

Physikalisch-chemische und chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure in Lösungen.

Von

Dr. med. **F. Gudzent.**

Mit zwei Kurvenzeichnungen.

(Aus der I. medizinischen Universitätsklinik Berlin (Charité). Direktor: Geheimrat Prof. Dr. His.)

(Der Redaktion zugegangen am 26. März 1909.)

W. His und Th. Paul haben das Verhalten der Harnsäure in wässrigen Lösungen exakt geprüft und für die Temperatur von 18° Löslichkeit, Leitfähigkeit, Dissoziationsgrad und Affinitätskonstante festgestellt.¹⁾

Die Feststellung derselben Konstanten für die Temperatur von 37° ist von mir in der folgenden Arbeit erfolgt.

Im Anschluß hieran habe ich dann die allmähliche Zersetzung der Harnsäure in wässriger Lösung genau verfolgt.²⁾

Löslichkeit der Harnsäure bei 37°.

Die Feststellung der Löslichkeit erfolgte in Anlehnung an die Methodik von His und Paul unter Beobachtung folgender Gesichtspunkte:

1. Verwendung reiner Harnsäure.
2. Verwendung möglichst reinen kohlendioxidfreien Lösungswassers. Der Grad der Reinheit ist durch die elektrische Leitfähigkeit zu ermitteln.
3. Benutzung widerstandsfähiger Glasgeräte.
4. Die Lösung ist durch Schütteln fester Säure mit Wasser bei der Versuchstemperatur herzustellen.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, 1900.

²⁾ a) Magnier de la Source, Action de l'eau sur l'acide urique. *Bullet. de la Société chimique*, Bd. XXIII, S. 483 (1875).

b) His und Paul, Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, 1900.

5. Die Gehaltsbestimmung der Lösung hat möglichst bald nach Erreichung des Sättigungspunktes zu geschehen.

6. Der Gehalt der Lösung ist durch Rückwägen der nicht gelösten Säure zu bestimmen.

Der Gang des Versuches war so, daß eine genau abgewogene Menge Säure zu einer genau gewogenen Menge Wasser in einen Schüttelkolben von 1000 bzw. 500 ccm aus Jenaer Geräteglas getan, dieser Kolben in einem Thermostaten¹⁾ eine bestimmte Zeit bei 37° geschüttelt, die Lösung nach dem Absetzen der gröberen Partikelchen schnell mittels Goochschen Tiegels filtriert und der Rückstand dann gewogen wurde.

Als Lösungswasser wurde ein von Kahlbaum geliefertes «Leitfähigkeitswasser» benutzt, das eine spezifische Leitfähigkeit von $0,9-1,0 \times 10^{-6}$ bei 18° und $2,4-3,0 \times 10^{-6}$ bei 37° hatte.

Als Substanz benutzte ich drei Präparate:

1. Harnsäure von E. Merck-Darmstadt.

2. Harnsäure von Kahlbaum-Berlin.

3. Aus den Uraten durch Versetzen mit Salzsäure selbst hergestellte Präparate.

Alle drei Präparate zeigten genau dieselben Konstanten.

Versuchsergebnis.

Herkunft des Präparats	Nr. des Versuches	Rotationsdauer Min.	Es lösen sich Gramm Säure in Gramm Aqua	Löslichkeitsverhältnis	In 1 L Lösung sind enthalten	1 Mol. löst sich in Liter
Merck-Darmstadt	1	20	0,0485 in 745,7	1:15375	0,0650	2588
	2	50	0,0295 » 450,1	1:15260	0,0655	2568
Kahlbaum-Berlin	3	20	0,0295 » 460,44	1:15610	0,0641	2624
	4	15	0,0280 » 435,13	1:15540	0,0643	2616
	5	20	0,0285 » 448,5	1:15740	0,0635	2649
Mittel . . .				1:15505	0,0649	2609

Die Harnsäurelösung ist also bereits nach 15 Minuten Rotationsdauer gesättigt. Bis zu einer Rotationsdauer von etwa

¹⁾ Es war der von His und Paul beschriebene Apparat.

