positiv ausfiel, in einer anderen Probe der ursprünglichen Flüssigkeit auf Glyoxylsäure geprüft, aber, wie gleich erwähnt werden soll, immer mit negativem Resultat.<sup>1)</sup> Ausserdem wurde bei einigen Substanzen das Calciumsalz der Oxaminsäure isolirt und durch qualitative Reactionen sowie durch Bestimmung des Wasser- und Calciumgehalts identificirt.

Bei dem Mangel einer Methode des Formamidnachweises habe ich mich bemüht, ein dazu brauchbares Verfahren ausfindig zu machen. Nach vielen fruchtlosen Versuchen gelang es, die Clève'sche<sup>2)</sup> Chinaldinreaction meiner Absicht dienstbar zu machen. Die stark ammoniakalische Flüssigkeit wurde mit dem doppelten Volumen Alkohol und dem fünffachen Volumen Aether ausgeschüttelt, das Wasser abgetrennt, und sodann der Alkohol und Aether mittelst geglühten Kaliumbicarbonats vollständig getrocknet. Alkohol und Aether wurden

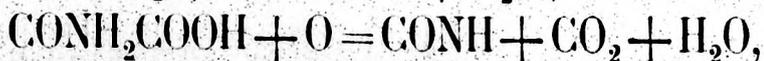
1) Die Prüfung auf Glyoxylsäure geschah durch Destillation mit Wasserdampf aus saurer Lösung. Kochen des Destillats mit Natronlauge und Prüfung auf etwa aus Glyoxylsäure entstandene Oxalsäure.

2) Chem. Berichte, Bd. 20, S. 76.

dann im Vacuum bei 50° bis auf einen kleinen Rest abdestillirt: dieser wurde mit einigen Tropfen Chinaldin versetzt und über Schwefelsäure in der Kälte stehen gelassen. Wenn Formamid in nicht zu kleinen Mengen vorhanden war, blieb nach Verdunsten der Flüssigkeit ein aus nadelförmigen Kryställchen bestehender Rückstand zurück. Diese Kryställchen waren in absolutem Alkohol oder Aether leicht löslich, mit Alkohol und Schwefelsäure gekocht entwickelten sie den charakteristischen Geruch von Ameisensäureäthylester, und aus saurer Lösung mit Dampf destillirt, gaben sie ein Destillat, das Silberlösung stark reducirte. Es braucht kaum erwähnt zu werden, dass durch Kontrollversuche festgestellt wurde, dass eine ameisensaures Ammonium enthaltende Flüssigkeit, in gleicher Weise behandelt, keine solche Reaction gibt. Leider ist die Methode nicht empfindlich genug, um kleinere Mengen Formamid nachzuweisen.

Zur Untersuchung auf Oxaminsäure gelangten Glycocoll, Acetamid, Asparaginsäure, Leucin, Leim und Eiweiss. In allen Fällen ausser bei Acetamid (das auch keinen Harnstoff liefert) wurde Oxaminsäure, zum Theil in beträchtlicher Menge, angetroffen. Für Glycocoll ist dieser Nachweis bereits durch Engel<sup>1)</sup> und Drechsel<sup>2)</sup> erbracht. Bei der Oxydation von Glycocoll wurde neben Oxaminsäure Formamid erhalten.

Da die Möglichkeit nicht ausgeschlossen war, dass der Uebergang von Formamid oder Oxaminsäure zu Harnstoff durch ein Cyansäurestadium vermittelt wird:



wurden nach dieser Richtung Versuche angestellt. Zu diesem Zweck wurde, um die sofortige Umwandlung der etwa entstehenden Cyansäure in Harnstoff zu vermeiden, die Oxydation nicht in ammoniakalischer, sondern in mit Natriumcarbonat alkalisch gemachter Lösung ausgeführt, und die erhaltene auf

1) Journ. f. prakt. Chem. 1874, S. 847.

2) Berichte der K. s. Gesellschaft der Wissensch., math.-naturw. Classe. Sitzung vom 21. Juli 1875.

