

Über das Verhalten der p-Oxyphenylaminoessigsäure im Tierkörper.

Von

K. Fromherz.

(Aus der II. medizinischen Klinik in München.)

(Der Redaktion zugegangen am 5. November 1910.)

Schotten verabreichte zuerst Phenylaminoessigsäure an Hunde und zeigte, daß dieselbe zum Teil als Mandelsäure wieder ausgeschieden wird. Man deutete damals diesen Vorgang als eine direkte Desaminierung unter Ersatz der NH_2 -Gruppe durch OH. Später konnte jedoch Neubauer den Nachweis führen, daß die Mandelsäure kein primäres Abbauprodukt der Phenylaminoessigsäure ist, daß vielmehr zunächst durch Oxydation und Desaminierung Phenylglyoxylsäure entsteht und erst diese sekundär zu Mandelsäure reduziert wird.

Flatow¹⁾ sowie Friedmann und Maase²⁾ konnten hierauf diesen Übergang von α -Aminosäuren in α -Ketonsäuren unter teilweiser Reduktion der letzteren in die α -Oxysäure bestätigen, indem sie denselben Vorgang an m-Chlorphenylalanin, p-Chlorphenylalanin und o-Tyrosin verfolgten. Dabei traten jedoch die Oxysäuren nur in geringen Mengen auf, sodaß sie nicht isoliert, sondern ihre Anwesenheit nur durch die optische Untersuchung erschlossen werden konnte.

Die vorliegende Untersuchung unternahm ich auf Anregung von Herrn Dr. O. Neubauer, um an einem neuen Beispiel diesen Prozeß zu verfolgen, das vor allem Aussicht auf Isolierbarkeit der Oxysäure bieten sollte. Dazu wurde

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXIV, S. 367 (1910).

²⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. XXVII, S. 97 (1910).

die p-Oxyphenylaminoessigsäure verfüttert. Die dieser entsprechende Oxysäure sollte gleichzeitig zu dem Zweck hergestellt werden, die von Schultzen und Ries¹⁾ behauptete Auffindung der p-Oxymandelsäure bei akuter gelber Leberatrophie zu kontrollieren.

Die p-Oxyphenylaminoessigsäure konnte verhältnismäßig leicht, jedoch mit etwas schlechterer Ausbeute nach der Vorschrift, welche Zelinsky und Stadnikoff²⁾ für die Darstellung von Phenylaminoessigsäure aus Benzaldehyd gegeben haben, aus p-Oxybenzaldehyd dargestellt werden. Die p-Oxyphenylglyoxylsäure wurde aus p-Aminophenylglyoxylsäure durch Diazotierung der schwefelsauren Lösung und Verkochen des Diazokörpers gewonnen: sie unterschied sich von der von Bouveault³⁾ auf anderem Wege dargestellten gleichen Säure nur durch einen etwas höheren Schmelzpunkt. Durch Reduktion dieser Säure mit Natriumamalgam erhielten wir p-Oxymandelsäure.

Als wir diese Präparate dargestellt hatten und die Tierversuche im Gang waren, erschien eine Arbeit von Ellinger und Kotake,⁴⁾ in der p-Oxyphenylglyoxylsäure und p-Oxymandelsäure ebenso wie die beiden optisch aktiven Oxymandelsäuren beschrieben und gezeigt wurde, daß keine der Oxymandelsäuren mit der von Schultzen und Ries bei akuter Leberatrophie und von Baumann⁵⁾ bei Phosphorvergiftung gefundenen Säure identisch ist, sowie daß p-Oxyphenylglyoxylsäure im Tierkörper nicht zu p-Oxymandelsäure reduziert wird.

Diese Resultate stimmen mit den unserigen überein. Die von uns dargestellte p-Oxyphenylglyoxylsäure und die racemische p-Oxymandelsäure sind nach ihren Eigenschaften mit den entsprechenden Substanzen von Ellinger und Kotake identisch; die p-Oxymandelsäure unterscheidet sich

¹⁾ Schultzen und Ries, Ann. d. Charité-Krankenh., Bd. XV. S. 1 (1869).

²⁾ Zelinsky und Stadnikoff, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XLI. S. 2061 (1908)

³⁾ Bouveault, Bull. de la Soc. chim. de Paris. 3^e Série, Bd. XIX. S. 75.

⁴⁾ Ellinger und Kotake, Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 402 (1910).

⁵⁾ Baumann, Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 192 (1882).

wesentlich von der Säure, die Schultzen und Ries bei akuter gelber Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung im Harn gefunden und als Oxymandelsäure beschrieben haben; es lag im Plane, auch die aktiven Modifikationen der p-Oxymandelsäure darzustellen und ihre Eigenschaften mit denen der Schultzen-Riesschen Säure zu vergleichen; nach dem Erscheinen der Arbeit von Ellinger und Kotake erschien diese Fortsetzung der Untersuchung aber überflüssig.

Auch die Angabe, daß p-Oxyphenylglyoxylsäure im Tierkörper keine p-Oxymandelsäure liefert, kann ich bestätigen.

Weiter haben wir die p-Oxyphenylaminoessigsäure an Tiere verfüttert und konnten zeigen, daß auch diese Aminosäure in die entsprechende Ketonsäure übergeht, sowie daß dieser Vorgang sich auf die rechtsdrehende Aminosäure beschränkt, während die linksdrehende wenigstens grobenteils unverändert ausgeschieden wird.

Eine Reduktion zu p-Oxymandelsäure konnte jedoch auch hierbei nicht beobachtet werden. Die von Neubauer bei dem Abbau der Phenylaminoessigsäure beobachtete und als sekundäre Reduktion der primär gebildeten Ketonsäure gedeutete Bildung von Alkoholsäure (Mandelsäure) bleibt also bei dem in para-Stellung hydroxylierten Produkt aus.

Experimenteller Teil.

p-Oxyphenylaminoessigsäure.

Nach der Vorschrift von Zelinsky und Stadnikoff¹⁾ stellte E. Minkowsky im hiesigen Laboratorium zuerst die p-Oxyphenylaminoessigsäure dar. Das Nitril der Aminosäure entsteht nach dieser Methode durch Einwirkung von Cyanammonium auf den Aldehyd mit der nächst niederen Kohlenstoffzahl und wird nachträglich durch Kochen mit Säure verseift. Es ist dabei zweckmäßig, den verharzenden Einfluß des Cyankaliums auf Aldehyde zu berücksichtigen und eine Berührung dieser Stoffe möglichst zu vermeiden. Die Darstellung gestaltet sich dann folgendermaßen:

14,5 g p-Oxybenzaldehyd (technisch von Bender und Hobein) werden in 400 ccm Äther gelöst, 7 g Chlorammonium in 20 ccm Wasser

¹⁾ Ber., Bd. XLI, S. 2061 (1908).

zugegeben und das Ganze in Eis gekühlt. Dazu werden in kleinen Portionen und unter Schütteln und erneutem Kühlen nach jedem Zusatz 7,5 g Cyankalium in 30 ccm Wasser getropft. Schließlich wurde das Ganze auf der Schüttelmaschine in einer Druckflasche 5--6 Stunden geschüttelt. Darnach wurden unter entsprechenden Vorsichtsmaßregeln 120 ccm konzentrierte Salzsäure + 70 ccm Wasser zugesetzt und mehrfach durchgeschüttelt, die wässrige Schicht von dem Äther abgetrennt und nach Verjagen des Äthers auf dem Wasserbad 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten oder schon bei dem ersten Salzsäurezusatz schied sich bisweilen ein rotes Harz ab, besonders wenn nicht genau nach dieser Vorschrift gearbeitet worden war. Wenn nötig, wird dieses Produkt abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene verdampft.

Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, filtriert und mit einer konzentrierten Lösung von Natriumacetat versetzt. Binnen kurzem scheidet sich ein rosa gefärbter krystallinischer Niederschlag ab, der nach 24stündigem Stehen im Eisschrank abgesaugt wird. Aus der Lösung läßt sich durch Eindampfen noch eine weitere Menge gewinnen. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus ca. 250 ccm heißen Wassers unter Zusatz von Tierkohle erhält man die reine p-Oxyphenylaminoessigsäure in weißen, schief abgeschnittenen oder zugespitzten prismatischen Nadeln oder in wetzsteinförmigen Tafeln von wechselnder Breite: Schmelzpunkt 225°, unkor. (kor. 229°). Die Substanz ist schwer löslich in Alkohol, leichter in kaltem, recht leicht in heißem Wasser, unlöslich in Äther, Benzol und Ligroin, leicht löslich in verdünnten Säuren und Laugen. Sie gibt eine stark positive Millonsche Reaktion und mit Eisenchlorid eine weniger intensive Violettfärbung. Ausbeute: 4--6 g.

0,1881 g Substanz geben 0,3967 g CO₂ und 0,0935 g H₂O.

0,3850 „ „ „ eine 23,5 ccm n/10-NaOH entsprechende Menge Ammoniak.

C₈H₉NO₃. Berechnet: C = 57,45%, H = 5,45%, N = 8,38%.

Gefunden: C = 57,52%, H = 5,57%, N = 8,54%.

Dibenzoyl-p-Oxyphenylaminoessigsäure.

Man versetzt eine Lösung von p-Oxyphenylaminoessigsäure bei Gegenwart von überschüssigem Natriumbicarbonat allmählich mit einem Überschuß von Benzoylchlorid, säuert an und extrahiert den getrockneten Niederschlag mit Petroläther zur Entfernung der Benzoesäure. Krystallisiert man dann den Rückstand aus Eisessig + Wasser um, dann erhält man die Dibenzoyl-p-Oxyphenylaminoessigsäure in feinen farblosen. zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 223--224° (unkorr.) schmelzen. Die Substanz ist nur in heißem Eisessig gut löslich und gibt keine Millonsche Reaktion.

Die lufttrockene Substanz ist im Vakuum über P₂O₅ gewichtskonstant.