50 Minuten wurden gut übereinstimmende Löslichkeitswerte erhalten. Über diese Zeit hinauszugehen war wegen der Eigenschaft der Harnsäure, sich in wässrigen Lösungen zu zersetzen, nicht tunlich.

Bei 37° löst sich demnach die Harnsäure in reinem Wasser im Verhältnis 1 : 15505. In 1 Liter der gesättigten Lösung sind 0,0649 g Harnsäure enthalten oder in 2609 Litern der gesättigten Lösung ist ein Mol = 168,2 g Harnsäure gelöst.

Spezifische Leitfähigkeit, molekulare Leitfähigkeit, Dissoziationsgrad und Affinitätskonstante der Harnsäure bei 37°.

Zur Bestimmung dieser Werte bediente ich mich der Wechselstrommethode von F. Kohlrausch in der von W. Ostwald¹⁾ angegebenen Form. Die Widerstandsgefäße waren dieselben, die ich zu den Messungen bei der Untersuchung der harnsauren Salze benutzt hatte.²⁾

Die Messungen erfolgten in der Weise, daß ich mir Lösungen in einem besonderen Gefäß durch Rotation einer wässrigen Aufschwemmung von Harnsäure unter genau denselben Vorsichtsmaßregeln wie bei den Löslichkeitsversuchen herstellte und die Lösung, nachdem sich die größeren aufgeschwemmten Partikelchen abgesetzt hatten, mittels eines Hebers in das Widerstandsgefäß überführte. Ein Filtrieren der Lösung konnte unterbleiben, weil durch Versuche gefunden wurde, daß die nach dem Absetzen in der Lösung noch suspendierten Partikelchen keinen merklichen Einfluß auf die Leitfähigkeit ausübten. Der reziproke Wert des Widerstandes einer Harnsäurelösung stellt deren spezifische Leitfähigkeit dar. Als Einheit ist das Leitvermögen eines Körpers genommen, von dem eine Säule von 1 cm Länge und 1 qcm Querschnitt den Widerstand 1 Ohm besitzt.

Die Messungen ergeben nun in ausgezeichneter Überein-

¹⁾ Ostwald-Luther, Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen. Leipzig 1902, S. 395 ff.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LX, S. 40.

stimmung für gesättigte Harnsäurelösungen einen Wert für die spezifische Leitfähigkeit. $\kappa = 0,000016$. Die Zeit des Schüttelns der Harnsäurelösung im Thermostaten in der bei den Löslichkeitsversuchen beschriebenen Weise wurde zwischen 15 Minuten und 50 Minuten variiert. Über diese Zeit wurde wegen der bereits erwähnten Zersetzungstendenz der Harnsäure nicht hinausgegangen.

In dem Wert $\kappa = 0,000016$ ist die spezifische Leitfähigkeit des Lösungswassers mit einbegriffen.

Da es bei Säuren nicht tunlich ist, die spezifische Leitfähigkeit des Lösungswassers wie bei den Neutralsalzen etwa einfach in Abzug zu bringen, weil nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, inwieweit die elektrische Leitfähigkeit der Säure durch die ja auch in einem so reinen Lösungswasser wie das hier benutzte doch noch vorhandenen Verunreinigungen beeinflusst wird, so sollen beide Werte nebeneinander angegeben werden. Die spezifische Leitfähigkeit des von mir benutzten Lösungswassers betrug bei 18° $1,0 \times 10^{-6}$ und bei 37° $3,0 \times 10^{-6}$; nach Abzug dieses Wertes würde also die spezifische Leitfähigkeit der Harnsäure $\kappa = 0,000013$ sein.

Aus diesen Werten kann ohne weiteres die molekulare Leitfähigkeit, welche die Leitfähigkeit eines Mol ausdrückt, wenn man diese Menge zwischen zwei um 1 cm entfernte Elektroden bringt, abgeleitet werden:

$$\mu = \kappa \cdot 1000 \cdot v,$$

wo v die Anzahl der Liter bedeutet, in denen ein Mol gelöst ist.

