

# Zur Frage der Quadriurate.

## II. 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 24. März 1911.)

In meiner ersten Arbeit<sup>1)</sup> über die sogenannten Quadriurate konnte ich es experimentell und theoretisch sehr wahrscheinlich machen, daß es übersaure Salze der Harnsäure von der Formel  $\frac{MHU}{H_2U}$  nicht gibt, daß vielmehr die in der Literatur als Quadriurate beschriebenen Salze weiter nichts als Gemische von Harnsäure und saurem Urat im Verhältnis 1 : 1 darstellen, wie sie bei bestimmter Bereitungsart meist annähernd resultieren. Denn einmal konnte ich durch Modifikation der Bereitungsart stufenweise Gemische in beliebigem Verhältnis von reiner Harnsäure bis zum rein sauren Salz hervorbringen und ferner konnte ich zeigen, daß die für die Quadriurate als charakteristisch angegebenen Eigenschaften in Wirklichkeit nicht für dieselben charakteristisch sind, sich vielmehr unter gegebenen Bedingungen auch beim Biurat und bei den verschiedensten Gemischen finden.

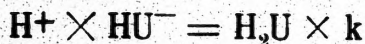
Dieselbe Frage läßt sich nun in ganz einwandfreier Weise durch physikalisch-chemische Untersuchung des Verhaltens der Harnsäure in Lösungen von saurem Urat entscheiden. Denn wenn eine Komplexbildung zwischen Harnsäure und saurem Urat überhaupt möglich ist, so muß sie in wässriger Lösung zustande kommen. Und ob in diesem Falle in der Lösung eine Komplexbildung eintritt, ist wiederum aus der Löslichkeit der Harnsäure zu ersehen.

Bringen wir in eine Lösung von Urat Harnsäure, so haben wir in der Lösung entweder nur Harnsäure und Urat oder

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LXX, 1911, S. 360.

aber als dritten Bestandteil noch die Kombination von beiden, das Quadriurat. Nehmen wir zunächst den Fall an, es bilde sich kein Quadriurat. Da das Urat das Anion mit der Harnsäure gemeinsam hat, so muß die Löslichkeit der Harnsäure durch die Anwesenheit des Urats beeinflußt und zwar herabgedrückt werden. Das ergibt sich mit Notwendigkeit aus dem Massenwirkungsgesetz, wie uns folgende Überlegung zeigt:

Fügen wir zu Wasser Harnsäure in solcher Quantität, daß nach völliger Sättigung noch Bodenkörper übrig bleibt, so haben wir in der Lösung ungelöste Harnsäure  $H_2U$ , gelöste undissoziierte Harnsäure  $H_2U$  und Harnsäureionen, die Kationen  $H^+$  und Anionen  $HU^-$ . Zwischen dem undissoziierten und dem in Ionen zerfallenen Anteil der Harnsäure besteht nun ein Gleichgewicht, das durch das Massenwirkungsgesetz reguliert wird:



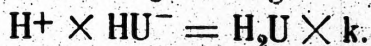
worin  $k$  die Dissoziationskonstante der Harnsäure bedeutet, d. h. eine für uns durch die Untersuchung von His und Paul<sup>1)</sup> bekannte Größe. Zwischen dem Bodenkörper und dem gelösten undissoziierten Anteil der Harnsäure besteht ebenfalls ein Gleichgewicht, das durch die Löslichkeit reguliert wird; derart, daß der gelöste undissoziierte Teil konstant gehalten wird. Findet aus irgend einem Grunde eine weitere Spaltung undissoziierter Harnsäuremolekel in Ionen statt, sodaß der Anteil  $H_2U$  geringer würde, so würde sich sofort Bodenkörper  $H_2U$  lösen, bis  $H_2U$  wieder dieselbe Größe wie vorher erlangt hat. Umgekehrt wenn sich aus einem Grunde Ionen zu undissoziierten Molekeln zusammenschließen, so werden diese Molekeln sofort als Bodenkörper ausfallen, damit der Wert für  $H_2U$  nicht wächst.

Sehen wir nun zu, wie sich das Gleichgewicht ändert, wenn wir die Harnsäure nicht in reines Wasser, sondern in eine Auflösung von Urat bringen. Für das Urat haben wir dann das Gleichgewicht nach dem Massenwirkungsgesetz:



<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXI.

In der Lösung haben wir also undissoziierte Uratmoleküle und Urationen und zwar, wie man sieht, dieselben Anionen  $HU^-$ , die sich auch bei der Dissoziation der Harnsäure bilden. Die Harnsäure findet also bereits  $HU^-$ -Anionen vor, und diese bewirken eine Verschiebung des Harnsäuregleichgewichts gegenüber dem vorhin betrachteten Fall in reinem Wasser. Betrachten wir nochmals die Harnsäuregleichung:

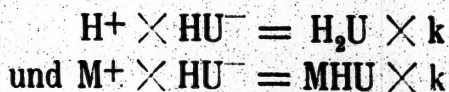


Wir sahen schon, daß die rechte Seite der Gleichung  $k$  und  $H_2U$  konstant bleibt. Die linke Seite, das Produkt  $H^+ \times HU^-$ , das sogenannte Löslichkeitsprodukt, muß also auch konstant bleiben. Da nun aber der Wert für  $HU^-$  durch die bereits vorhandenen  $HU^-$ -Ionen aus dem Urat größer ist als vorhin, so muß  $H^+$  notwendigerweise kleiner werden, wenn das Produkt denselben Wert beibehalten soll. Die Anzahl der  $H$ -Ionen kann aber als Maß für die Dissoziation gelten. Denn eine geringere Abspaltung von  $H$ -Ionen ist gleichbedeutend mit einer geringeren Dissoziation. Es muß also die Dissoziation der Harnsäure kleiner werden als in reinem Wasser. Die weitere Folge davon ist, daß, da der Anteil  $H_2U$  konstant ist, gegenüber dem ersten Fall weniger Harnsäure in Lösung geht.