0,2415 g Substanz geben eine 6,6 ccm n_{10} -NaOH entsprechende Menge Ammoniak.

$C_{12}H_{17}NO_5$ berechnet: N = 3,73%
 gefunden: N = 3,83%.

[Durch Zerlegen mit NaOH und Extrahieren der angesäuerten Lösung mit Petroläther lieferten 0,2132 g Substanz 0,1203 g Benzoesäure vom Schmelzpunkt 121°. Berechnet: 65,0%, gefunden: 56,4%, demnach jedenfalls mehr als 1 Molekül Benzoesäure; der Fehler scheint durch ungenügende Zerlegung unter den gewählten Bedingungen verursacht zu sein.]

p-Oxyphenylglyoxylsäure.

Bouveault,¹⁾ sowie kürzlich Ellinger und Kotake²⁾ stellten die p-Oxyphenylglyoxylsäure durch Spaltung von p-Methoxyphenylglyoxylsäure dar, welche sie durch Oxydation des p-Methoxyacetophenons erhielten. Wir gewannen sie durch Diazotieren von p-Aminophenylglyoxylsäure in schwefelsaurer Lösung in reinem Zustand, während beim Diazotieren in salzsaurer Lösung die Entstehung eines chlorhaltigen Produktes störend wirkte. p-Aminophenylglyoxylsäure wurde uns von der Firma C. F. Böhringer & Söhne in Mannheim in liebenswürdiger Weise überlassen, wofür wir derselben unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

25 g p-Aminophenylglyoxylsäure wurden in 600 ccm 10%iger Schwefelsäure gelöst und nach Diazotieren mit der berechneten Menge Natriumnitrit $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird von abgeschiedenen harzigen Produkten abfiltriert und durch Ätherextraktion die rohe p-Oxyphenylglyoxylsäure gewonnen. Durch Umkrystallisieren aus viel heißem Benzol oder durch Lösen in Äther und Fällen mit Benzol und Ligroin erhält man eine ziemlich reine Substanz in gelben feinen Krystallnadelchen, die bei 172—173° schmelzen, wie auch Bouveault sowie Ellinger und Kotake angaben. Ausbeute: 8 g. Durch Kochen dieses Produktes in wässriger Lösung mit Tierkohle, Filtrieren, Ausäthern und erneutes Fällen mit Benzol und Ligroin erhielt ich das Produkt fast rein weiß und mit einem Schmelzpunkt von 177—178°. Leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, schwer in Benzol, unlöslich in Petroläther. Die Substanz gibt eine starke Millonsche Reaktion und mit thiophenhaltigem Benzol und konzentrierter Schwefelsäure Violettfärbung.

0,1165 g Substanz: 0,2486 g CO_2 und 0,0417 g H_2O .

$C_8H_6O_4$ berechnet: C = 57,81%, H = 3,65%
 gefunden: C = 58,19%, H = 4,01%.

¹⁾ Bull. de la Soc. chim. de Paris, 3^e Série, Bd. XIX. S. 75 und Bd. XVII, S. 948.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 407.

Phenylhydrazon der p-Oxyphenylglyoxylsäure.

p-Oxyphenylglyoxylsäure gibt, in wenig Wasser gelöst, mit salzsaurem Phenylhydrazin einen gelben krystallinischen Niederschlag, der nach Absaugen und Trocknen aus Benzol in derben, kurzen, zu Würfchen vereinigten Prismen, oder besser aus Alkohol + Wasser in langen prismatischen Nadeln krystallisiert. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Alkohol und Äther, schwer löslich in Benzol, unlöslich in Wasser. Sie schmilzt bei 157° unter Gasentwicklung.

0.1317 g Substanz geben 13,6 ccm N bei 24,0° und 713 mm Druck.

$C_{14}H_{12}N_2O_3$ berechnet: N = 10,93%

gefunden: N = 10,81%

p-Oxymandelsäure.

Durch Reduktion der p-Oxyphenylglyoxylsäure erhielten wir die racemische p-Oxymandelsäure; diese Säure wurde neuerdings auch von Ellinger und Kotake beschrieben. Auch wir erhielten sie mit einem Molekül Krystallwasser und einem Schmelzpunkt von 83—84°; sie läßt sich mit diesem Krystallwasser aus Äther + Ligroin umkrystallisieren und wird so in zu Rosetten und Bäumchen angeordneten Nadelchen erhalten.

0.2345 g Substanz verloren über P_2O_5 im Vakuum bei 57°

0,0223 g Wasser.

$C_9H_8O_4 + H_2O$. H_2O berechnet: 9,67%

gefunden: 9,51%

Diese trockene Substanz schmolz dann bei 107—108°.

0.1087 g Substanz = 0,2262 g CO_2 + 0,0493 g H_2O .

$C_9H_8O_4$ berechnet: C = 57,12%, H = 4,81%

gefunden: C = 56,76%, H = 5,08%

Dieselbe Substanz konnte, in schlechter Ausbeute auch durch Behandeln der oben beschriebenen p-Oxyphenylaminoessigsäure mit salpetriger Säure erhalten werden.

Tierversuche mit p-Oxyphenylaminoessigsäure.

Als Versuchstiere wurden Hunde verwendet, doch war das Resultat auch bei einem Kaninchenversuch dasselbe. Die p-Oxyphenylaminoessigsäure wurde den Hunden in Gaben von 5—6 g einmalig oder zweimal, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Der Harn der Versuchsperiode wurde eingedampft und in den Eisschrank gestellt; eine Abscheidung des unveränderten Anteils der Aminosäure konnte jedoch wegen der leichteren Löslichkeit dieser Substanz in Wasser nie erzielt werden.

Nach Ansäuern bis zur ausgesprochen kongosauren Reaktion wurde der Harn sodann mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt in Bisulfit aufgenommen und die Bisulfitlösung wieder mit Äther, der Äther mit neuem Bisulfit gründlich ausgeschüttelt.

A. Ketonsäure.

In der Bisulfitlösung fand sich die Ketonsäure, die durch Zerlegen mit Salzsäure, Verjagen der schwefligen Säure und Ausäthern gewonnen wurde. Der Ätherrückstand ist die durch harzige Stoffe verunreinigte Säure, die am besten durch Auskochen mit Benzol und Krystallisieren aus diesem Lösungsmittel beim Erkalten und Einengen gewonnen wird. Durch Lösen in Äther und Fällen mit Benzol und Ligroin, was bei dem synthetischen Produkt zu einer Reinigung führte, konnten die die Säure aus dem Harn begleitenden Schmierer nicht entfernt werden.

In einem Versuch, bei welchem 5,0 g p-Oxyphenylaminoessigsäure verabreicht waren, wurden 0,95 g reine aus Benzol krystallisierte p-Oxyphenylglyoxylsäure erhalten, die bei 174 bis 175° oder bei 177—178° (verschiedene Fraktionen) schmolz. Auch die Krystallform und die sonstigen Eigenschaften stimmten mit dem oben beschriebenen synthetischen Produkt vollkommen überein.

0,1236 g Substanz: 0,2611 g CO₂ und 0,0442 H₂O

C₈H₆O₄: berechnet: C = 57,81%, H = 3,65%

gefunden: C = 57,61%, H = 4,01%.

Wir stellten auch das Phenylhydrazon aus dieser Substanz dar, das in Schmelzpunkt (157°) und in den übrigen Eigenschaften ebenfalls vollkommen mit dem synthetischen Produkt übereinstimmte.

B. Untersuchung auf Oxymandelsäure.

Der in Bisulfit unlösliche Teil des Ätherextraktes erwies sich immer als optisch inaktiv. Der Ätherrückstand krystallisierte zwar teilweise, doch ließ sich daraus nur Hippursäure rein darstellen. Auch bei Verfütterung von p-Oxyphenylglyoxylsäure konnte keine optisch aktive ätherlös-

liche Substanz nachgewiesen werden. Es ließen sich von 6,4 g verfütterter Oxyphenylglyoxylsäure aus dem Harn wieder 3,5 g rein zurückgewinnen.

C. Untersuchung auf aktive Aminosäure.

Der mit Äther extrahierte Harn drehte stark nach links. Nach Verfütterung von zusammen 12 g Aminosäure an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zeigte der auf ein Volumen von 530 ccm eingengte Harn eine Drehung von $-1,34^{\circ}$. Trotzdem gelang es auf keine Weise, die aktive Aminosäure daraus zu isolieren, so daß wir schließlich die darauf hinielenden Bemühungen aufgaben, da auch das Interesse an dem Erfolg nicht so wesentlich erschien.

Dagegen gelang es in einem Versuch, aus dem Ätherextrakt eine Säure darzustellen, die wir als Uraminosäure ansprechen müssen, wenn es auch nicht gelang, einen zwingenden Beweis für diese Annahme zu erbringen.

Aus dem Ätherextrakt (alkoholhaltig) krystallisierten direkt beim Stehen im Vakuum über Schwefelsäure lange Prismen, die von der Mutterlauge durch Abgießen und Waschen mit Wasser befreit wurden. Diese Substanz ließ sich aus wenig heißem Wasser umkrystallisieren, und krystallisierte daraus in feinen Nadeln, die sich bei ca. 2stündigem Stehen in kurze dicke Prismen umwandelten. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Äther, sehr schwer löslich in Benzol. Die aus Wasser umkrystallisierte Substanz schmolz bei $129-130^{\circ}$ unter Aufschäumen, wurde darauf wieder fest, um sich unscharf zwischen 150 und 160° wieder zu verflüssigen. Ein aus Alkohol + Benzol umkrystallisiertes Präparat schmolz bei 118° unter Aufschäumen und zum zweitenmal bei $160-162^{\circ}$. Die Substanz ist optisch inaktiv. Sie zeigt stark saure Eigenschaften. Titration: 0,0814 g Substanz verbrauchten mit Cochenille als Indikator 3,6 ccm $n/10$ -NaOH.