Cyansäure zu prüfende Flüssigkeit nach dem von Hofmeister<sup>1)</sup> angegebenen Verfahren mit basischem Bleiacetat gefällt, der Niederschlag sorgfältig mit Wasser und Alkohol ausgewaschen und nachher mit Ammonsulfat auf dem Wasserbad digerirt. Nach einer Stunde wurde filtrirt, und das Filtrat auf etwa aus cyansaurem Ammonium entstandenen Harnstoff geprüft. Hierzu bediente ich mich einerseits der Lüdy'schen<sup>2)</sup> Methode unter Anwendung von Orthonitrobenzaldehyd und Phenylhydrazin, andererseits der Isolirung und Identificirung der Krystalle des salpetersauren Harnstoffs. In wiederholten Versuchen mit Oxaminsäure, Formamid und Glycocoll war das Resultat ein negatives. Allerdings ist auch bei dieser Anordnung ein rasches Verschwinden etwa gebildeter Cyansäure nicht ganz ausgeschlossen, da bei der Oxydation der genannten Stoffe das Auftreten von Ammoniak nicht zu vermeiden ist, auch die Bedingungen einem Zerfall der Cyansäure in der alkalischen Flüssigkeit nicht ungünstig sind. Immerhin spricht das negative Ergebniss gegen die intermediäre Bildung erheblicher Mengen Cyansäure.

## 2. Oxydation stickstofffreier Substanzen.

Glycolsäure, Milchsäure, Aepfelsäure, Weinsäure, Pyrogallol und Aceton lieferten bei Oxydation in ammoniakalischer Lösung regelmässig erhebliche Mengen Oxaminsäure.

Das aus Milchsäure dargestellte Calciumsalz der Oxaminsäure wurde der quantitativen Analyse unterworfen, welche zu folgendem Ergebniss führte:

0,2265 gr. verloren bei 110° 0,0554H<sub>2</sub>O.

Nach dem Glühen blieben 0,0443 gr. CaO zurück.

Für  $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}_3)_2 + 4\text{H}_2\text{O}$

berechnet:	H <sub>2</sub> O	25%	gefunden:	24,44%
	CaO	19,44%		19,56%

Um festzustellen, ob die Oxaminsäure das erstauftretende stickstoffhaltige Produkt darstellt, wurde in einzelnen Versuchen nach Amidosäuren und organischen Basen gesucht. Es gelang nicht, mit den bekannten Hilfsmitteln Anhaltspunkte für

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 443.

<sup>2)</sup> Monatshefte f. Chemie, Bd. 10, S. 310.

die Anwesenheit solcher Vorstufen zu gewinnen. Aus Methylalkohol konnte als die Harnstoffbildung begleitendes Produkt Formamid gewonnen werden.

Bemerkenswerth ist, wie bei der Harnstoffbildung, so auch bei der Entstehung der Oxaminsäure und des Formamids, die Umgehung des Aldehydstadiums. Bei der Oxydation der Glycolsäure sollte Glyoxylsäure, bei jener des Methylalkohols Formaldehyd entstehen, beides Produkte, welche nicht zur Harnstoffbildung befähigt sind. Nun fehlt, wie oben erwähnt, die Glyoxylsäure, und statt des zu erwartenden Formaldehyds beziehungsweise Hexamethylenetetramins erscheint Formamid. Es erinnert dieses Verhalten an die eigenthümliche Erscheinung, dass auch bei der in grossem Massstab im Thierkörper sich vollziehenden Oxydation das Auftreten der toxischen Aldehyde vermieden wird. Bemerket sei noch, dass auch bei der Oxydation stickstofffreier Substanzen die Bildung von Blau- oder Cyansäure nicht beobachtet wurde.

Anschliessend untersuchte ich eine Reihe Substanzen, die in Hofmeister's Versuchen bei Oxydation in ammoniakalischer Lösung keinen Harnstoff geliefert hatten. Bei der Oxydation von Formaldehyd, Ameisensäure, carbaminsaurem und kohlsaurem Ammoniak, Aethylalkohol, Acetaldehyd, Essigsäure und Oxalsäure fand ich weder Cyansäure, noch Formamid, noch Oxaminsäure. Auffallender Weise trat aber bei der Oxydation von Traubenzucker<sup>1)</sup> und von Glycerin Oxaminsäure und zwar in reichlichen Mengen auf.

### *3. Sind Oxaminsäure und Formamid als die einzigen oxydativen Vorstufen des Harnstoffs anzusehen?*

Im Allgemeinen lassen sich die mitgetheilten Beobachtungen dahin zusammenfassen, dass Oxaminsäure oder Formamid (oder

---

1) Das oxaminsaure Calcium aus Traubenzucker wurde mit nachstehenden Resultaten analysirt:

0,3241 gr. verloren bei 110° 0,0814 H<sub>2</sub>O oder 25,11<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

(Berechnet 25<sup>o</sup>/<sub>o</sub>)

Nach dem Glühen blieben 0,0622 gr. CaO zurück oder 19,19<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

(Berechnet 19,44<sup>o</sup>/<sub>o</sub>)

auch beide) dort gefunden wurden, wo Harnstoff als Endprodukt der Reaction auftrat. Danach kann es berechtigt scheinen, diese Substanzen als unmittelbare Vorstufen des Harnstoffs bei der oxydativen Bildung desselben anzusehen. Bei näherer Betrachtung kann man aber dieser Annahme nur theilweise Richtigkeit zuerkennen. Es besteht nämlich auffallender Weise keine entsprechende Beziehung zwischen der Menge des gebildeten Formamids oder Oxaminsäure und jener des Harnstoffs.