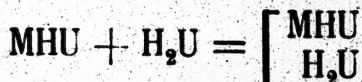
Natürlich wird durch Zufügen von Harnsäure zur Uratlösung auch das Gleichgewicht des Urats etwas geändert, jedoch so wenig, daß es hier zunächst unbeachtet gelassen werden kann. Später soll dieser Umstand noch Berücksichtigung finden.

Wir sehen also, daß die Löslichkeit der Harnsäure in Uratlösung eine geringere ist als in reinem Wasser.

Alle diese Betrachtungen gelten aber nur für den Fall, daß sich in der Lösung von Urat und Harnsäure keine sekundären Prozesse wie z. B. die Bildung von Quadriurat abspielen. Ist dieses der Fall, so ändert sich sofort das ganze Bild. Außer den Gleichungen:



hätten wir dann noch eine weitere Reaktionsgleichung:





Für die Bildung des Quadriuratkomplexes werden  $H_2U$ -Molekel verbraucht.  $H_2U$  kann dann nur konstant bleiben, wenn sich neuer Bodenkörper löst und Ersatz schafft für die zur Komplexbildung verbrauchten Harnsäuremolekel. Bildet sich also beim Zusammenbringen von Harnsäure und Urat in wässriger Lösung Quadriurat, so muß die Löslichkeit der Harnsäure in Uratlösung gegenüber reinem Wasser zunehmen und nicht wie vorhin abnehmen.

Man kann also durch Löslichkeitsversuche von Harnsäure in Uratlösungen einwandfrei feststellen, ob sich Quadriurat in der Lösung bildet und damit auch, ob es überhaupt Quadriurat gibt oder nicht.

Diese Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

Das benutzte Leitfähigkeitswasser war von Kahlbaum bezogen und wurde unter den von His und Paul<sup>1)</sup> angegebenen Vorsichtsmaßregeln kohlenstofffrei aufbewahrt und entnommen. Die Harnsäure stammte von Merk in Darmstadt. Die sämtlichen Versuche wurden bei  $18^\circ$  im Schüttelthermostaten angestellt. Das Natriumurat war ein von mir früher in der von Gudzent<sup>2)</sup> angegebenen Weise hergestelltes Präparat. Die Schüttelkolben (Erlenmeyer-Kolben aus Jenenser-glas von 500—750 ccm) sowie die Pipetten wurden 10 Minuten durch Dampf gereinigt, die Gummistopfen ausgekocht.

Die Schütteldauer betrug zwischen 2 und 5 Stunden. Denn einerseits war bei den Schüttelversuchen von His und Paul<sup>3)</sup> bei  $18^\circ$  in 60 Minuten sicher eine Sättigung der Lösung mit Harnsäure erreicht. Andererseits fand Gudzent,<sup>4)</sup> daß bei  $37^\circ$  eine Löslichkeitszunahme der Harnsäure infolge von Zersetzung erst zwischen 13 und 29 Stunden beginnt.

Zur Kontrolle wurden zuerst Vorversuche über die Löslichkeit der Harnsäure in Leitfähigkeitswasser und über die Löslichkeit des Urats in Leitfähigkeitswasser angestellt: 2 in eben beschriebener Weise vorbehandelte Kolben zu 500 ccm

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXI.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LVI.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXI.

<sup>4)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LX.



werden mit je 400 ccm Leitfähigkeitswasser beschickt. In Kolben 1 werden 0,0920 g Harnsäure, in Kolben 2 0,1584 g Harnsäure eingewogen. Beide Kolben rotieren 2 Stunden im Thermostaten bei 18°. Dann wird der Inhalt durch gewogene Goochtiigel abgesaugt und zuletzt die Reste ungelöster Harnsäure mit Alkohol durch Ausspritzen der Kolben in die Goochtiigel übergeführt. Die Tiegel werden dann mit Äther behandelt und sodann bei 56° getrocknet und gewogen. So ergab sich für die in 400 ccm gelöste Harnsäuremenge das eine Mal 0,0102, das andere Mal 0,0098 g oder im Liter

0,0255 g und

0,0245 g Harnsäure oder

im Mittel 0,0250 g Harnsäure

also in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von His und Paul.<sup>1)</sup>

Nebenbei mag erwähnt werden, daß ein Doppelversuch derselben Art mit Kahlbaumscher Harnsäure etwas höhere Werte ergab, nämlich 0,029 und 0,028 g im Liter. Da His und Paul für die Kahlbaumsche Harnsäure dieselbe Löslichkeit gefunden hatten wie für die Merksche, ist anzunehmen, daß mein Kahlbaumsches Präparat schon etwas zersetzt war in dem Sinne, wie es von Gudzent näher studiert wurde. Ich habe deshalb in der Folge nur das Merksche Präparat verwendet.