Molekulargewicht (einbasische Säure vorausgesetzt):

Berechnet für: $C_9H_{10}N_2O_4 + H_2O$: 228

Gefunden : 226.

N-Bestimmung: 0,1623 g Substanz ergaben eine 14,1 ccm
n₁₀-NaOH entsprechende Ammoniakmenge:

Berechnet für: $C_9H_{10}N_2O_4 + H_2O : N = 12,28\%$

Gefunden : $N = 12,16\%$.

Aus N-Bestimmung und Titration würde ein Krystallwassergehalt von 1 Mol. folgen. Die lufttrockene Substanz blieb jedoch im Vakuum über P_2O_5 bei 57° gewichtskonstant; bei höherer Temperatur verlor sie jedoch mehr als 1 Mol. Wasser unter ausgesprochener Verfärbung und Zersetzung.

Eine Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung lieferte um 0,9% differierende Werte.

Zu weiteren Untersuchungen fehlte das Material, da bei keinem der späteren Versuche dieser Körper zu isolieren war. Wir können deshalb die Frage nach der Natur dieses Stoffes nicht als geklärt betrachten.

Zur Frage der Quadriurate.

I. Mitteilung.

Von

Dr. med. **Rudolf Kohler.**

(Assistent der I. medizinischen Klinik der Universität in Berlin, Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.)

(Der Redaktion zugegangen am 15. November 1910.)

Als Quadriurate wurde zuerst von Bence Jones¹⁾ eine besondere Art von harnsauren Salzen beschrieben, die auf 1 Molekül der Base (Kalium, Natrium oder Ammonium) 2 Moleküle Harnsäure enthalten. Sie stellen also übersaure Salze dar und sind z. B. den Quadroxalaten nachgebildet. Ihre chemische Formel wäre demnach $\text{H}_2\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_3$ oder abgekürzt $\text{MHC}_5\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_3$

H_2U
 MHU Man kann sich die Salze daher auch als Verbindung von 1 Molekül Harnsäure und 1 Molekül sauren Salzes vorstellen.

Nach Roberts,¹⁾ der diese Salze später näher studierte, bilden die Quadriurate den Hauptbestandteil des Urins der Vögel und Schlangen und des Sedimentum lateritium menschlichen Harns.

Ihre charakteristischsten Eigenschaften sind nach Roberts die folgenden:

Es sind amorphe Salze, die unter Umständen mikroskopisch die Gestalt von Kugeln mit radiärer Streifung zeigen und dann im polarisierten Licht ein schwarzes Kreuz aufweisen. Sie lösen sich in keinem Lösungsmittel, ohne sich zu zersetzen. Das einzig geeignete Lösungsmittel ist normaler Urin. Durch Wasser werden sie gespalten in Harnsäure und einfach saures Salz.

¹⁾ On the Composition of the Amorphous Deposit of Urates in Healthy Urine. Journal of the Chemical Society, 1862, Bd. XV, S. 201.

²⁾ On the Chemistry and Therapeutics of Uric Acid Gravel and Gout. London 1892.

Roberts wirft die Frage auf, ob es sich bei den Quadriuraten wirklich um eine chemische Verbindung von 1 Molekül Harnsäure und 1 Molekül Biurat handelt oder bloß um ein Gemisch von Harnsäure und Biurat (unter welchem letzterem das saure Salz z. B. Mononatriumurat verstanden wird). Nach seinen Untersuchungen beantwortet er die Frage dahin, daß die Quadriurate echte Salze sind, und belegt seine Behauptung mit dem Beweise, daß es ihm gelungen ist, Produkte künstlich herzustellen, die dem molekularen Verhältnis nach der Formel des Quadriurats $\frac{H_2U}{MHU}$ sehr annähernd entsprechen.

Er bereitet z. B. das Natriumquadriurat, indem er 1 g Harnsäure mit kochender 5%iger Natriumacetatlösung schüttelt, die Lösung heiß filtriert und das Filtrat schnell in Eis kühlt, den ausgefallenen Niederschlag auf einem Filter sammelt, ihn mit absolutem Alkohol wäscht und bei 37° trocknet. Ganz entsprechend bereitet er das Kaliumsalz aus 2 g Harnsäure und 300 ccm 3%iger Kaliumacetatlösung. So erhielt er ein feinkörniges amorphes Salz. Kühlte er langsam ab, so war das Produkt grobkörniger und bestand aus Kugeln mit radiärer Streifung.

Analysierte er nun die so hergestellten Salze, so fand er öfters das verlangte Verhältnis zwischen Harnsäure und Base, so in einem angeführten Beispiel 94% Harnsäure und 6% Natrium, was mit den theoretischen Werten von 93,58% Harnsäure und 6,42% Natrium gut übereinstimmt. Häufig jedoch, sagt Roberts, gaben die Analysen auch abweichende Resultate, die sich dadurch erklären, daß die Salze während des Niederschlagens die Neigung haben, freie Harnsäure oder Biurat mitzureißen. Zum Beweis führt er einen Versuch an. Er teilte sauren Urin in 2 Teile und erteilte den beiden Portionen durch Zufügen von Natriumbicarbonatlösung einen verschiedenen starken Alkaleszenzgrad. Zu beiden Portionen fügte er in gleicher Weise kochend 1 g Harnsäure, filtrierte und kühlte das Filtrat schnell ab. Bei der schwach alkalischen Portion fand er nun mehr Harnsäure als bei der stärker alkalischen. In beiden Fällen aber war, was er ausdrücklich betont — und

was uns später noch interessiert —, der Niederschlag völlig amorph: er ließ nicht einen Harnsäurekrystall erkennen, obwohl die Analyse in dem einen Falle mehr Harnsäure ergeben hatte, als es dem Quadriurat zukäme.

Als zweiten Beweis für die Annahme einer chemischen Bindung gibt Roberts die Beobachtung an, daß sich das von ihm hergestellte Salz durch Wasser oft so spalten ließ, daß die Menge der abgespaltenen freien Harnsäure etwa gleich war derjenigen, welche als Biurat gebunden blieb. So erhielt er z. B. 0,84 freie und 0,85 als Biurat gebundene Harnsäure. Die Versuche stellte er so an, daß er trocknes Salz (etwa 0,4 g) in einem Glas mit 1000 Teilen Wasser langsam bis fast zum Kochen erhitzte, dann das Glas beiseite setzte und die ausgefallene Harnsäure nach 48 Stunden abfiltrierte und wog. Das Filtrat erhitzte er und säuerte es mit Salzsäure stark an. Nach 48 weiteren Stunden konnte er die nun aus dem Biurat in Freiheit gesetzte Harnsäure abfiltrieren.

Nur bei künstlich bereiteten Salzen und bei Vogelexkrementen sah Roberts die Bedingungen des Quadriurats einigermaßen erfüllt und auch hier durchaus nicht immer. Bei Urinsedimenten dagegen erhielt er ganz wechselnde Resultate, bei Schlangensexkrementen fand er stets zu viel Harnsäure, was er damit erklären will, daß in diesen Fällen das Salz zu lange mit dem Medium, in dem es entsteht, in Berührung bleibt und deshalb Zersetzungen unterworfen ist.

Bei der Wichtigkeit der Frage der Quadriurate für die Physiologie und Pathologie des menschlichen Harns machte ich es mir zur Aufgabe, die Natur und die Entstehungsbedingungen dieser Salze näher zu studieren. Der Überlegung folgend, daß man die Quadriurate wahrscheinlich auf zwei Wegen herstellen könne, nämlich auf dem einen von Roberts eingeschlagenen durch Eintragen von Harnsäure in heiße schwach alkalische Lösungen oder aber auf dem sozusagen umgekehrten, durch Zusammenbringen eines schwach sauren Salzes, z. B. des einbasischen Salzes der Phosphorsäure, mit dem schwach alkalisch reagierenden einbasischen Salz der Harnsäure, versuchte ich auf beide Weise zum Ziele zu kommen.

Bringt man in eine Mononatriumuratlösung ein stark saures Salz oder eine Säure von irgendwie erheblicher Stärke, so muß diese natürlich einfach Harnsäure in Freiheit setzen. Nimmt man dagegen ein schwach saures Salz, so entsteht möglicherweise nicht freie Harnsäure, sondern das übersaure Salz, das Quadriurat.

Eine ähnliche Erwägung gilt für den anderen Fall. Hier muß ein sehr schwach alkalisches Salz zur Einbringung der Harnsäure benutzt werden, wenn man nicht das saure Salz, das Biurat, erhalten will.

Betrachten wir zuerst die Bereitung aus Biurat und Mononatriumphosphat. Es wurde dabei so verfahren, daß zu einer kochend gesättigten, filtrierten und dann abgekühlten Lösung von Mononatriumurat — die also nun in der Kälte übersättigt war — tropfenweise starke, meist 20%ige Mononatriumphosphatlösung zugefügt wurde. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Alkohol und Äther ausgewaschen, zuerst im Trockenschrank bei 55°, dann im Exsikkator getrocknet. Das so erhaltene Salz zeigte, wofern die ganze Herstellungsprozedur schnell vonstatten gegangen war, unter dem Mikroskop rein amorphe Struktur; ebenso, wenn vor dem Trocknen direkt von der Nutsche eine Probe untersucht wurde. Bei Zusatz von Wasser war keine oder so gut wie keine Abspaltung von Harnsäure zu sehen. Trotzdem das Salz also die für Quadriurat angeblich charakteristischste Eigenschaft nicht hatte, nahm ich doch eine Analyse vor, um das Verhältnis zwischen Säure und Base festzustellen.