Schon die oben erwähnte Beobachtung, wonach Traubenzucker und Glycerin Oxaminsäure liefern, während Hofmeister keinen Harnstoff fand, muss hier Bedenken erwecken. Da es denkbar war, dass dieser scheinbare Widerspruch in der Verschiedenheit der Versuchsanordnung begründet war, habe ich den Oxydationsversuch mit grösseren und geringeren Mengen von Permanganat wiederholt, aber Hofmeister's Beobachtung nur bestätigen können. Kann man diesen Befund auch daraus erklären, dass Oxaminsäure, wie Hofmeister bemerkt, relativ wenig Harnstoff liefert, so bleibt nichtsdestoweniger die Thatsache bestehen, dass es Substanzen gibt, die wohl Oxaminsäure, nicht aber Harnstoff oder nur in verschwindender Menge liefern. Als Gegenstück hierzu ist Hofmeister's Beobachtung anzusehen, wonach Glycocoll viel mehr Harnstoff (30% des Gewichts als Nitrat) liefert, als die äquivalente Menge Oxaminsäure (8,3%), ferner das gleiche Missverhältniss zwischen Oxaminsäure einerseits und Asparagin, Asparaginsäure, Milchsäure, Weinsäure andererseits, die trotz des hier nothwendigen complicirteren Vorgangs viel mehr Harnstoff geben. Das Gleiche gilt für Methylalkohol, welcher viel, und Formamid, das nur wenig Harnstoff liefert. Wären Oxaminsäure und Formamid die unmittelbaren Vorstufen des Harnstoffs, so müssten sie die grösste Ausbeute gewähren; da dies bei Weitem nicht der Fall ist, bleibt nur die Annahme übrig, dass dort, wo die Harnstoffbildung reichlicher erfolgt, andere unbekanntere Zwischenglieder den Uebergang zum Harnstoff vermitteln, die daneben auftretenden Säureamide, Formamid und Oxaminsäure aber nur ein Nebenprodukt darstellen, welches

zwar einen Theil der entstehenden Harnstoffs zu liefern vermag, jedenfalls aber nicht die Hauptmenge.

#### 4. Die Harnstoffbildung im Thierkörper.

Die aus dem Gesagten hervorgehende, nur secundäre Bedeutung von Oxaminsäure und Formamid für die Harnstoffbildung extra corpus konnte nicht von der Aufgabe entbinden, das Verhalten dieser Stoffe im Thierkörper zu untersuchen. Es wäre ja denkbar gewesen, dass bei dem im Organismus verlaufenden Oxydationsvorgang die als Nebenreaction beobachtete Bildung von Oxaminsäure und Formamid in viel grösserem Umfang auftritt und so die Harnstoffbildung vermittelt.

In Betreff der Beziehung der Oxaminsäure zur vitalen Harnstoffbildung hat inzwischen eine sorgfältige Arbeit von L. Schwarz<sup>1)</sup> den Nachweis erbracht, dass beim Hund subcutan injicirtes oder verfüttertes oxaminsaures Salz zu einem Theil zwar in Harnstoff übergeht, zum grösseren Theil aber den Körper unangegriffen verlässt. Wäre Oxaminsäure das im Thierkörper regelmässig auftretende Bildungsmaterial des Harnstoffs, so müsste sie darin glatt die entsprechende Umwandlung erfahren. Da dies nicht geschieht, so schliesst Schwarz, dass die Oxaminsäure nicht als die normale Vorstufe des Harnstoffs im Thierkörper zu betrachten ist.