Des weiteren wurden dann die Löslichkeitsversuche des Urats in Wasser vorgenommen. Obwohl dies für die spätere Berechnung nicht unbedingt nötig gewesen wäre, wollte ich doch wissen, mit was für einem Salz ich es zu tun hatte, mit der Lactam- oder Lactimform oder mit einem Gemisch beider. Die Versuche ganz in derselben Form wie bei der Harnsäure angestellt ergaben eine Löslichkeit von 0,8435 resp. 0,8450 g im Liter.

Das von Gudzent<sup>2)</sup> angegebene Mischprodukt, das man nach ihm meistens erhält, hat bei 18° eine Löslichkeit von 0,8328 g im Liter. Um ein derartiges handelt es sich also

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXI.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LX, 1909, S. 66.

auch bei uns. (Die Lactamform hat bei 18° eine Löslichkeit von 1,182 g, die Lactimform eine solche von 0,7874.)

Nach diesen Vorversuchen wurde die Löslichkeit der Harnsäure in Uratlösung bestimmt in folgender Weise:

Versuch 15. In einem Jenenser Kolben von 750 ccm werden 600 ccm Leitfähigkeitswasser abgemessen, 0,3237 g Natriumurat und 0,1395 g Harnsäure zugefügt. Nach 2 stündigem Schütteln des Kolbens im Thermostaten bei 18° wird der Inhalt durch einen gewogenen Goochtiiegel abfiltriert und der Rückstand aus dem Kolben mit Alkohol in den Tiegel übergeführt, dann noch mit Alkohol und Äther nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Da die Menge des Urats so bemessen ist, daß sie sich vollständig lösen muß, entspricht der Bodenkörper dem ungelösten Anteil der zugesetzten Harnsäure. Aus der Differenz der zugefügten und der ungelösten im Goochtiiegel gewogenen Harnsäure ergibt sich also ohne weiteres die gelöste Menge. Es ergibt sich eine Löslichkeit von 0,0058 g Harnsäure in 600 ccm, also von 0,0097 g im Liter.

Versuch 16. Bei einem zweiten ebenso angestellten Versuch werden zu 400 ccm Leitfähigkeitswasser 0,2612 Urat und 0,1189 g Harnsäure zugefügt und 2½ Stunden rotiert. Es ergibt sich auf das Liter berechnet 0,0035 g Harnsäure, also nur etwa der dritte Teil wie im ersten Fall.

Diese Versuche führen also zu wenig übereinstimmenden Ergebnissen. Jedenfalls sind die Werte aber im Vergleich mit der Löslichkeit der Harnsäure in reinem Wasser (0,025 g im Liter) viel kleiner.

Wir wollen nun zunächst betrachten, welche Löslichkeit von Harnsäure in Uratlösungen wir zu erwarten haben in der Annahme, daß sich kein Quadriurat in der Lösung bildet.

Eine genaue Berechnung ist möglich nach der von Nernst<sup>1)</sup> angegebenen Formel.

$$m = -\frac{x}{2\alpha} + \sqrt{m_0^2 \left(\frac{\alpha_0}{\alpha}\right)^2 + \frac{x^2}{4\alpha^2}}$$

in welcher auf unsern Fall angewandt m die Löslichkeit der Harn-

<sup>1)</sup> Theoret. Chemie, 1909, S. 530.

säure bei Gegenwart von Urat,  $\alpha$  den dazugehörigen Dissoziationsgrad,  $x$  die Konzentration der freien Ionen des Urats,  $m_0$  die Löslichkeit der Harnsäure in reinem Wasser und  $\alpha_0$  den dazugehörigen Dissoziationsgrad bedeutet. Diese Formel gibt uns aber nur Antwort auf die Frage nach der Löslichkeit der Harnsäure bei Gegenwart einer ganz bestimmten Uratmenge. Durch eine einfache Betrachtung können wir jedoch schon erfahren, in welchen Grenzen die Löslichkeit der Harnsäure liegen wird, wenn kleinere oder größere Mengen von Urat zugegen sind. Wir haben früher schon gesehen, auf welche Weise überhaupt die Löslichkeit durch Gegenwart eines Körpers mit gleichem Ion beeinflusst wird, nämlich durch Zurückdrängen der Dissoziation. Da nun der undissoziierte Anteil konstant ist, löst sich genau um so viel weniger, als die Verringerung der Dissoziation beträgt. Es wird also bei Gegenwart eines gleichen Ions die Löslichkeit nicht stärker herabgedrückt werden können, als bis zu dem Punkt, wo die Dissoziation gleich Null ist. Je geringer also von vornherein die Dissoziation eines Körpers in reinem Wasser ist, desto geringer wird auch die Löslichkeitsabnahme bei Gegenwart eines gleichen Ions ausfallen. Und im höchsten Falle wird die Abnahme dem Dissoziationsgrad entsprechen.

Die Harnsäure hat nun in bei 18° gesättigter Lösung einen Dissoziationsgrad von 0,116. Es wird also bei Gegenwart von Urat die Löslichkeitsabnahme auch höchstens 0,116 des Löslichkeitswertes in reinem Wasser betragen, wobei sogar angenommen werden müßte, daß das Urat eine unendlich große Löslichkeit in Wasser hätte. In reinem Wasser ist die Löslichkeit der Harnsäure bei 18° 0,025 g. Die Abnahme kann also höchstens 0,0029 g betragen. Bei Gegenwart von Urat wird also die Löslichkeit der Harnsäure zwischen den Grenzwerten von 0,025 g und 0,0221 g im Liter liegen. Wir werden also keine sehr erhebliche Löslichkeitsabnahme erwarten dürfen.