Die Harnsäuremenge wurde wie in allen späteren Fällen auf folgende Weise ermittelt:

In einem großen Becherglas wurde eine abgewogene Menge des Salzes (ca. 0,3 g) mit etwa der tausendfachen Menge Wassers übergossen, mit Salzsäure stark angesäuert und das Glas beiseite gesetzt. Nach 24—48 Stunden wurde die freie Harnsäure durch einen gewogenen Goochtiegel abfiltriert und der Rest des Niederschlages aus dem Becherglas mit salzsäurehaltigem Wasser vollständig in den Tiegel übergeführt. Dann wurde der Tiegel mit angesäuertem Wasser, dann mit Alkohol

und Äther gewaschen und bei 55–60° im Trockenschrank, schließlich im Exsikkator getrocknet und gewogen.

Eine so große Wassermenge wurde deshalb genommen, weil sich bei den ersten Orientierungsversuchen, bei denen das Salz in eine geringe Menge Wasser gebracht und dann HCl zugefügt wurde, herausgestellt hatte, daß unter diesen Umständen die Harnsäure oft nicht vollständig frei gemacht wird, sodaß man dann wechselnde und immer zu große Werte erhält. Diese Erscheinung erinnert an die Erfahrung, die man häufig beim Sedi-ment des menschlichen Harns macht, aus dem auch durch HCl die Harnsäure nicht vollständig frei gemacht werden kann. Da die schon in Wasser sehr schwer lösliche Harnsäure in verdünnter Salzsäure so gut wie unlöslich ist, wird der Analysenfehler auch bei Anwendung größerer Wasserquantitäten sehr gering und kann vernachlässigt werden.

Das Natrium wurde als Na_2SO_4 folgendermaßen bestimmt:¹⁾

Eine abgewogene Menge des Salzes wurde im gewogenen Platintiegel bei möglichst niedriger Temperatur verkohlt, nach dem Erkalten Ammoniumsulfat zugefügt, mit etwas Wasser zusammengespült, das Wasser vorsichtig verdampft, dann das entstandene kohlen-saure Ammonium sowie der Überschuß von schwefelsaurem Ammonium bei gelinder Hitze verjagt und der Tiegel nach dem Erkalten im Exsikkator gewogen.

So analysiert, ergab z. B. Salz 2:

Harnsäure 84 %	0,500 Mol. Harn
Natrium 5,6%	0,244 Natrium.

Es fehlen also noch rund 10%, die auf den Wassergehalt des Salzes trotz des Trocknens, sowie vielleicht auf eine Verunreinigung mit Phosphat zurückzuführen sind. Theoretisch besitzt trocknes Natriumquadriurat 93,6 % Harnsäure und 6,4 % Natrium, mit 10% Wasser dagegen 84,24% Harnsäure und 5,76% Natrium,

was unserem Salze sehr nahe kommt. Wir haben also ein Salz, das scheinbar völlig amorph und unzersetzt ist, das auch

¹⁾ Fresenius, Quantitative Analyse, Bd. I, S. 216.

quantitativ der Zusammensetzung des Quadriurats entspricht, das aber in trockenem Zustande jedenfalls keine Zersetzung durch Wasser zeigt. Ich hebe dies ausdrücklich hervor, weil ich auf diesen wichtigen Punkt später noch einmal zurückkommen muß.

Ein anderes Salz Nr. 1, das genau so hergestellt war, aber versuchsweise auf der Nutsche, also noch feucht viermal mit kaltem destilliertem Wasser ausgewaschen war, zeigte mikroskopisch (noch feucht) eine geringe Zersetzung. Hier ergab die Analyse einen Überschuß an Harnsäure; das Salz hatte in 2 Analysen einmal 84,9%, das andere Mal 84,6% Harnsäure und 4,5% Natrium.

In einem anderen Falle (Salz 4) ergab die Analyse ebenfalls einen Überschuß an Harnsäure.

Harnsäure 84,5% resp. 83,6%

Natrium 4,5%.

Auch hier waren mikroskopisch Harnsäuretafeln sichtbar. Die Abspaltung war während der Bereitung des Salzes dadurch erfolgt, daß es infolge schlechten langsamen Filtrierens zu lange mit der sauren Stammlösung in Berührung geblieben war.

Nimmt man zu viel Phosphatlösung, so erhält man ebenfalls zu viel Harnsäure; so erhielt ich einmal 90%, einmal sogar 96% Harnsäure. In diesen Fällen waren aber, da die Bereitung glatt vonstatten ging, mikroskopisch keine Harnsäurekrystalle zu sehen. Man kann also scheinbar durch Variation der Menge der Phosphatlösung die Zusammensetzung des Salzes in weiten Grenzen beeinflussen, und so stufenweise jedes Verhältnis zwischen Harnsäure und Base erreichen und kann — was besonders wichtig ist — stets ein scheinbar rein amorphes Salz erzielen, das mikroskopisch keine Harnsäure erkennen läßt, wofern nur die Darstellung flott vonstatten geht und nicht durch längere Einwirkung des sauren Entstehungsmediums Harnsäurekrystalle gebildet werden.

Da sich die bisherigen Salze durch Wasser nicht recht spalten wollten, ging ich zur zweiten Bereitungsart aus Acetat und Harnsäure in der Weise, wie sie oben bereits geschildert ist, über. Man erhält so einen amorphen Niederschlag meist

von gallertiger Beschaffenheit, der keine freie Harnsäure erkennen läßt, der jedoch auf Zusatz von Wasser sowohl im frischen feuchten wie im getrockneten Zustande leicht Harnsäure abspaltet.

Zur Darstellung des Natriumquadriurats empfiehlt Roberts eine 5%ige Natriumacetatlösung.

Um eine Übersicht zu gewinnen über die aus Acetatlösungen verschiedener Konzentration hervorgehenden Salze, stellte ich solche aus 1, 3, 5, 10 und 20%iger Natriumacetatlösung her und untersuchte sie mikroskopisch und analytisch auf ihren Harnsäuregehalt.

Das Salz aus 1%igem Acetat war nicht gelatinös und zeigte mikroskopisch nur große schön ausgebildete Harnsäuretafeln. Das Salz aus 3%igem Acetat zeigte auch noch freie Harnsäure, wogegen das Salz aus 5%igem Acetat sich als rein amorph erwies. Es hatte etwas gallertartige Beschaffenheit und spaltete mit Wasser in reichlicher Menge Harnsäure in Form von kleinen Magnetnadeln ab, wobei sich die amorphe Masse aufhellte und zusammenschrumpfte. Ein ähnliches Bild bot das Salz aus 10%iger Natriumacetatlösung dar; nur war es viel gelatinöser und voluminöser. Auch dieses spaltete auf Wasserzusatz reichlich Harnsäure ab. Endlich entsprach das Salz aus 20%igem Acetat in seinem Aussehen ungefähr dem aus 5%igem.

Die Harnsäuremengen zeigt folgende Tabelle:

Acetatlösung:	3%	5%	10%	20%
Harnsäure:	90%	83,86%	82,76%	72,78%

Da das Salz aus 3%iger Lösung mikroskopisch freie Harnsäure zeigte, das aus 20%iger andererseits bei der Analyse einen auffallend geringen Harnsäurewert aufwies, wird man vermuten, daß die beiden mittleren Salze am ehesten ein reines Quadriurat darstellen. Zum näheren Studium mußten nun von den einzelnen Salzen genauere Analysen von Harnsäure und Base gemacht werden. Vorher untersuchte ich jedoch nach der Robertsschen Methode einige Salze genauer quantitativ auf ihre Fähigkeit, mit Wasser Harnsäure abzuspalten.

Salz 34, aus 5%iger Acetatlösung genau nach Robertscher Vorschrift bereitet, ergab:

durch Wasser abspaltbare Harnsäure	0,51 g
als Biurat gebundene Harnsäure	0,37 g
zusammen	80,3%.

Salz 35:	Freie Harnsäure	0,86 g
	Gebundene Harnsäure	0,64 g
	zusammen	84,9% Harnsäure.

In diesen beiden Fällen überwog also der durch Wasser abspaltbare Harnsäureanteil. Im Gegensatz hierzu konnte bei einem Salz aus 10%igem Acetat (Salz 31) nur eine geringe Menge Harnsäure durch Wasser abgespalten werden

freie Harnsäure	0,08 g
gebundene Harnsäure	0,74 g.

Zum Vergleich wurden auch Urate aus anderen alkalisch reagierenden Salzlösungen herangezogen. Eine 3%ige Natriumboratlösung ist infolge der größeren hydrolytischen Spaltung erheblich alkalischer als eine entsprechende Natriumacetatlösung, da die Borsäure eine noch viel schwächere Säure ist als die Essigsäure. Hier zeigte das daraus bereitete harnsaure Salz (Salz 30) bei der Spaltung mit Wasser nur Spuren von Harnsäure. Ein aus 5%iger Dinatriumphosphatlösung bereitetes Salz ergab:

freie Harnsäure	0,21 g
gebundene Harnsäure	0,71 g.

Nach diesen mehr orientierenden Versuchen, die zeigten, daß zwischen 5- und 10%iger Acetatlösung die günstigste Konzentration liegen müsse, ging ich an die genaueren Analysen der Salze. Zunächst wurde ein 5%iges Salz einer solchen unterworfen, das mikroskopisch keine freie Harnsäure zeigte und mit Wasser prompt und reichlich Harnsäure abspaltete. Sie ergab:

Harnsäure	84,5%
Natrium	11,7%
Es fehlen also rund	4%.

Mononatriumurat ohne Krystallwasser (theoretisch) enthielte:

Harnsäure 87,9%

Natrium 12,1%.

Auf 96% Substanz berechnet dagegen

Harnsäure 84,3%

Natrium 11,6%,

was unserem Salze gut entspricht. Oder berechnen wir das Molenverhältnis der Harnsäure und des Natriums in unserem Salz, so ergibt sich, daß es enthält:

Harnsäure 0,5030 Mol.

Natrium 0,5087

in 100 g Substanz.

Das Salz ist also ein reines Mononatriumurat; aber trotzdem die Abspaltungen von Harnsäure durch Wasser.