Es ist also gefunden:

37°	v	Spezifische Leitfähigkeit des Lösungs- wassers	Spezifische Leitfähigkeit		Molekulare Leitfähigkeit	
			Ohne Abzug des Lösungswassers	Mit Abzug	Ohne Abzug des Lösungs- wassers	Mit Abzug
Gesättigte Harnsäurelösung. Rotationsdauer zwischen 15 Min. und 50 Minuten	2609	$3,0 \times 10^{-6}$	0,000016	0,000013	41,74	33,92

Der Dissoziationsgrad und die Dissoziationskonstante der Harnsäure lassen sich durch Rechnung aus den obigen Werten ableiten.

Der Dissoziationsgrad α , d. h. der in Ionen zerfallene Bruchteil eines gelösten Elektrolyten, ergibt sich aus dem Verhältnis der molekularen Leitfähigkeit μ_v bei der angegebenen Verdünnung v zu dem Grenzwert der molekularen Leitfähigkeit μ_∞ bei unendlicher Verdünnung, also

$$\alpha = \frac{\mu_v}{\mu_\infty}$$

Das molekulare Leitvermögen μ_v ist für eine gesättigte Harnsäurelösung vorhin festgestellt. Das molekulare Leitvermögen eines gelösten Elektrolyten bei unendlicher Verdünnung ist aber gleich der Summe der Wanderungsgeschwindigkeit seiner Ionen, also

$$\mu_\infty = u + v.$$

Eine wässrige Harnsäurelösung enthält, wie bekannt, im wesentlichen Wasserstoffionen [H-Ionen (v)] und primäre Harnsäureionen [$C_5H_3N_4O_3$ -Ionen (u)]. Die Wanderungsgeschwindigkeit der Harnsäureionen ist von mir¹⁾ aus der elektrischen Leitfähigkeit der primären harnsauren Salze in großer Verdünnung für 37° ermittelt und in ausgezeichneter Übereinstimmung = 38 gefunden worden.

Die Wanderungsgeschwindigkeit der Wasserstoffionen ist zwar für 18° und 25° bekannt, für 37° aber noch nicht festgestellt. Sie läßt sich jedoch mit hinreichender Genauigkeit durch Extrapolation nach der von Kohlrausch²⁾ aufgestellten Formel

$$K_t = K_{18} [1 + \alpha (t - 18) + \beta (t - 18)^2]$$

wo K die gesuchte Wanderungsgeschwindigkeit bei der Temperatur t und α und β einen Temperaturkoeffizienten bedeutet, ermitteln. Es ist nun

$$\begin{aligned} \alpha &= 0,0154 \\ \beta &= 0,000033 \\ K_{18} &= 318. \end{aligned}$$

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LX, S. 63.

²⁾ Ber. Berl. Akad. 1901, 1026.

Demnach ergibt sich für $K_{37^{\circ}} = 415$ und für $\mu_{\infty} = 38 + 415 = 453$. Der Dissoziationsgrad einer gesättigten Harnsäurelösung beträgt also für 37° :

Ohne Abzug		Mit Abzug
		des Lösungswassers
$\alpha = \frac{41,74}{453} = 0,092$		$\alpha = \frac{33,92}{453} = 0,075$

oder es sind 9,2% bzw. 7,5% der Harnsäure in einer gesättigten wässrigen Lösung in das Wasserstoffion (H-Ion) und in das primäre Harnsäureion ($C_5H_3N_4O_3$ -Ion) bei 37° zerfallen. Da in 1 l der bei 37° gesättigten wässrigen Lösung $1/2609$ (0,0003833) Mol Harnsäure enthalten sind, beträgt die Konzentration der Wasserstoffionen (H-Ionen) und der primären Harnsäureionen ($C_5H_3N_4O_3$ -Ionen) je 0,0000353 bzw. 0,00002875 Mol und die der nicht dissoziierten Harnsäuremoleküle 0,000348 bzw. 0,0003545 Mol.

Nun ist aber der Dissoziationsgrad eine Funktion der Konzentration der Lösung und nimmt im allgemeinen zu, je verdünnter dieselbe wird; man müßte demnach eine sehr große Anzahl von Leitfähigkeitsbestimmungen ausführen, um für alle Konzentrationen einen annähernd richtigen Wert zu erhalten.