In den beiden Versuchen fiel nun die Löslichkeit sehr viel geringer aus. Meine erste Vermutung ging dahin, daß der Fehler an der Versuchsanordnung läge insofern, als ich Urat und Harnsäure gleichzeitig dem Wasser zugefügt hatte, an-



statt das Urat zuerst zu lösen, zu filtrieren und dem Filtrat die Harnsäure zuzufügen. Dadurch wurde jede Verunreinigung des Urats im Goochtiiegel mitgewogen und als Harnsäure berechnet, sodaß ich für den ungelösten Harnsäureteil einen zu großen, für den gelösten also einen zu kleinen Wert erhalten hatte. Aus diesem Grunde wurden die folgenden Versuche in der eben angegebenen Weise modifiziert.

Versuch 17. In einem großen Rundkolben werden 1400 ccm Leitfähigkeitswasser abgemessen und 0,6612 g Urat zugefügt. Nachdem sich das Salz durch Schütteln vollständig gelöst hat, wird die Lösung durch einen Faltenfilter filtriert. In zwei Erlenmeyer-Kolben zu 750 ccm werden nun je 600 ccm Lösung eingewogen und Harnsäure zugefügt und zwar 0,097 g resp. 0,1891 g. Die Rotation dauert in einem Fall 4, im anderen  $4\frac{3}{4}$  Stunden.

Es ergibt sich 0,00067  
und 0,0027 g Harnsäure im Liter, also noch geringere Mengen wie im ersten Doppelversuch. Meine Vermutung war also wohl nicht die richtige und die Ursache für die zu geringen Werte mußte wo anders gesucht werden.

Wegen der Umständlichkeit der Rückwägemethode wurden die nächsten Bestimmungen mit Hilfe der Kjeldahl-Methode durchgeführt. Zur Kontrolle wurde wiederum zuerst die Löslichkeit der Harnsäure in Wasser nach Kjeldahl bestimmt:

In einen 750 g Erlenmeyer-Kolben kommen ca. 600 ccm Leitfähigkeitswasser und Harnsäure (Merk) im Überschuß. Nach 5-stündiger Rotation wird durch einen Goochtiiegel abfiltriert und 500 ccm des Filtrats zur Kjeldahl-Bestimmung benutzt. Bei der Filtration ergibt sich eine Differenz von 2,98 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-NaOH, die also der gebildeten Ammoniakmenge entsprechen. Die Berechnung auf Harnsäure gestaltet sich dann folgendermaßen:

1 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-NaOH, enthaltend 0,0001 Mol. NaOH, entspricht 0,00014 g (= 0,0001 Mol.) N. Die Harnsäure ( $C_5H_4N_4O_3$ ) hat das Molekulargewicht 168, wovon 56 ( $4 \times 14$ ), also gerade  $\frac{1}{3}$  auf N entfallen.

Wir müssen also den erhaltenen N-Wert mit 3 multipli-

zieren, um ihn auf Harnsäure umzurechnen. 1 ccm  $1/10$ -n-NaOH entspricht also 0,0042 g Harnsäure. In unserem Fall haben wir also  $0,0042 \times 2,98 = 0,012516$  g Harnsäure in 500 ccm oder 0,0253 g Harnsäure im Liter, also in guter Übereinstimmung mit der Wägemethode.

Ein Parallelversuch, der ebenso ausgeführt wurde, jedoch mit dem Unterschied, daß die Abtrennung der ungelösten Harnsäure mit Hilfe eines gehärteten Filters anstatt des Gooch-tiegels erfolgte, führte dagegen zu einem etwas niederen Wert, nämlich zu 0,0221 g pro Liter. Derselbe Unterschied zeigte sich bei 3 Vergleichsversuchen, die mit der Kahlbaumschen Harnsäure angestellt wurden, wobei die Filtration in 2 Fällen durch ein doppeltes Faltenfilter und einmal durch ein gehärtetes erfolgte. Die erstgenannten führten zu einem mit der Wägemethode übereinstimmenden Ergebnis, zu einer Löslichkeit von 0,0295 resp. 0,0291 g pro Liter, während der dritte Versuch nur 0,0269 g ergab. Da das Filtrat gleich nach dem Durchlaufen in allen Fällen klar war, und der Unterschied bei den verschiedenen Filtrierweisen lediglich in der Filtrierzeit lag, mußte angenommen werden, daß sich bei langsamem Filtrieren Harnsäure auf dem Filter niederschlägt. Eine Temperaturdifferenz konnte die Schuld daran nicht tragen, da die Zimmertemperatur eher höher war als  $18^{\circ}$  C. So wurde ich denn dazu gedrängt, an den Einfluß der Kohlensäure zu denken, welche bei dem langen Kontakt der Lösung mit der Luft absorbiert wird, und dann aus der gesättigten Harnsäurelösung Harnsäure frei macht, die auf dem Filter zurückbleibt und für die nachherige Bestimmung im Filtrat verloren geht. War diese Ansicht richtig, so mußte sich der Einfluß der  $\text{CO}_2$  in noch höherem Maße bei den Löslichkeitsversuchen von Harnsäure in der Uratlösung geltend machen. Es wurden deshalb bei den nun folgenden Versuchen dieser Art verschiedene Filtriermethoden zum Vergleich herangezogen.