Ich habe zur Entscheidung derselben Frage eine andere Versuchsanordnung gewählt. Von der Voraussetzung ausgehend, dass Aethyl-oxaminsäure in den entsprechenden substituirten Harnstoff übergehen dürfte, habe ich einem bei gleichmässiger gemischter Kost gehaltenen Hund in 4 Tagen 20 gr. Aethyl-oxaminsäureäthylester beigebracht. Am vierten Tag litt das Thier an einem starken Durchfall, von dem es sich jedoch bald erholte. Im Befinden des Hundes war sonst nichts Ungewöhnliches zu merken. Schon einige Stunden nach der ersten Darreichung gab der Harn eine starke Isonitritreaction, die noch bis zum 10. Tag nach der letzten Dosis fort dauerte.

---

<sup>1)</sup> Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41, S. 60.

Im Harn war keine Oxaminsäure nachzuweisen, aber Aethyloxaminsäure war in kleinen Mengen vorhanden. Der Harn von den Versuchs- und den darauffolgenden Tagen wurde aufgefangen und auf Aethylharnstoff verarbeitet.

Er wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht, im Vacuum bei niedriger Temperatur zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit gleichen Theilen Alkohol und Aether extrahirt, der Auszug eingedampft, der Rückstand wieder mit Alkohol und Aether extrahirt, und das Extract nach Vertreiben des Aetheralkohols mit Chloroform ausgezogen. Nach Verdunsten des Chloroforms versuchte ich aus dem Rückstand die Krystalle des salpetersauren Aethylharnstoffs und das von Fischer<sup>1)</sup> beschriebene Aethylphenylsemicarbazid darzustellen, das durch eine charakteristische Reaction mit Fehling'scher Lösung ausgezeichnet ist.

Es gelang jedoch nicht, die Anwesenheit des Aethylharnstoffs nachzuweisen. Danach zerfällt zwar die Aethyloxaminsäure im Thierkörper leichter als die Oxaminsäure, allein Aethylharnstoff tritt nicht in nachweisbarer Menge auf. Das Ergebniss, wenn auch nicht ganz eindeutig — da eine Oxydation der Aethylgruppe im Körper nicht ganz ausgeschlossen ist — besagt doch wenigstens so viel, dass ein glatter Uebergang zu Aethylharnstoff nicht Platz greift, und bestätigt damit den Befund von Schwarz.

Ein Versuch mit thiooxaminsaurem Natron scheiterte an dessen Giftigkeit. Eine subcutane Injection von 0,25 gr. thiooxaminsauren Natrons wurde zwar von einem Hund ohne Unbehagen vertragen; nach Injection von einem Gramm trat jedoch Erbrechen, Durchfall und allgemeines Unwohlsein ein, und der Versuch wurde abgebrochen. Im Harn war viel bleischwäzender Schwefel vorhanden, aber die Reaction auf Thioharnstoff mit Eisenchlorid und Salpetersäureäthylester fiel negativ aus.

Untersuchungen mit Formamid in ähnlicher Richtung liegen zur Zeit nicht vor. Falls Formamid eine Vorstufe des Harnstoffs im thierischen Stoffwechsel darstellt, wäre zu erwarten, dass dasselbe, einem Thier dargereicht, im Organismus grösstentheils in Harnstoff umgeformt würde; es sollte nach Darreichung von Formamid im Harn keine Ameisensäure auftreten oder

1) Liebig's Annalen Bd. 190, S. 109.

doch eine viel kleinere Menge als nach Darreichung eines entsprechenden Quantums eines Formiats. Um diese Frage zu beantworten, wurden an Thieren Fütterungsversuche mit Formamid und Natriumformiat angestellt.

Es sei erwähnt, dass während eines Versuches die Diät immer dieselbe blieb, und dass der Harn ohne Verlust aufgefangen und untersucht wurde. Vor Anfang des Versuches, am Ende der Normalperiode, und am Ende des Versuches wurde die Blase durch einen Katheter entleert. Die Bestimmung der Ameisensäure geschah nach der von Scala<sup>1)</sup> angegebenen Methode. (Destillation im Dampfstrom nach Zusatz von Phosphorsäure, Bestimmung des Ameisensäuregehalts im Destillat durch Wägung des durch Reduction aus Quecksilberchlorid entstandenen Calomels.)

### Versuch I.

Formamid. 10 Kilo schwerer Hund.

Die Ausscheidung von Ameisensäure während 3 Tagen vor Anfang des Versuchs entsprach 0,25 gr. Natriumformiat pro Tag.

Nach Darreichung von 10 gr. Formamid entsprechend 15,11 Natriumformiat erschien im Harn am

1. Tag	1.8140 gr.	Natriumformiat.	
2. »	1.2273	»	»
3. »	0.6720	»	»
4. »	0.9514	»	»
5. »	0.4455	»	»
	5.1102	gr.	»
Normalausscheidung in 5 Tagen =	1.2500	»	»
Plus an Natriumformiat	3.8602	gr.,	entsprechend 25,54% des
			eingeegebenen Formamids.