Da ich nun an die Möglichkeit dachte, es könnten die so hergestellten Salze von der Bereitung her so stark acetathaltig sein, daß sich daraus der hohe Natriumgehalt erklärte, versuchte ich zunächst, die Salze irgendwie auszuwaschen, ohne sie dabei zu zersetzen. Zu diesem Zwecke waren Vorversuche nötig, die lehren sollten, in welchem Medium die Salze unzersetzt oder wenigstens eine Zeitlang erhalten blieben. Von Roberts war ausschließlich normaler Urin als geeignet angegeben. Es stand jedoch zu erwarten, daß sich noch andere Medien, besonders irgend eine Salzlösung finden lassen würde, die diese Aufgabe erfüllte.

Um nun die Haltbarkeit der Salze zu prüfen, wurden kleine Mengen eines aus 10%iger Acetatlösung frisch bereiteten Salzes, das mit Wasser gute Zersetzlichkeit aufwies, in Reagenzröhrchen verteilt, die mit je 10 ccm 1, 2, 3, 5, 10 oder 20%iger Natriumacetatlösung angefüllt waren. Von Zeit zu Zeit wurden Proben aus jedem Röhrchen mikroskopisch untersucht. Dabei ergab sich, daß sich das Salz in der 3%igen Acetatlösung bei weitem am besten hielt, daß es selbst nach 4 Tagen nur ganz vereinzelte Krystalle erkennen ließ. Unter dieser Konzentration ging die Zersetzung schneller vor sich, indem sich Harnsäurekrystalle in Magnetnadelform und auch Biuratkryrstalle in Walzenform bildeten. Immerhin hatte bei dem 2%igen Acetat nach 40 Minuten die Zersetzung erst begonnen. Mit steigender

Konzentration von 3%o aufwärts ging das Auskrystallisieren ebenfalls schneller vor sich. Es bildeten sich nur Biuratnadeln, die sich oft zu Sternen oder Geflechten zusammenordneten.

Es wurde ferner die Haltbarkeit des Urats in Neutralsalzlösungen geprüft, zunächst in NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration und zwar 0,85 normal, 1,0 normal, 1,37 normal, 1,7 normal. Je höher die Konzentration war, desto langsamer trat die Zersetzung ein. Ebenso war es bei KCl-, bei Na₂SO₄- und K₂SO₄-Lösung.

Da sich bei diesen Versuchen gezeigt hatte, daß sich Quadriurat in verschiedenen Salzlösungen wenigstens eine Zeitlang unzersetzt hält, wobei es scheinbar weniger auf die Natur des Salzes als auf die Konzentration desselben ankommt, wurde das Auswaschen des Natriumacetats aus dem Quadriurat mit einer Lösung von Ammoniumsulfat versucht, da diese bei den Analysen nicht stört. Verschiedene Salze wurden noch feucht auf der Nutsche reichlich mit einer 5—10%igen Ammoniumsulfatlösung ausgewaschen. Dabei trat aber doch öfter eine Abspaltung von Harnsäure ein, was die mikroskopische Betrachtung lehrte, oder aber das Salz verlor seine Fähigkeit, sich mit Wasser zu zersetzen, vollständig. Auf diese zunächst auffallende Erscheinung komme ich noch später zurück. Da dieses und ähnliches Vorgehen nicht zum Ziele führte, wurde ein anderer Weg beschritten. Die Analyse des unausgewaschenen mit Acetat verunreinigten Salzes mußte so kompliziert werden, daß man erfuhr, wie viel Natrium als Acetat und wie viel als harnsaurer Salz gebunden war. Ich ging zu diesem Zwecke so vor, daß ich das Salz einem Destillationsprozeß unterwarf:

Das trockene gewogene oder ganz frisch bereitete noch feuchte Salz wird in einen Destillationskolben gebracht und Wasser sowie einige gewogene Glasperlen (um das Stoßen beim Kochen einzuschränken) zugefügt. Der Kolben wird dann an einem Gestell über einem Bunsenbrenner befestigt und oben mit einem gutsitzenden Gummistopfen verschlossen, der doppelt durchbohrt ist, um einerseits das obere Ende eines Liebig-Kühlers, andererseits einen langen Trichter mit Hahn aufzu-

nehmen. Das untere Ende des durch den Kühler ziehenden Destillationsrohrs taucht in eine mit etwas destilliertem Wasser gefüllte Vorlage. Der Trichter hat den Zweck, von Zeit zu Zeit das abdestillierte Wasser zu ersetzen. Wird nun destilliert, so geht mit dem Wasser zunächst die freie Essigsäure über, die bei der Bereitung durch die Harnsäure aus dem Acetat freigemacht wurde. Volle Vorlagen werden durch neue ersetzt und mit $\frac{1}{10}$ -Normal-NaOH titriert. Ist alle freie Essigsäure übergegangen, so wird eine starke nicht flüchtige Säure (Phosphorsäure oder Schwefelsäure) durch den Trichter zugeführt, wieder destilliert und nun in den Vorlagen die aus dem Acetat frei gewordene Essigsäure titriert. Durch die Säure wird im Kolben gleichzeitig die Harnsäure freigemacht und das Natrium geht als Phosphat oder Sulfat in Lösung. Nach Unterbrechung der Destillation und Erkalten des Kolbens kann nun die Harnsäure zusammen mit den Glasperlen durch einen Goochtiigel abfiltriert und mit angesäuertem Wasser ausgewaschen werden. Das Filtrat mitsamt dem Waschwasser kann endlich zur Natriumbestimmung benutzt werden. Aus der Menge der Acetatessigsäure kann man dann auf die Acetatmenge selbst schließen und die als Acetat gebundene Natriummenge von der Gesamtmenge des Natriums abziehen und so genauer das Verhältnis zwischen Harnsäure und Natrium erfahren.

Zuerst wurden mehrere Salze aus 10%igem Natriumacetat untersucht.

Salz 68 wird getrocknet analysiert:

Angewandte Menge	2,3644
Essigsäure im Acetat	0,0330
Diese bindet Natrium	0,0126
Gesamtmenge des Natriums	0,2873
Also Na im Urat	0,2746
Harnsäure	1,8983
Oder in Molen Na	0,0119
Hs	0,0113

Salz 68a.

Angewandte Substanz	0,5905
Essigsäure im Acetat	0,0060

Da sich ergeben hat, daß der als Acetat gebundene Teil sehr gering ist, werden weitere einfache Analysen gemacht. Z. B.:
Salz 76 aus 3%igem Kaliumacetat:

Kalium	0,1270
Harnsäure	0,3481
In Molen K	0,003244
Hs	0,008024.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen von Roberts, so fällt zunächst auf, daß die hier angeführten Salze stets erheblich wasserhaltig sind. Trotz sorgfältigen Trocknens enthalten sie stets 5—10 und mehr Prozent Wasser genau wie die Salze, die Ringer¹⁾ in einer neueren Arbeit anführt. Wegen dieses hohen Wassergehalts unterzog Ringer seine Salze nochmals einer sorgfältigen Trocknung, ohne daß er damit wesentliches erreichte. Es liegt ja auch in der Natur der Sache, daß kolloide gelatinöse Körper beim Trocknen ihren Wassergehalt nicht ganz verlieren. Vielmehr halten sie, falls man sie nicht bei hoher Temperatur trocknet, was die Urate nicht vertragen, das Wasser mit großer Zähigkeit fest ganz ähnlich wie Krystalloide ihr Krystallwasser, nur mit dem Unterschied, daß bei den Kolloiden charakteristischerweise kein ganzzahliges Verhältnis zwischen Stoff und Wasser besteht. Roberts dagegen fand bei seinen Salzen z. B. 94% Harnsäure und 6% Natrium. Wie es ihm gelang, bei der von ihm angegebenen Trockenmethode (37°) seine Salze wasserfrei zu halten, ist unklar.

Aus den bisherigen Versuchen geht hervor, daß man in dem resultierenden Salz umsomehr Harnsäure findet, je schwächer man die Acetatlösung zur Bereitung wählt, je geringer man also den Alkaleszenzgrad nimmt. Dabei zeigen die Resultate bei höheren Konzentrationen eine recht gute Übereinstimmung, während sie bei niederen Konzentrationen etwas wechselnder sind. Hier sind also offenbar mehr Zufälligkeiten im Spiel und hängt das Ergebnis mehr von den unvermeidlich wechselnden Umständen bei der Bereitung ab. Fast immer aber erhält man

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXVII. S. 386.

Salze, bei denen das Molenverhältnis zwischen Base und Säure nicht einem ganzzahligen Wert (1 : 1 oder 1 : 2) entspricht. Fast stets findet man, sei es für das Biurat, sei es für das Quadriurat, zu viel oder zu wenig Harnsäure. Kurz, man findet jedes beliebige Verhältnis zwischen Harnsäure und Basis, man findet alle Übergänge vom Biurat zum Quadriurat und darüber hinaus. Im allgemeinen kann man sagen, daß man bei Konzentrationen der Acetatlösung von 10% Biurat, bei Konzentrationen von 3—5% meist Quadriurat erhält, bei noch geringeren Konzentrationen aber Salze, die noch mehr Harnsäure enthalten, als es dem Quadriurat entsprechen würde.