Wie indessen W. Ostwald¹⁾ nachgewiesen hat, läßt sich für schwach dissoziierte Elektrolyte aus deren elektrischer Leitfähigkeit in wässriger Lösung eine von der jeweiligen Konzentration derselben unabhängige «Dissoziationskonstante» berechnen, und es genügt streng genommen nur eine einzige Bestimmung bei einer bestimmten Konzentration, um ein richtiges Bild vom Dissoziationsverlauf durch alle Konzentrationen hindurch zu erhalten. Die betreffende Gleichung lautet:

$$\frac{\mu_v^2}{\mu_{\infty} (\mu_{\infty} - \mu_v) v} = K,$$

wo K die Dissoziationskonstante, μ_v die molekulare elektrische Leitfähigkeit der wässrigen Lösung bei einer beliebig zu wählenden Konzentration, v die Anzahl der Liter der Lösung, welche ein Mol des Elektrolyten gelöst enthalten, und μ_{∞} die molekulare

¹⁾ Ostwald, Über die Dissoziationstheorie der Elektrolyte. Zeitschrift f. physik. Chem., Bd. II, S. 270 (1888).

Leitfähigkeit desselben Elektrolyten bei unendlicher Verdünnung bedeutet.

Die Dissoziationskonstante K bietet den großen Vorteil, daß man mit Hilfe derselben das Verhältnis $\frac{\mu_v}{\mu_\infty}$, d. h. den Dissoziationsgrad des Elektrolyten für jede beliebige Konzentration der Lösung berechnen kann. Diese Beziehung wird ohne weiteres klar, wenn die obige Gleichung in folgender Weise umgeformt wird:

$$\frac{\left(\frac{\mu_v}{\mu_\infty}\right)^2}{\left(i - \frac{\mu_v}{\mu_\infty}\right)^v} = K, \text{ bzw. wenn } \frac{\mu_v}{\mu_\infty} = m,$$

$$\frac{m^2}{(1 - m)^v} = K.$$

Da für eine bei 37° gesättigte Harnsäurelösung das Verhältnis $\frac{\mu_v}{\mu_\infty}$ bereits festgestellt ist (Seite 30), kann die Berechnung der Dissoziationskonstante erfolgen:

Ohne Abzug		Mit Abzug
		des Lösungswassers:
$K = 0,00000358$		$K = 0,00000233,$
oder für den hundertmal größeren Wert:		
$K = 0,000358$		$K = 0,000233.$

Es soll schließlich auch die Lösungswärme der Harnsäure mit Hilfe der gefundenen Daten nach der von van't Hoff aufgestellten Reaktionsisochore

$$U = - RT^2 \frac{d \ln \cdot K}{dT}$$

in der U die Lösungswärme, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur, \ln den natürlichen Logarithmus und K den Wert der Löslichkeit bezeichnet, berechnet werden.

Das Integral obiger Gleichung ergibt sich zu

$$\ln K = \frac{U}{RT} + B,$$

worin B eine Integrationskonstante vorstellt.

Beträgt der Wert von K bei den Temperaturen T_1 und T_2 bzw. K_1 und K_2 , so ergibt sich:

$$\ln K_1 = \frac{U}{RT_1} + B$$

$$\ln K_2 = \frac{U}{RT_2} + B$$

und durch Subtraktion

$$\ln K_2 - \ln K_1 = \frac{U}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$$

bezw.

$$U = \frac{\ln K_2 - \ln K_1}{\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)} \cdot R.$$

Es ist nun

$$K_1 = \frac{1}{6640} \text{ normal}$$

$$K_2 = \frac{1}{2609} \text{ normal}$$

$$T_1 = 273 + 18 = 291$$

$$T_2 = 273 + 37 = 310$$

$$R = 0,0821 \cdot 24,19 = 1,985.$$

Demnach

$$U \text{ (Lösungswärme)} = - 8954 \text{ cal pro Mol.}$$

Zusammenstellung der Konstanten der Harnsäure bei 37°.