### Versuch II.

Formamid. 20 Kilo schwere Hündin.

Die Ausscheidung von Ameisensäure während 3 Tagen vor Anfang des Versuches entsprach 0,125 gr. Formamid pro Tag.

1) Chem. Berichte, Bd. XXIII, Ref. 599.

Nach Darreichung von 10 gr. Formamid erschien im Harn am

1. Tag.	Ameisensäure, die	1,2701 gr. Formamid entsprach
2. »	»	1,1264 »
3. »	»	1,4280 »
4. »	»	0,3932 »
5. »	»	0,5763 »
	Im Ganzen	<u>4,7940 gr.</u>
	Normalausscheidung in 5 Tagen	0,6250 »
	Plus an Formamid	4,1690 gr. oder 41,69% des eingegebenen Formamids.

### Versuch III.

Natriumformiat. Dasselbe Thier wie im Versuch II.

Die Normalausscheidung pro Tag entsprach 0,1250 gr. Formamid. Gereicht 11,3 gr. Natriumformiat entsprechend 7,5 gr. Formamid.

Die Ameisensäure im Harn entsprach am

1. Tag	1,7012 gr. Formamid
2. »	0,3667 »
3. »	0,5818 »
4. »	0,4304 »
5. »	0,3392 »
	<u>3,4193 gr.</u>
	Normalausscheidung in 5 Tagen 0,6250 »
	<u>2,7943 gr. entsprechend 37,25% des eingegebenen Formiats.</u>

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass Formamid zu ebenso grosser Ausscheidung von Ameisensäure Anlass gibt, als die entsprechende Menge Formiat. Danach ist ausgeschlossen, dass Formamid im Thierkörper so rasch in Harnstoff übergeht, als der Fall sein müsste, wenn es die normale physiologische Vorstufe des Harnstoffs wäre.

Weiter wurde ein substituirtes Formamid, Aethylformamid, einem Hunde dargereicht. Dasselbe bewirkte in Dosen von 2 bis 5 gr. bei dem Thier Appetitlosigkeit, sonst keine besonderen Symptome. Nachdem der Hund im Laufe einer Woche circa 25 gr. bekommen hatte, starb er einige Stunden nach Eingabe

einer Dosis von 10 gr. Aethylformamid. Bei der Section wurde der obere Theil des Dünndarms stark injicirt gefunden.

Der Harn der ganzen Periode wurde gesammelt und auf Aethylharnstoff verarbeitet, doch mit negativem Resultat. Ein Theil des Aethylformamids war unverändert in den Harn übergegangen.

Der Versuch, das Verhalten des Thioformamids im Thierkörper zu prüfen, konnte wegen dessen Unbeständigkeit nicht ausgeführt werden.

Die Ergebnisse der Thierversuche stehen, wie man sieht, mit den bei der Oxydation extra corpus erhaltenen in befriedigendem Einklang. Weder dort noch hier erscheinen Oxaminsäure und Formamid als die wesentlichen Vermittler der Harnstoffbildung.

Damit ist die Zahl der hierbei etwa in Frage kommenden Substanzen neuerdings eingeengt, und eine präcisere Fragestellung ermöglicht. Allerdings ist zu beachten, dass die Zahl der in Betracht kommenden Möglichkeiten zu niedrig geschätzt wird, wenn man sich auf die hierher gehörigen, bisher bekannt gewordenen Stoffe beschränkt, denn der chemische Versuch lehrt, wie oben gezeigt, dass bei der Harnstoffbildung extra corpus aus Glycocoll, Methylalkohol, Milchsäure u. s. f. noch unbekannte Zwischenstufen auftreten, die der Umwandlung in Harnstoff in viel höherem Maasse fähig sein müssen, als die bisher bekannt gewordenen, und die kennen zu lernen von chemischen und physiologischen Gesichtspunkten aus gleich erwünscht wäre.

Für eine Entscheidung der Frage, ob die vitale Harnstoffbildung durch die Anhydridtheorie oder durch Annahme einer oxydativen Synthese zutreffender erklärt wird, geben meine Versuche keine ausreichenden Beweismittel. Die Cyansäuretheorie findet auch in meinen Versuchen keine Stütze, da alle Bemühungen, die Cyansäure als intermediäres Oxydationsprodukt sicherzustellen, fruchtlos blieben.