Am auffallendsten ist jedoch die Tatsache, daß sich auch die einbasischen Salze unter der Wirkung von Wasser zersetzen. Danach scheint es so, als ob die Wasserzerleglichkeit gar kein Charakteristikum der Quadriurate sei, und ich fragte mich, ob diese Eigenschaft nicht in der Herstellungsart aller dieser Salze begründet sei. So kam ich auf den Gedanken, ob nicht die durch die Harnsäure freigemachte Essigsäure die Schuld daran trage. Sobald in Acetatlösung Harnsäure eingebracht und gelöst wird, muß Essigsäure frei werden, und die ursprünglich alkalische Reaktion muß deshalb in eine saure umschlagen. Man kann sich davon leicht überzeugen, wenn man zu der Acetatlösung etwas Phenolphthalein zusetzt. Die Lösung wird besonders in der Hitze dadurch gerötet. Fügt man nun Harnsäure hinzu, so tritt sofort der Umschlag in Farblosigkeit ein. Ich dachte nun, ob diese freie Essigsäure am Ende die Wasserzersetzung verschulde, indem sie von dem ausfallenden Salz mit niedergerissen wird, in ihm bleibt und bei Zusatz von Wasser zur Wirkung gelangt. Für diese Auffassung sprach auch die Erfahrung, daß ein Salz nach Auswaschung mit Salzlösungen, z. B. mit Ammoniumsulfat, die Fähigkeit, sich durch Wasser zu zersetzen, verloren hatte.

Ich ahmte nun die Entstehungsbedingungen mit einem auf ganz andere Weise erzeugten Mononatriumurat nach. Aus kristallinischem Mononatriumurat (bereitet nach Gudzent)¹⁾

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 115.

wird eine heißgesättigte wässrige Lösung gemacht, filtriert, abgekühlt und ein gleiches Volumen 20%ige Natriumchloridlösung zugefügt. Man erhält so in einigen Minuten einen gallertigen Niederschlag von Biurat, der abgenutscht und mit Alkohol und Äther ausgewaschen wird. Unter dem Mikroskop erscheint das Salz rein amorph und gibt mit Wasser keine Zersetzung. Eine Probe von diesem Salz wird in 10%ige Natriumacetatlösung gebracht, der eine Spur Essigsäure zugesetzt war (ca. 2 Tropfen sehr verdünnter Essigsäure auf 10 ccm), kräftig durchgeschüttelt und schnell abfiltriert. Der Rückstand ist rein amorph und zeigt keine Spur von Zersetzung, auf dem Objektträger mit etwas Wasser dagegen spaltet er reichlich und prompt Harnsäure ab, genau wie die obigen Salze.

In der Tat reagiert auch eine kochend gesättigte und dann filtrierte Lösung der aus Acetat bereiteten Salze sauer und nähert sich im Verlauf der Harnsäureausscheidung immer mehr dem Neutralpunkt. Verteilt man eine derartige Lösung auf zwei Reagenzgläser (zu gleichen Teilen) und fügt 2 Tropfen Phenolphthalein hinzu, so braucht man etwa 4—5 Tropfen $\frac{1}{10}$ -n-NaOH, um die Lösung in dem einen Glas eben schwach alkalisch zu machen. Läßt man nun das andere Glas stehen, bis sich nach ca. 2 Stunden ein Sediment von Harnsäure abgesetzt hat, und filtriert, so genügt ein Tropfen $\frac{1}{10}$ -NaOH, um den Umschlag in rot herbeizuführen.

Ist somit erwiesen, daß tatsächlich bei der Zersetzung durch Wasser die Essigsäure eine wichtige Rolle spielt, so wäre noch die Frage zu beantworten, in welcher Form diese an das Salz gebunden ist. Offenbar handelt es sich um Adsorptionsvorgänge. Diese Annahme steht durchaus im Einklang mit den Erfahrungen und Gesetzen der Kolloidchemie. Die amorphen Urate in ihrer Stammlösung unterliegen den Adsorptionsgesetzen in 2phasigen Systemen und verhalten sich etwa wie die Hydrogele anorganischer Hydroxyde. Gerade solche Emulsoide zeigen in hervorragendem Maße Adsorptionserscheinungen, besonders gegenüber molekular- und iondispers gelösten Stoffen, wie überhaupt Adsorptionserscheinungen am ausgiebigsten bei hohem Dispersitätsgrad der zu adsorbierenden Phase beob-

achtet werden.¹⁾ Die Adsorptionsgröße hängt nämlich nicht von chemischen, sondern von physikalischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des Adsorbens und Adsorbendum ab und variiert in weiten Grenzen. Im allgemeinen werden Elektrolyte stärker adsorbiert als Nicht-Elektrolyte und von den Elektrolyten wieder freie Säuren und Basen stärker als Salze. In Wasser gelöste Stoffe werden am stärksten adsorbiert. Die Menge des adsorbierten Stoffes richtet sich weiter nach seiner anfänglichen Konzentration im Adsorptionsmedium in der Art, daß in verdünnten Lösungen relativ viel, in konzentrierten dagegen relativ wenig adsorbiert wird.²⁾ Nach alledem ist es sehr wohl verständlich, wenn auch das Urat nach seinem Ausfallen einen Teil der frei gewordenen Essigsäure aus seiner Stamm-lösung adsorbiert und auch nach der Entfernung aus ihr festhält, falls es nicht ausgewaschen wird. Wird es nun mit Wasser zusammengebracht, so muß sich ein neuer Gleichgewichtszustand dadurch herstellen, daß Essigsäure aus dem Salz in das Wasser übertritt. Denn die Adsorption ist in diesem Falle ein reversibler Vorgang, und das Gleichgewicht hängt lediglich von dem Verhältnis des Gehaltes der Lösung zum Gehalt des Adsorbens ab. Zu diesem Gleichgewicht wird es jedoch nicht kommen, da sofort mit dem Übertritt von Essigsäure in das Wasser ein neuer Vorgang einsetzt, nämlich das Freiwerden von Harnsäure infolge der Wirkung der Essigsäure auf das Urat. Es wird also immer mehr Essigsäure austreten und immer mehr Harnsäure freigemacht, bis der Vorrat der adsorbierten Essigsäure erschöpft ist. Damit kommt der Vorgang zum Stillstand.

Daß nun in der Tat ganz erhebliche Essigsäuremengen adsorbiert werden, lehrt das Experiment. Bei der Destillation der unausgewaschenen Salze konnte in den Vorlagen die Essigsäure titrimetrisch aufgefunden werden. So wurden bei Salzen, die aus 800 ccm 5%igen oder 3%igen Kaliumacetats bereitet waren, 16—21 ccm $\frac{1}{10}$ -n-NaOH zum Titrieren verbraucht, bei einem

¹⁾ Wolfgang Ostwald, Grundriß d. Kolloidchemie, Dresden 1910.

²⁾ l. c.

Salz aus 200 ccm 10⁰/oigen Natriumacetats sogar 25,3 ccm. 20 ccm $\frac{1}{10}$ -n-NaOH entsprechen aber 0,336 g Harnsäure.

Nun ist auch die früher erörterte Erscheinung völlig erklärt, warum ein mit Salzlösungen ausgewaschenes Urat seine Wasserzersetzlichkeit verlieren kann. Ein so behandeltes Salz zeigt bei der Destillation keine oder nur Spuren von Essigsäure. Kocht man ein solches in kaltem Wasser nicht mehr zerlegliches Salz, so scheiden sich nach dem Erkalten noch einige Harnsäurekrystalle aus. Dies könnten die noch vorhandenen Säurespuren verursachen. Vielleicht spielt dabei aber die in Wasser absorbierte Kohlensäure eine Rolle, die ja ebenfalls aus Biurat Harnsäure freimacht.¹⁾

Erstreckten sich die bisher geschilderten Untersuchungen auf künstliche Salze, so war es nun noch nötig, festzustellen, ob auch bei den natürlichen Salzen, die sich erfahrungsmäßig mit Wasser zersetzen, diese Erscheinung mit unseren Beobachtungen an künstlichen Salzen im Einklang stünden. Deshalb wurden Untersuchungen an Schlangenexkrementen angestellt. Als Material wurden Exkremente der Boa Constrictor verwendet, die ich vom Berliner Aquarium bezog. Sie bestehen aus meist größeren Stücken einer weißgelblichen Substanz, die besonders an ihren Außenflächen etwas schmutzig braun verfärbt sind. Aus solchen Stücken wurden innere Teile verwendet. Zerrieben mit etwas Alkohol unter das Mikroskop gebracht, bestanden diese Schlangenexkremente aus größeren und kleineren Kügelchen ohne radiäre Streifung, ohne daß Harnsäurekrystalle zu sehen gewesen wären. In Wasser bildeten sich sogleich Harnsäurekrystalle, während ein Teil der Kugeln bestehen blieb.

Bringt man in ein Reagenzglas mit Wasser und etwas Lackmustinktur zerriebene Exkremente, so tritt sofort Rötung ein. Filtriert man ab und titriert das Filtrat, so bedarf es mehrerer Tropfen $\frac{1}{10}$ -n-NaOH, um den Umschlag herbeizuführen. Also auch hier scheinen Säuren im Spiel zu sein, die bei Zusatz von Wasser in dieses übergehen und ein Freiwerden von Harnsäure leicht erklärlich machen.

¹⁾ His und Paul. Pharmazeut. Zeitschrift, 1900.

Analysen der Schlangenexkremente sind von William Prout¹⁾ und von Roberts²⁾ angestellt worden. Ich führe sie hier an neben dem Ergebnis der eigenen Untersuchung:

Analyse von Prout:

Uric acid	90,16
Potash	3,45
Ammonia	1,70
Sulphate of potash with a trace of muriate of soda	0,95
Phosphate of lime	} 0,80
Carbonate of lime	
Magnesia	
Animal matter, consisting of mucus and a little colouring matter	2,94
	<u>100,00</u>

Analyse von Roberts (von 10 g):

Harnsäure	8,280
Potassium	0,333
Sodium	0,106
Ammonium	0,192
Moisture, organic matter, and iron- with traces of lim, lime- and loss	1,089
	<u>10,000</u>

Eigene Analyse (in Prozent):

Harnsäure	84,95
Natrium	0,826
Kalium	2,06
Calcium	0,141
Ammonium	1,34
Salzsäure	0,23
Schwefelsäure	0,154
Kohlensäure	0,18
Gewichtsverlust durch Trocknen	8,475

¹⁾ Analysis of the Excrements of the Boa Constrictor from William Prout. *Annals of Philosophy*, Bd. V, 1815, S. 413.