Löslichkeit			Spezifische Leitfähigkeit		Molekulare Leitfähigkeit		Dissoziationsgrad		Dissoziationskonstante		Lösungswärme cal pro Mol
Löslichkeitsverhältnis	In 1 l Lösung sind enthalten	1 Mol löst sich in Liter	ohne Abzug des Lösungswasser	mit Abzug	ohne Abzug des Lösungswassers	mit Abzug	ohne Abzug des Lösungswassers	mit Abzug	ohne Abzug des Lösungswassers	mit Abzug	
1 : 15 505	0,0649	2609	0,000016	0,000013	41,74	33,92	0,092	0,075	0,00000358	0,00000233	- 89
							bezw.		bezw.		
							9,1%	7,5%	0,000358	0,000233	

Die Zersetzung der Harnsäure in wässriger Lösung.

Magnier de la Source,¹⁾ später auch Blarez und Denigès²⁾ hatten darauf aufmerksam gemacht, daß die Harnsäure in wässriger Lösung gewisse Umwandlungen und Zersetzungen erleidet, welche mit der Zeit zunehmen und eine Erhöhung der Löslichkeit zur Folge haben. His und Paul³⁾ haben diese Angaben bestätigen können. Sie fanden außerdem, daß auch die Leitfähigkeit der Harnsäure zunahm, die sehr beschleunigt wurde, wenn die Lösung sich mit den mit Platinschwarz überzogenen Elektroden des Widerstandsgefäßes in Berührung befand. Dagegen stellten sie fest, daß die elektrische Leitfähigkeit einer gesättigten, filtrierten Harnsäurelösung beim Aufbewahren im Leitfähigkeitsgefäß abnahm. Eine weitere Aufklärung des Vorgangs ist damals nicht erfolgt.

In den Arbeiten anderer Autoren über Harnsäure findet diese Eigenschaft der Harnsäure wenig oder gar keine Beachtung. Wieviel und wie große Fehlerquellen gerade durch diese Eigenschaft entstehen können, bedarf keiner besonderen Hervorhebung.

In diesem Teil der Arbeit werden zunächst die Beobachtungen über den physikalisch-chemischen Verlauf der Zersetzung der Harnsäure mitgeteilt; in einer Fortsetzung wird dann über den chemischen Teil der Untersuchungen berichtet werden.

Physikalisch-chemischer Verlauf der Zersetzung bezw. Umwandlung.

Das Kennzeichen der Zersetzung bezw. Umwandlung der Harnsäure in wässriger Lösung sind die Zunahme der Löslichkeit und Leitfähigkeit. Um über den Verlauf dieser Zunahme und den Zusammenhang dieser Größen Aufschluß zu erhalten, wurde in der eingangs dieser Arbeit beschriebenen Weise eine Harnsäureaufschwemmung in einem Schüttelkolben eine ganz

¹⁾ Action de l'eau sur l'acide urique, *Bullet. de la Société chimique*, Bd. XXIII, S. 483 (1875).

²⁾ *Compt. rend.*, Bd. CIV, S. 1847 (1878).

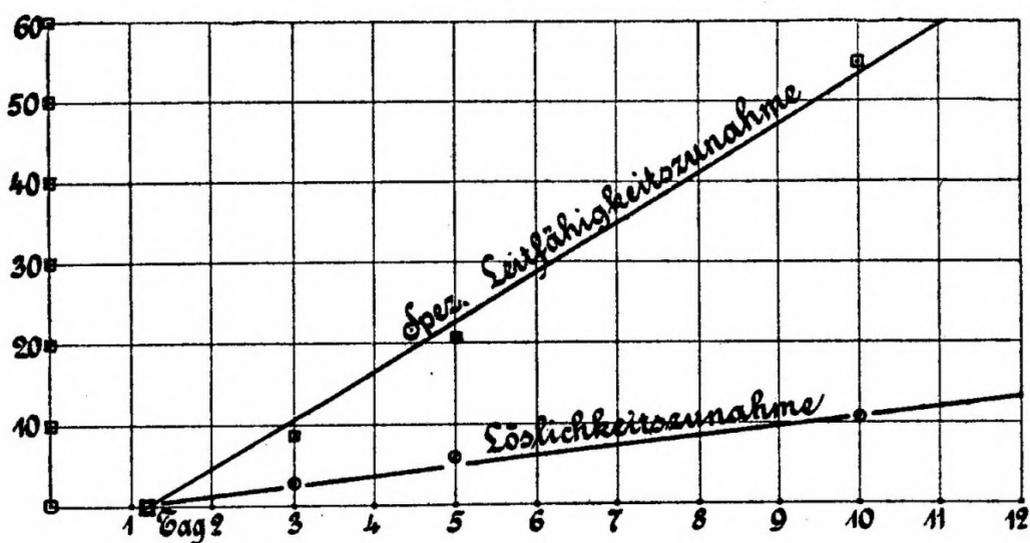
³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, S. 39 (1900).