#### Versuch 23 (mit gehärtetem Filter).

In einem 2 l-Rundkolben wird zunächst die Uratlösung bereitet aus 1500 ccm Leitfähigkeitswasser und 0,3687 g Urat. Die Lösung wird durch ein doppeltes Faltenfilter filtriert. Zwei

Erlenmeyer-Kolben werden mit je 600 ccm der Lösung beschickt und Harnsäure (Merk) zugefügt, dann 3 resp.  $4\frac{1}{4}$  Stunden geschüttelt und durch ein gehärtetes Filter filtriert. Von den Filtraten werden 500 ccm resp. 200 ccm zur Kjeldahl-Bestimmung verwandt. Außerdem werden von der ursprünglichen Uratlösung der Kontrolle halber 200 ccm genommen und darin der N-Gehalt bestimmt. Auf 1 l umgerechnet ergibt sich für den Verbrauch von  $\frac{1}{10}$ -n- $H_2SO_4$  bei der Uratlösung 47,15 ccm = 0,2452 g Urat, also in vollständiger Übereinstimmung mit der Wägung, da die Lösung 0,2458 g Urat pro Liter enthielt. Für die Harnsäure enthaltende Uratlösung ergab sich das eine Mal 47,42 ccm, also 0,27 ccm mehr, was einem Gehalt von 0,0011 g Harnsäure entspricht, da die Differenz in den Titrationswerten direkt auf Harnsäure umgerechnet werden kann; das andere Mal 46,56 g, demnach weniger als vorhin, also ein ganz widersinniges Ergebnis.

Im Gegensatz hierzu wurden bei den nächsten 2 Versuchen (Versuch 24 und 25) rasche Filtriermethoden benutzt, in Versuch 24 die Nutsche, in Versuch 25 der Goochtiegel. Außerdem wurden, um überhaupt bei den geringen Werten alle Fehler der Methode nach Möglichkeit einzuschränken, folgende Punkte besonders beachtet:

Bei der Herstellung der Uratlösung wurde Leitfähigkeitswasser und Uratmenge abgewogen, um späterhin eine Kontrolle des Wertes zu haben, der für den N-Gehalt der Uratlösung allein durch die Kjeldahl-Methode gewonnen wurde.

Die Uratlösung wurde durch ein Faltenfilter möglichst schnell filtriert und der Kolben mit Gummistopfen immer gut verschlossen gehalten, um die  $CO_2$  möglichst abzuhalten.

Zur Löslichkeitsbestimmung wurden möglichst große Mengen verwendet (600 ccm). Eine Grenze wird dadurch gesetzt, daß sich größere Erlenmeyer-Kolben als solche von 750 ccm Inhalt nicht ohne zu große Gefahr des Bruches im Thermostaten schütteln lassen.

Die ungelöste Harnsäure wurde möglichst rasch durch Absaugen mittels Goochtiegel oder Nutsche beseitigt.

Das Filtrat wurde in angewärmter Saugflasche aufgefangen



und davon sofort in einem Kjeldahl-Kolben 500 ccm abgewogen.

Von der Uratlösung wurde dieselbe Menge, also auch 500 ccm zur N-Bestimmung benutzt. Ebenso wurde für die Destillation dieselbe  $H_2SO_4$ -Menge vorgelegt. Denn dadurch konnten die Titrationswerte direkt von einander abgezogen werden, sodaß etwaige Bürettenfehler, ungenaue Einstellung der Lauge auf die Säure und sonstige Versuchsfehler herausfielen.

Die Destillate der Vergleichsbestimmungen wurden etwa gleich groß genommen, ebenso wie die Indikatormengen gleich bemessen wurden.

Als Indikator wurde Cochenille benutzt, die viel schärfer umschlägt als Lackmustinktur, die aber anderseits nicht die unangenehme Eigenschaft besitzt, beim Stehen durch Einwirkung von  $CO_2$  zurückzugehen, wie dies bei Allizarinrot, Rosolsäure usw. der Fall ist, deren Umschlagpunkt so nahe am Neutralpunkt liegt, daß schon eine so schwache Säure wie die Kohlensäure wirksam ist.

Nach Titration des einen Destillats wurde dies für die Titration des zweiten als Vergleichsfarbe benutzt.

Die Einstellung der  $\frac{1}{10}$ -n-Säure und -Lauge war so, daß 50 ccm  $\frac{1}{10}$ -n- $H_2SO_4$  neutralisiert wurden durch 49,73 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-NaOH.

Auf diese Weise wurden alle Fehlerquellen nach Möglichkeit vermieden. Der Fehler der Titration selbst ist allerhöchstens 0,1 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-NaOH oder 0,0004 g Harnsäure resp. 0,0005 g Urat.

Unter diesen Vorsichtsmaßregeln wurden folgende 2 Versuche angestellt:

Versuch 24. Uratlösung aus 2000 ccm Wasser und 0,3832 g Urat. Filtration durch Faltenfilter. Davon 600 ccm in Schüttelkolben und Harnsäure (Merk) zugefügt. 4 Stunden Schütteldauer. Filtration durch Nutsche mit 3fachem Filter. Da die Nutschefilter nicht angefeuchtet werden können und somit die Gefahr besteht, daß zuerst etwas ungelöste Harnsäure mit durchläuft, wird die erste Portion in einer kleinen Saugflasche getrennt aufgefangen und nicht weiter benutzt.