²⁾ l. c.

Harnsäure und Ammonium deckten den Stickstoffgehalt.

Wie Prout und Roberts fand auch ich erheblich mehr Harnsäure, als es dem Quadriurat entspricht. In meinem Falle könnten nur etwa 54% Harnsäure durch die Basen gebunden sein. In Wirklichkeit ist dieser Wert aber noch geringer, da die stärkeren Säuren, die Schwefel- und Salzsäure und auch die Kohlensäure, einen Teil der Basen für sich in Anspruch nehmen. Auffallend ist dabei, daß man mikroskopisch keine freie Harnsäure erkennen kann, ähnlich wie bei dem künstlich hergestellten Salz.

Sind also bei Schlangensexkrementen durch die saure Reaktion alle Bedingungen für die Ausscheidung von Harnsäure in obigem Sinne gegeben, so ist dasselbe bei normalem menschlichen Urin bei seiner sauren Reaktion der Fall.

Betrachte ich nun die Ergebnisse, so komme ich zu dem Schluß, daß die Quadriurate keine chemischen Verbindungen, sondern Gemische von 1 Molekül Biurat und 1 Molekül Harnsäure darstellen. Bei der Bereitung auf verschiedene Art besonders bei Verwendung von verschiedenen konzentrierten Acetatlösungen erhält man Mengenverhältnisse zwischen Harnsäure und Base in jedem Verhältnis von reiner Harnsäure bis zu reinem Biurat. Dazwischen gibt es natürlich auch eine Konzentration, bei der man meistens halb Harnsäure halb Biurat erhält.

Die Anwendung von Acetatlösungen zur Bereitung von Quadriuraten, wie sie von Roberts angegeben wurde, hat den besonderen Vorteil größerer Zuverlässigkeit der Resultate gegenüber der von Bence Jones seinerzeit angewandten Bereitungsmethode. Deshalb hat man im allgemeinen bei derselben Acetatkonzentration auch dieselben Ergebnisse und erhält bei mittlerer Konzentration mit annähernder Regelmäßigkeit ein Salz, das Harnsäure und Base in einem Verhältnis enthält, wie es für das Quadriurat gefordert wird. Daraus darf aber natürlich niemals geschlossen werden, daß es sich um eine chemische Bindung handelt.

Bence Jones dagegen, der die Salze so bereitete, daß er Harnsäure in Natrium- oder Kalilauge löste und nun Essig-

säure oder Phosphorsäure bis zur schwachsauren Reaktion zufügte, hatte viel wechselndere Ergebnisse, da es eben auf den Überschuß an Lauge gerade ankommt. Ist ja doch diese Bereitungsart prinzipiell dieselbe wie die Robertssche. Bei dem Überschuß von Lauge mußte bei Zusatz von Essigsäure zuerst Acetat entstehen und zwar umsomehr, je größer der Überschuß an Lauge war. Bence Jones arbeitete also mit verschiedenen starken Acetatlösungen und hatte die Konzentration nicht in der Hand. Dazu fügte er einen wechselnden Überschuß von Säure. So erzielte er denn auch Salze mit ganz wechselndem Verhältnis von Säure und Base.

Unter diesen Umständen muß es gezwungen erscheinen, wenn man dann bei obigen Salzen sagt, es sei eine chemische Bindung im Sinne des Quadriurats, und die anderen Salze, bei denen Harnsäure und Base in ihrem Mengenverhältnis davon abweichen, seien Mischungen von Quadriurat mit Harnsäure oder Biurat, statt einfach anzunehmen, es handele sich in jedem Falle um Mischungen von Harnsäure und Biurat.

Auffallend ist nur, daß man mikroskopisch von der Harnsäure nichts sieht. Das kann jedoch gegen unsere Anschauung nicht ins Feld geführt werden, denn dies trifft auch bei Salzen zu, die erheblich mehr Harnsäure enthalten, als es dem Quadriurat entspräche. (Vgl. Salz 76 und vgl. Roberts den auf S. 361 und 362 unserer Arbeit erwähnten Fall, vgl. ferner die Beobachtung von Bence Jones, angegeben bei Roberts S. 370, vgl. endlich Schlangenexkremente.)

Für die Zersetzung durch Wasser ist eine entsprechende Erklärung mit experimenteller Begründung gegeben worden. Allerdings muß zugegeben werden, daß diese Erklärung noch einige Lücken läßt. Bei Salzen, die mehr Harnsäure enthalten als das Biurat, mag bei Wasserzusatz noch eine scheinbare Harnsäureabspaltung hinzukommen, indem das weit löslichere Biurat herausgelöst wird. Dieser Punkt bedarf jedoch noch weiterer Aufklärung.

Die kugelige Form des Niederschlags mit radiärer Streifung sowie das schwarze Kreuz im polarisierten Licht ist nichts Charakteristisches. Bereits Roberts erwähnt, daß auch

Biurat unter Umständen diese Struktur zeigt, und auch von Ebstein und Nikolaier¹⁾ ist diese Beobachtung bestätigt worden. Am schönsten erhielt ich Biurat in dieser Form auf folgende Weise:

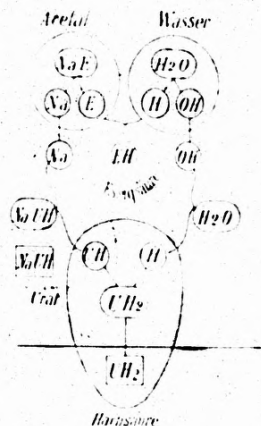
In eine Flasche gibt man 20 ccm n-NaOH, 3 g Harnsäure und 300 ccm Wasser, schüttelt gut durch und stellt die Flasche in den Eisschrank. Zunächst bildet sich nun amorphes Biurat in Form großer glasiger Kugeln. Da nun das Biurat bestrebt ist, aus den Kolloiden in den krystalloiden Zustand überzugehen, so beginnt allmählich ein Krystallisationsprozeß und zwar vorwiegend innerhalb dieser Kugeln. Die Krystalle in langer Nadelform legen sich zu zierlichen Sternen zusammen, sodaß wir ganz das von Roberts beschriebene Bild mit radiärer Streifung haben.

Daß Roberts an seinen Salzen, wenn er sie nicht durch rapides Abkühlen, sondern bei langsamem Erkalten der Stammlösung ausfallen ließ, ähnliche Beobachtungen gemacht hat, ist ganz begreiflich. Auch hier werden sich innerhalb der amorphen Kugeln Biuratkryrstalle in sternförmiger Anordnung gebildet haben.

Auch vom theoretischen Standpunkt aus ist die Annahme eines Gemisches durchaus gerechtfertigt. Gehen wir näher auf die Reaktionen ein, die eintreten, wenn in heiße Natriumacetatlösung Harnsäure eingebracht wird. In der Natriumacetatlösung können wir unterscheiden einen undissoziierten Anteil NaE und einen dissoziierten, in die Ionen Na und E gespaltenen Teil. Dazu haben wir die Moleküle und Ionen des Wassers, wiederum den nicht dissoziierten Anteil H₂O und die Ionen H und OH. Die Ionen E und die Ionen H können jedoch nicht nebeneinander bestehen, da die Essigsäure eine schwache Säure, d. h. wenig dissoziiert ist und zudem hier durch die gleichzeitig anwesenden übrigen Acetatanionen ihre Dissoziation noch erheblich zurückgedrängt wird. Es treten deshalb diese Ionen zusammen zu dem elektrisch neutralen Essigsäuremolekül

¹⁾ Virchows Archiv, Bd CXXIII, zit. nach Neubauer u. Vogel. Analyse des Harns, 1898, S. 316.

EH. Auf diese Weise kommt es zu einer Verarmung an H- und E-Ionen und zu einem Überschuß an Na- und OH-Ionen, d. h. die Lösung ist alkalisch. (Nebenbei sind diese Verhältnisse bildlich dargestellt.) In diese Lösung soll nun Harnsäure hineingebracht werden. Wir haben dann ungelöste Harnsäure UH_2 , gelöste Harnsäure als neutrales Molekül UH und Harnsäureionen UH und H . Die Abdissoziation des 2. H-Ions der Harnsäure kommt wegen der Geringfügigkeit hier gar nicht in Frage. Die H-Ionen der Harnsäure und die im Überschuß vorhandenen OH-Ionen können nebeneinander nicht bestehen und treten zum Wassermolekül zusammen. Andererseits treten die UH -Ionen zu den Na-Ionen in Beziehung und schließen sich zum Teil zu neutralen $NaUH$ -Molekülen zusammen. Sobald die Ionen der Harnsäure auf diese Weise entfernt sind, muß der undissoziierte Anteil der Harnsäure zum Teil dissoziieren und ein Teil der ungelösten Harnsäure sich lösen, um wiederum für den verloren gegangenen nicht dissoziierten Anteil einzutreten, da dieser ja konstant bleiben muß. Andererseits muß sich Wasser dissoziieren, wenn die OH-Ionen in Anspruch genommen werden, und die gleichzeitig damit entstandenen H-Ionen müssen mit E-Ionen zu weiteren Essigsäuremolekülen zusammentreten. In dem Maße also, als sich Harnsäure löst, wird Essigsäure in Freiheit gesetzt.



Die ausgezogenen Kreise umschließen die Ausgangssubstanzen, die punktierten die resultierten neuen Substanzen.

Dieser Vorgang der Harnsäurelösung und Essigsäurebildung geht so lange weiter, bis sich ein Gleichgewicht hergestellt hat, das dann erreicht ist, wenn sich die Harnsäure und die Essigsäure in ihrer Wirkung die Wage halten. Je mehr harnsaurer Salz sich nämlich gebildet hat, desto schwächer wird durch die zurückgehende Dissoziation die Harnsäure und desto stärker wird die Gegenwirkung der sich mehrenden Essigsäure.