bestimmte Zeit, die zwischen 15 Minuten und 10 Tagen variierte, bei 37° im Thermostaten geschüttelt und dann die Menge der gelösten Substanz durch Rückwägen der ungelösten bestimmt und die Leitfähigkeit des Filtrats gemessen.

Es ergaben sich folgende Werte:

Dauer der Rotation	Löslichkeitsverhältnis	In 1 l löst sich	Leitfähigkeit nach Abzug des Wassers	Bemerkungen
20 Minuten	1 : 15375	0,0650	0,000013	
50 »	1 : 15260	0,0655	0,000013	
3 Stunden	1 : 15792	0,0633	0,000013	
13 »	1 : 15370	0,0650	0,000013	
				Beginn der Zunahme
29 »	1 : 9927	0,1007	0,000017	
72 »	1 : 4552	0,2197	0,000093	
120 »	1 : 2493	0,4015	0,000276	
240 »	1 : 1367	0,7314	0,000718	

Trägt man diese Werte in ein Koordinatensystem ein, in der Weise, daß auf der Abszisse die Zeit des Rotierens, auf der Ordinate das Vielfache der Zunahme abgetragen wird, so stellt sich der Verlauf so dar:



Wie die graphische Darstellung zeigt, ergibt diese Versuchsreihe einen guten Einblick über den Verlauf der Zersetzung bei Anwesenheit von Bodenkörper.

Unter den gegebenen Versuchsbedingungen setzt die Zer-

setzung etwa erst nach 20—22 Stunden ein, um dann in den nächsten 10 Tagen mit nahezu gleichbleibender Geschwindigkeit fortzuschreiten. Nach Ablauf dieser Zeit hat die Löslichkeit etwa um das elffache, die Leitfähigkeit um das fünf- undfünfzigfache zugenommen. Da die Werte fast genau auf einer geraden Linie liegen, müssen die neugebildeten Produkte sehr viel löslicher sein als die Harnsäure.

In mehreren anderen Versuchen konnte diese Art des Verlaufs der Zersetzung immer wieder bestätigt werden.

Wie nun der Vorgang der Zersetzung sich ohne Bodenkörper, also in homogener Lösung gestaltet, soll folgender Versuch zeigen:

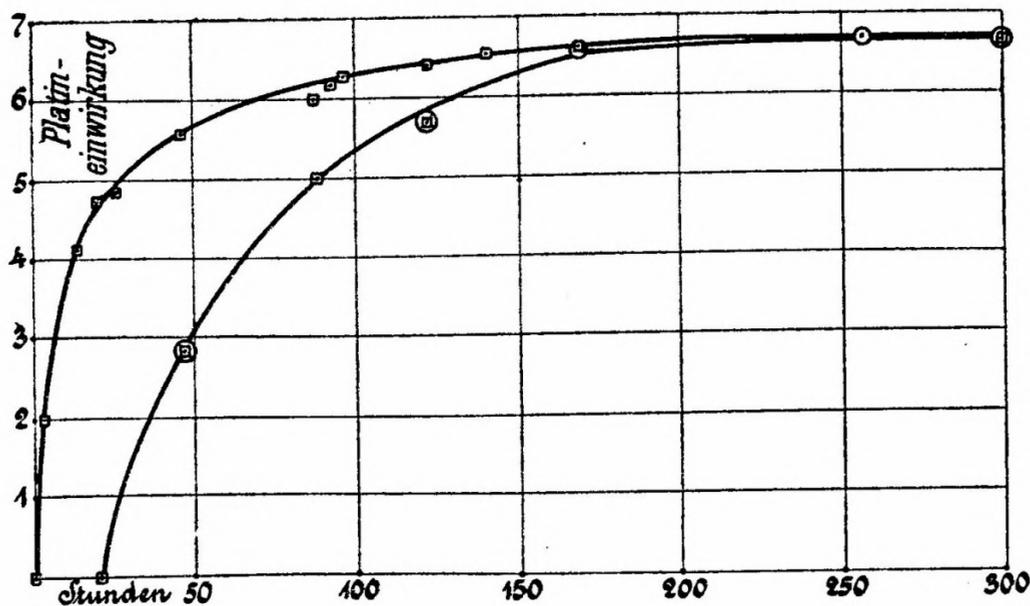
Es wird eine gesättigte Lösung hergestellt, diese filtriert, gut verschlossen in einem Kolben aus Jenaer Geräteglas auf einer beständigen Temperatur von 37° gehalten und nun von Zeit zu Zeit die spezifische Leitfähigkeit ermittelt. Gleichzeitig mit diesem Versuch wird der Einfluß des Platins auf die Zersetzung studiert, indem die Änderung des Leitvermögens derselben Lösung in einem mit eingeschliffenem Glasdeckel versehenen Widerstandsgefäß, dessen Elektroden aus unplatiniertem Platin bestehen, verfolgt wird.

Durch Vorversuche war vorher festgestellt, daß platinierete und unplatinierte Elektroden genau denselben Einfluß auf die Zersetzung ausüben.

Wie aus dem Versuch und anschaulicher noch aus den darunterstehenden Kurven ersichtlich ist, nimmt die spezifische Leitfähigkeit auch ohne Anwesenheit von Bodenkörper in sehr erheblichem Maße zu. Da diese Erscheinung ausnahmslos in einer weiteren Reihe von gleichen Versuchen immer wieder eintrat, muß die gegenteilige Angabe in der Literatur dementsprechend modifiziert werden.

Das Platin hat auf die Reaktion einen stark beschleunigenden Einfluß. Während in dem Versuch ohne Gegenwart von Platin die Zersetzung wiederum, wie in dem Versuch mit Bodenkörper, erst nach etwa 20 Stunden beginnt, setzt sie bei Gegenwart von Platin sofort ein, um dann sehr viel schneller fortzuschreiten.

In der Flasche befindliches Filtrat		Im Widerstandsgefäß in Berührung mit Platin befindliches Filtrat	
Zeit nach Beginn	Spezifische Leitfähigkeit (ohne Abzug von Wasser)	Zeit nach Beginn	Spezifische Leitfähigkeit (ohne Abzug von Wasser)
Beginn	0,000016	Beginn	0,000016
Nach 18 Stunden	0,000016	Nach 4 Stunden	0,000030
» 47 »	0,000043	» 16 »	0,000062
» 88 »	0,000075	» 20 »	0,000071
» 122 »	0,000086	» 26 »	0,000074
» 168 »	0,000099	» 46 »	0,000084
» 257 »	0,000100	» 88 »	0,000091
» 300 »	0,000100	» 91 »	0,000093
		» 97 »	0,000095
		» 122 »	0,000096
		» 140 »	0,000099
		» 168 »	0,000100
		» 300 »	0,000100



Durch weitere Versuche konnte die bekannte Tatsache bestätigt werden, daß starke Verdünnung und höhere Temperatur eine ähnliche beschleunigende Wirkung auf die Zersetzung ausüben.

Wie die Kurven zeigen, hat die Zersetzung einen logarithmischen Zeitverlauf, d. h. die Geschwindigkeit nimmt allmählich wieder ab, um schließlich unmeßbar klein zu werden. Daraus folgt, daß sich ein Gleichgewichtszustand einstellt und die Zersetzung ein Ende nimmt.

Mit dieser Erkenntnis war der Weg vorgezeichnet, auf dem man zur Darstellung der Endprodukte gelangen kann, um durch die chemische Analyse ihren Charakter aufzuklären.