Die Hauptportion läuft dann in die vorgewärmte große Saugflasche. Davon werden 500 ccm sofort in einen Kjeldahl-Kolben gewogen. Von der Uratlösung werden ebenso 500 ccm in einem Kjeldahl-Kolben abgewogen. Die N-Bestimmung der Uratlösung ergibt auf Urat berechnet 0,1891 g auf 1 l in guter Übereinstimmung mit der in Wirklichkeit pro Liter verwendeten Menge von 0,1916 g. Bei der Titration ergibt sich eine Differenz von 18,18 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-NaOH, während dieselbe bei der mit Harnsäure gesättigten Uratlösung 19,43 g beträgt. Auf die gelöste Harnsäure entfielen also 1,25 ccm, was einem Wert von **0,0105 g Harnsäure pro Liter** entspricht.

Versuch 25. 2000 g Wasser, 0,4149 g Urat. Alles genau wie bei Versuch 24, jedoch Trennung von der ungelösten Harnsäure durch Goochtiiegel. Die N-Bestimmung der Uratlösung ergibt 0,2096 g Urat pro Liter (angesetzt war die Lösung mit 0,2075 g pro Liter). Für die gelöste Harnsäure ergibt sich der Wert von **0,0095 g Harnsäure pro Liter**.

Wir sehen also in der Tat, daß wir ebenso wie bei den Löslichkeitsversuchen von Harnsäure in reinem Wasser höhere Werte bei Verwendung von Nutsche und Goochtiiegel als bei Benutzung eines gehärteten Filters erhalten. In beiden Versuchen bekommen wir also zwar bessere, aber doch immer noch viel zu niedrige Werte.

Versuch 25a. Es wurde nun noch ein weiterer Versuch mit ganz dünner Uratlösung angestellt. Dazu wurden 100 g der im Versuch 25 benutzten Uratlösung auf 2000 ccm verdünnt. In dieser dünnen Lösung löste sich 0,0208 g Harnsäure pro Liter.

Unsere Versuche führen also zu dem Ergebnis, daß sich in Uratlösungen weniger Harnsäure löst als in reinem Wasser, wie es die Theorie fordert. Es fragt sich nur, warum man auch unter Anwendung aller Vorsicht noch weniger findet, als nach obiger Überlegung zu erwarten wäre.

Ebenso wie die Anwesenheit des Urats in wässriger Lösung die Löslichkeit der Harnsäure herabdrückt, so wird auch durch die Harnsäure die Löslichkeit des Urats verringert und man könnte auf den Gedanken kommen, daß nach Zufügen

von Harnsäure zur Uratlösung nun Urat ausfällt und daß man dadurch zu niedrige Werte für den Gesamt-N-Gehalt bekommt. Das ist jedoch nicht möglich, denn einmal ist die Uratkonzentration so gewählt, daß sie nicht nahe am Sättigungspunkt liegt. Ferner ist die Löslichkeit der Harnsäure eine so geringe, daß schon dadurch ihre Massenwirkung nur eine sehr beschränkte sein kann. Dazu kommt noch ihr geringer Dissoziationsgrad, denn, wie wir oben sahen, kommt für die Löslichkeitserniedrigung nur der dissoziierte Anteil in Frage. Die Berechnung nach der Formel

$$m = -\frac{x}{2\alpha} \sqrt{m_0^2 \left(\frac{\alpha_0}{\alpha}\right)^2 + \left(\frac{x}{2\alpha}\right)^2}$$

ergibt denn auch einen Wert fast gleich Null für die Löslichkeitserniedrigung.

Eine zweite Erklärungsmöglichkeit wäre die, daß das Urat in Lösung so stark hydrolysiert wäre, daß es schon hier in Betracht kommende Mengen von Harnsäure gelöst enthält. Es könnte sich dann nur noch die Differenz zwischen der berechneten und der durch Hydrolyse entstandenen Harnsäuremenge lösen. Da Gudzent<sup>1)</sup> die Berechnung der Hydrolyse der Urate bereits durchgeführt hat, brauche ich hier auf die Ableitung nicht genau einzugehen. Der Hydrolysegrad kann ausgedrückt werden durch den Wert der OH-Ionenkonzentration. Diese ist

$$C_{OH} = \sqrt{\frac{K \cdot C_{C_5H_3N_3O_3}}{K_1}}$$

In dieser Formel ist K die Dissoziationskonstante des Wassers =  $0,64 \times 10^{-14}$ ,  $K_1$  die Dissoziationskonstante der Harnsäure =  $0,151 \times 10^{-5}$ .<sup>2)</sup>  $C_{C_5H_3N_3O_3}$  kann wegen der bei dieser Verdünnung so gut wie vollständigen Dissoziation und wegen der geringen Hydrolyse des Urats annähernd der angewendeten Konzentration des Urats gleich gesetzt werden, d. h. der Anzahl der Mole im Liter. Bei den letzten Versuchen 24 und 25 wurden etwa 0,2 g Urat, also etwa 0,001 Mol Urat pro Liter gelöst (Molekulargewicht des Natriumurats = 208) also

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 165 ff.