Es hat sich nun so viel NaUH gebildet, daß die Löslichkeitsgrenze überschritten ist. Da jedoch die harnsauren Salze in Lösungen sehr zur Übersättigung neigen, fällt noch kein Salz aus.

Nun wird die überschüssige nicht gelöste Harnsäure abfiltriert (was in der Figur durch den großen Querstrich angedeutet ist), und das Filtrat im Eis gekühlt. Dadurch wird das Gleichgewicht gestört. Denn einmal wird durch die Abkühlung das Löslichkeitsprodukt des Biurats ($\text{Na} \times \text{UH}$) stark verkleinert, d. h. die Na- und UH-Ionen können in der vorhandenen großen Anzahl nicht mehr nebeneinander bestehen, sie müssen sich vielmehr zu neutralen NaUH-Molekülen zusammenschließen. Dadurch entstehen in der Lösung so viele NaUH-Moleküle, daß die Löslichkeitsgrenze überschritten wird und ein Teil als Bodenkörper ausfällt. Andererseits muß aber auch Harnsäure ausfallen, da durch die Abkühlung das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure $\text{UH} \times \text{H}$ ebenfalls verkleinert wird. Es müssen deshalb UH- und H-Ionen zu neutralen Molekeln zusammentreten, für die wiederum die Löslichkeitsgrenze überschritten wird. Wir erhalten also ein Gemisch von Biurat und Harnsäure.

Es ist nun die Frage zu erörtern, wie sich das Mengenverhältnis zwischen Urat und Harnsäure gestalten wird, wenn wir Acetatlösungen verschiedener Konzentration anwenden. Nehmen wir an, unsere bisherigen Betrachtungen hätten einer mittleren Konzentration gegolten, und sehen wir zu, wie sich die Verhältnisse bei höherer Konzentration ändern.

Je stärker die Acetatlösung ist, desto alkalischer ist sie auch wegen der stärkeren hydrolytischen Dissoziation. Je mehr OH-Ionen aber in der Lösung vorhanden sind, desto mehr Harnsäure wird sich auch lösen können und desto mehr Urat wird sich bilden. Da wir hier also in der Lösung mehr Na-Ionen und auch mehr UH-Ionen als vorhin haben, wird natürlich in der Kälte mehr Natriumurat ausfallen.

Anders dagegen verhält es sich mit dem Ausfallen der Harnsäure. Da wir in der Lösung wegen der stärkeren Alkalescenz weniger H-Ionen haben, aber, wie wir eben sahen, mehr UH-Ionen, braucht nicht mehr Harnsäure auszufallen,

da ja das Löslichkeitsprodukt $H \times UH$ dasselbe ist wie bei niederer Acetatkonzentration. Wieviel Harnsäure ausfällt, ob weniger oder mehr oder ebensoviel wie im vorigen Fall, hängt davon ab, ob die Abnahme der H-Ionen oder die Zunahme der UH-Ionen überwiegt. Im ersteren Falle fällt weniger, im letzteren mehr Harnsäure aus. Halten sich Abnahme und Zunahme die Wage, so wird die ausgefallene Harnsäuremenge die gleiche sein. Welcher Fall vorliegt, läßt sich theoretisch so ohne weiteres nicht voraussehen. Jedoch ist eine Zunahme der Harnsäuremenge unwahrscheinlich. Das Experiment lehrt uns aber, daß bei höherer Acetatkonzentration die Harnsäuremenge abnimmt.

Bei Acetatlösungen geringerer Konzentration gelten die entgegengesetzten Betrachtungen und es erübrigt sich deshalb, hier noch näher darauf einzugehen.

Daß sich gerade Acetatlösungen zur Herstellung von verschiedenen Urat-Harnsäuremischungen besonders gut eignen, liegt an der für diesen Zweck gerade günstigen Dissoziationskonstanten der Essigsäure. Nehmen wir ein Salz einer schwächeren Säure, z. B. der Borsäure oder Kohlensäure, so erhalten wir reines Urat wegen der stärkeren hydrolytischen Dissoziation dieser Salze und wegen der in ihren Salzlösungen zu stark herabgedrückten Dissoziation dieser Säuren, die dann der Harnsäure gegenüber zu schwach werden. Dies lehrt auch das Experiment.

Wir sehen also, daß die Ergebnisse unserer Versuche sich mit der Theorie gut decken.

Um die etwas verwickelten Verhältnisse bei Acetatlösungen verschiedener Konzentration dem Verständnis näher zu bringen, möge folgende Vorstellung dienen: Lösen wir 1 Mol. Harnsäure in einer geeigneten Wassermenge, der wir 1 Mol. NaOH zugesetzt haben, und fügen etwas Essigsäure hinzu, so fällt nur Harnsäure aus. Lösen wir 1 Mol. Harnsäure in einem reichlichen Überschuß NaOH und fügen Essigsäure bis zu schwach saurer Reaktion hinzu, so fällt, falls der Überschuß an NaOH reichlich genug war, nur harnsaurer Salz aus, denn in diesem Falle wird zuerst Natriumacetat gebildet. Durch dieses aber

wird die Dissoziation der dann noch im Überschuß zugefügten Essigsäure so stark zurückgedrängt, daß sie ihre Wirkung nicht entfalten kann. Wir haben also hier ganz entsprechende Verhältnisse wie bei der Bereitung von primärem Urat aus der Lösung des sekundären Salzes, d. h. aus der Lösung von Harnsäure in einem Überschuß von NaOH, mit Hilfe von Kohlensäure, während diese aus einer Lösung von primärem Salz Harnsäure in Freiheit setzt. Ein Unterschied besteht nur darin, daß, wenn man reines Urat erhalten will, der Überschuß an NaOH bei der Essigsäure ein erheblich größerer sein muß, da die Essigsäure eine rund 60mal stärkere Säure als die Kohlensäure ist und daher ihre Dissoziation viel stärker herabgedrückt werden muß durch gleichzeitig anwesende Acetationen. Zwischen diesen beiden Extremen, dem Ausfall reiner Harnsäure einerseits und dem Ausfall von reinem Urat andererseits, muß es nun alle Übergänge geben, je nach dem angewandten Überschuß an NaOH. Ähnlich ist es bei Acetatlösungen verschiedener Konzentration. Man kann auch hier, wie es theoretisch verständlich ist und wie das Experiment lehrt, alle Mischungsverhältnisse zwischen Biurat und Harnsäure erhalten, je nach der Stärke der angewandten Acetatlösung.

In ganz entsprechender Weise erklärt sich das Ausfallen von Harnsäure neben Biurat, wenn man in eine übersättigte Biuratlösung Mononatriumphosphat eintropft. Das Phosphat wirkt einmal als Natriumsalz Biurat ausfällend durch die Natriumionen. Die Lösung ist schon stark übersättigt mit Biurat, kommen nun noch Na-Ionen hinzu, so muß das Biurat ausfallen. Außerdem wirkt das primäre Phosphat als Säure und setzt aus dem Biurat Harnsäure in Freiheit. Beide Wirkungen vereint, geben ein Gemisch von Biurat und Harnsäure. Hier haben wir von vornherein ungefähr dieselbe Wirkung wie bei der Bereitung aus Acetat und Harnsäure in dem Stadium nach der Filtration und Kühlung, nämlich die einer gleichionigen schwach sauren Lösung.

Auch haben wir hier etwa dieselben Verhältnisse wie im menschlichen Harn. Der normale menschliche Urin ist im physikalisch-chemischen Sinne sauer. Nach den Untersuchungen von

v. Rohrer und Höber¹⁾ schwankt die Ionenacidität des Harns unter normalen Verhältnissen zwischen 0,04 und $1,0 \times 10^{-3}$. Im allgemeinen beträgt sie nach Lichtwitz²⁾ $0,3 \times 10^{-3}$. Sie wird hervorgerufen durch die Anwesenheit von primärem Phosphat. Denn nach den Ergebnissen von Hendersen³⁾ sind etwa 94%, in sehr saurem Harn sogar 99,5% der Gesamt-Phosphorsäure als primäres Salz gebunden. Daß sich unter diesen Umständen beim Erkalten im Sediment auch Harnsäure finden muß, und daß ihre Menge vom Grade der Acidität des Harns abhängen muß, ist nach den vorhergehenden Ausführungen klar. Fällt aber Harnsäure aus, so muß die Acidität des Harns notwendigerweise abnehmen, da dann primäres Phosphat in sekundäres übergehen muß, indem es an Basen gebunden wird, die vorher an Harnsäure gebunden waren. Hierdurch wird also die bekannte⁴⁾ und von Ringer⁵⁾ neuerdings auch durch Aciditätsmessungen bestätigte Erscheinung, daß die Acidität eines Harns nach Absetzen des Sediments abnimmt, genügend erklärt.

Zusammenfassung.

Es wurde versucht, auf zwei verschiedene Arten künstlich Quadriurate mit all ihren charakteristischen Eigenschaften zu erhalten.

1. Durch Zusammenbringen von übersättigter Natriumbiuratlösung und primärer Phosphatlösung,

2. durch Einbringen von Harnsäure in heiße Acetatlösungen verschiedener Konzentration. Die Salze wurden, zum Teil nach besonderer Methode, analysiert, mikroskopisch geprüft und auf ihre Eigenschaften untersucht.

Ferner wurden Schlangensexkremeute der Analyse und Untersuchung unterzogen.

¹⁾ Höber. Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 2. Aufl., 1906, S. 159.

²⁾ Über die Beziehungen der Kolloide zur Löslichkeit der Harnsäure und harnsauren Salze, Diese Zeitschrift, Bd. LXIV, S. 144 ff.

³⁾ Ergebnisse d. Physiol., 8. Jahrg., S. 254, und Biochem. Zeitschrift, Bd. XV, S. 105.

⁴⁾ Abderhalden. Physiologische Chemie, 1906, S. 631.

⁵⁾ Zur Acidität des Harns, Diese Zeitschrift, Bd. LX, 1909, S. 311.