<sup>2)</sup> His und Paul, Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, 1900.



$$C_{\text{OH}} = \sqrt{\frac{0,64 \times 10^{-14} \times 0,001}{0,151 \times 10^{-5}}}$$

Das ergibt eine Hydrolyse von  $2,059 \times 10^{-6}$  Mol. Da nun bei der Hydrolyse ebensoviel freie Harnsäure entsteht, als OH-Ionen frei werden, so gibt uns der eben berechnete Wert für die Konzentration der OH-Ionen auch ein Maß für die durch die Hydrolyse entstandene Harnsäuremenge. Auf Harnsäure berechnet, d. h. mit dem Molekulargewicht der Harnsäure (168) multipliziert, ergibt der obige Wert = 0,0003459 g Harnsäure, die also in freiem Zustande vorhanden wäre, also eine Menge, wie sie hier gar nicht in Betracht kommt.

So bleibt denn nur übrig anzunehmen, daß die Kohlensäure die Schuld trägt. Und dafür gibt es in der Tat verschiedene Anhaltspunkte.

Wird Urat in gewöhnlichem destillierten Wasser gelöst, so wird die im Wasser enthaltene Kohlensäure sofort einwirken, wird einen Teil der Base für sich in Anspruch nehmen und Harnsäure frei machen. Obwohl die Kohlensäure eine schwächere Säure ist als die Harnsäure, so ist dafür ihre Löslichkeit in Wasser eine so viel bedeutendere (1 Mol  $\text{CO}_2$  löst sich in 44 l, 1 Mol Harnsäure dagegen erst in 6636 l Wasser), daß ihre Massenwirkung größer wird. Zunächst wird nun die freigemachte Harnsäure in Lösung bleiben, man wird also äußerlich von dieser Umwandlung nichts wahrnehmen können. Erst wenn die Lösung für die Harnsäure gesättigt ist, wird ein Bodenkörper von Harnsäure auftreten, die Lösung wird sich also trüben. Daß aus Uratlösungen, die an der Luft stehen, Harnsäure ausfällt, ist eine bekannte und oft beobachtete Tatsache. Es ist das aber sogar dann der Fall, wenn man mit Leitfähigkeitswasser, also mit einem so gut wie  $\text{CO}_2$ -freien Wasser eine Uratlösung herstellt, schnell filtriert und das Filtrat in einem Kolben gut mit einem Gummistopfen verschlossen stehen läßt. Trotz der kurzen Berührung der Lösung mit der Luft nimmt sie eine genügende Menge von Kohlensäure aus dieser auf. Diese Beobachtung konnte ich z. B. bei der Uratlösung machen, die in Versuch 25 benutzt worden war. Ein erheblicher Rest blieb so verschlossen einige Zeit stehen. Sie

zeigte eine leichte Trübung; eine Probe zentrifugiert, wies mikroskopisch deutliche Harnsäurekrystalle auf. Bildet sich nun in einer derartigen Lösung nach einiger Zeit so viel Harnsäure, daß sie damit übersättigt wird, so wird die Annahme sehr plausibel werden, daß schon in kurzer Zeit durch Einwirkung der Kohlensäure Harnsäure frei gemacht wird, die in Lösung bleibt, und die dann bei derartigen Versuchen, wie ich sie angestellt habe, zu zu niedrigen Werten führt.

Wie schnell die Kohlensäure ihre Wirkung ausübt, sieht man daran, daß eine mit Harnsäure gesättigte Uratlösung (nach Schütteln und Filtrieren) sich beim Stehen schon nach ganz kurzer Zeit trübt, nach einer Viertelstunde, oft schon sofort nach der Filtration. Bei langsamer Filtration, wie in Versuch 23, kann sich das Ausfallen der Harnsäure natürlich schon auf dem Filter vollziehen, und so ist es möglich, daß man dann einen geringeren N-Gehalt der Lösung findet, als für die reine Uratlösung.

Bei den Löslichkeitsversuchen von Harnsäure in reinem Wasser kann das Ausfallen von Harnsäure auf dem Filter nur insofern in Betracht kommen, als kohlensäurehaltiges Wasser eine geringere Harnsäuremenge lösen kann als reines Wasser wegen der Anwesenheit des mit der Harnsäure gemeinsamen H-Ions. Daher kann in diesem Falle auch der Verlust an Harnsäure durch den Ausfall nicht so groß werden aus denselben Gründen, die wir oben bei Betrachtung der Löslichkeit der Harnsäure in urathaltigem Wasser auseinandergesetzt haben. So ergab der Versuch mit dem gehärteten Filter bei der Merkschen Harnsäure nur 0,0221 g statt 0,025 g, bei der Kahlbaumschen Harnsäure nur 0,0269 g statt 0,029 g im Liter.

Auf das im Vergleich zur Harnsäure in ca. 10facher Menge in der Lösung vorhandene Urat, das außerdem in dieser Konzentration fast vollständig dissoziiert ist, wirkt natürlich die Kohlensäure viel stärker ein und es wird daraus der viel bedeutendere Verlust an Harnsäure bei den Löslichkeitsversuchen von Harnsäure in Uratlösungen vollständig klar.

Auch bei Urat selbst nach seiner Bereitungsart wäre die Möglichkeit gegeben, daß es schon geringe Mengen Harnsäure

enthält. So lange das Salz in seiner Stammlösung ist, kann sich zwar keine Harnsäure bilden, da diese immer alkalisch ist, indem zwar äquivalente Mengen von Harnsäure und NaOH zusammengebracht werden, sich jedoch unter den gegebenen Umständen die zugesetzte Harnsäuremenge nicht vollständig löst und daher ein Teil abfiltriert wird. Sobald jedoch das Salz von seiner Mutterlauge befreit ist und auf der Nutsche ausgewaschen wird, sind die Bedingungen der Harnsäurebildung gegeben.

Da ich bei der Bereitung des für die vorhergehenden Versuche verwandten Urats auf diesen Punkt nicht so geachtet hatte; stellte ich unter Berücksichtigung dieses Umstandes ein neues Präparat von Natriumurat her, wobei ich einmal darauf achtete, ob die Stammlösung auch sicher deutlich alkalisch wäre und wobei ich zum Auswaschen Leitfähigkeitswasser verwendete und dann sofort unter Verwendung von absolutem Alkohol und Äther, dann im Trockenofen trocknete. Mit diesem Salz, das mikroskopisch rein krystallinisch war und Harnsäurekrystalle nicht erkennen ließ, wurde folgender Löslichkeitsversuch gemacht:

Versuch 26. Wasser 2000 ccm, Urat 0,5186 g. Der größere Teil der Lösung wird durch ein doppeltes Faltenfilter filtriert. Davon 500 ccm zur Kjeldahl-Bestimmung benutzt; ca. 600 ccm in einem Kolben mit Harnsäure bei 18° geschüttelt und dann genau wie im Versuch 24 durch eine Nutsche abfiltriert und vom Filtrat 500 ccm zur N-Bestimmung benutzt. Von dem kleineren, nichtfiltrierten Teil der Uratlösung werden ebenfalls ca. 600 ccm mit Harnsäure geschüttelt, abgenutscht und die N-Bestimmung gemacht. Letzteres sollte den Zweck haben, festzustellen, ob sich in unfiltrierter Uratlösung mehr Harnsäure löst als in filtrierter, da diese ja weniger mit CO<sub>2</sub> in Berührung kam. Denn gerade die Filtrierung, bei der die Lösung in großer Fläche mit der CO<sub>2</sub>-reichen Laboratoriumsluft in Kontakt kommt, muß von großer Bedeutung für den Versuch sein, wenn meine Annahme die richtige ist.

Es ergab sich Urat = 0,259 g in 1000 ccm (Wägungswert war 0,2593 g).



In der filtrierten Lösung = 0,0122 g Harnsäure  
 und in der unfiltrierten » = 0,0151 »  
 auf 1000 g Lösung berechnet.

Also auch dies Resultat spricht für die Annahme der Kohlensäureeinwirkung.

Für den Einfluß des Filtrierens in diesem Sinne sprechen auch die niedrigeren Werte, die sich im Versuch 17 gegenüber Versuch 15 und 16 ergeben hatten.

Wir sehen aber, daß auch unter Verwendung aller Vorichtsmaßregeln die geforderte Höhe des Harnsäurelöslichkeitswertes nicht erreicht wird, weil wir die Kohlensäureeinwirkung nicht gänzlich ausschließen können. Je schneller wir arbeiten, je weniger wir filtrieren und überhaupt der Lösung Gelegenheit geben, mit der Luft in Berührung zu kommen, je sorgfältiger wir unser Uratpräparat herstellen, desto näher kommen wir dem berechneten Werte. Das zeigen wohl obige Versuche in ganz eindeutiger Weise und somit kann wohl kaum bezweifelt werden, daß die Deutung die richtige ist.

### Zusammenfassung.

Es wurde in dieser Arbeit gezeigt, wie man durch Untersuchung der Löslichkeit der Harnsäure in Lösungen von saurem Urat in einwandfreier Weise die Frage nach der Existenz des Quadriurats beantworten kann, da die Löslichkeit gegenüber reinem Wasser größer sein muß, wenn es ein Quadriurat gibt, dagegen kleiner, wenn es ein solches nicht gibt. Wie groß die Löslichkeitsabnahme im letzteren Falle sein muß, resp. in welchen Grenzen sich dann die Löslichkeit bewegen muß, wurde erwogen.

Die Löslichkeitsversuche wurden dann mit der Rückwägemethode und mit der Kjeldahl-Methode ausgeführt, die zu dem Ergebnis führten, daß die Harnsäurelöslichkeit bei Anwesenheit von Urat abnimmt. Jedoch sind die Versuchswerte kleiner, als theoretisch zu erwarten wäre. Durch Abänderung in der Versuchsanordnung wird als Ursache der zu geringen Werte nach Ausschluß anderer Ursachen die Einwirkung der Kohlensäure auf die Lösung während des Versuchs gefunden.

und dies dadurch bewiesen, daß die Werte dem erwarteten immer näher kommen, je weniger man der Lösung Gelegenheit gibt, Kohlensäure aus der Luft zu absorbieren.

Das Schlußergebnis ist somit, daß ein übersaures Salz der Harnsäure, ein Quadriurat **nicht** existiert und daß es sich daher bei den in der Literatur erwähnten sogenannten Quadriuraten nur um Gemische von Harnsäure und saurem Urat handeln kann, wie ich sie in meiner ersten Arbeit näher studiert habe.

### Anhang.

Auf die Bemerkung von Otto Rosenheim (in dieser Zeitschrift, Bd. LXXI) zu meiner Arbeit möchte ich erwidern, daß mir die verdienstvollen Untersuchungen von Tunnicliffe und Rosenheim wohlbekannt sind. Die für die Frage wichtige systematische Untersuchung der aus Acetatlösungen verschiedener Konzentration entstehenden Salze und die physikalisch-chemische Betrachtung ihrer Entstehungsweise haben T. und R. jedoch nicht unternommen. Vor allem aber konnten sie zwingende Beweise für ihre Behauptung nicht erbringen.

---

