

## Ueber die Entstehung der Homologen der Benzoësäure bei der Fäulniss.

Von

**Prof. E. Salkowski** in Berlin und **Prof. H. Salkowski** in Münster i. W.

(Der Redaktion zugegangen am 13. April 1883).

Die zuerst von **Tiemann**<sup>1)</sup> ausgesprochene Vermuthung, dass die bei der Fäulniss der verschiedensten Eiweisskörper von uns erhaltenen der Benzoësäure homologen Säuren — die Phenyllessigsäure und die Phenylpropionsäure — ihre Entstehung im Eiweiss präformirten Phenylamidosauren verdanken dürften, hat durch die bald darauf erfolgte Auffindung der Phenylamidopropionsäure unter den Spaltungsprodukten des Eiweiss bei der Keimung von **Seiten Schulze's** und **Barbieri's**<sup>2)</sup> eine festere Unterlage gewonnen. Es lag nahe, zur Prüfung dieser Vermuthung auch die Phenylamidopropionsäure selbst der Fäulniss zu unterwerfen.

Dieser Versuch ist kürzlich von **Baumann**<sup>3)</sup> an einer kleinen Menge der Säure ausgeführt und dabei Phenyllessigsäure als Spaltungsprodukt constatirt worden. **Baumann** scheint nun damit die Frage nach der Abstammung der aus dem Eiweiss erhaltenen Phenyllessigsäure überhaupt für erledigt zu halten, denn er sagt: «Dagegen ist diese Amidosäure unzweifelhaft die Muttersubstanz der Phenyllessigsäure, welche von **E. und H. Salkowski** unter den Produkten der Fäulniss von Eiweiss aufgefunden worden ist.»

<sup>1)</sup> Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XIII, S. 385.

<sup>2)</sup> Ebendasselbst, Bd. XIV, S. 1785.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 282.

Wir haben uns begreiflicherweise gleichfalls mit der Frage nach der Abstammung der Homologen der Benzoesäure beschäftigt und sind dabei auf Thatsachen gestossen, welche die Richtigkeit dieser Anschauung stark in Frage stellen, und die wir hier vorläufig mittheilen, da die ausführliche Publikation, in der wir die von uns bei den Fäulnissversuchen erhaltenen Resultate übersichtlich zusammenzustellen gedenken, noch einige Zeit zum Abschluss erfordern wird.

Die Hauptthatsache, welche gegen die allgemeine Gültigkeit der Annahme von Baumann spricht, ist die, dass man auch aus völlig reinem Tyrosin bei der Fäulniss, wie wir gefunden haben, eine nicht unerhebliche Quantität Hydrozimmitsäure erhält.

Die Anordnung der Versuche war folgende:

10 gr. Tyrosin wurden mit 5 Liter Leitungswasser übergossen, welches 25 gr. weinsaures Natron-Kali, 1 gr. saures phosphorsaures Kali und 0,6 gr. krystallisirte schwefelsaure Magnesia gelöst enthielt, kohlsaures Natron bis zur deutlich alkalischen Reaktion zugesetzt und nun die Mischung mit 2 cc. faulender Fleischflüssigkeit geimpft (gehacktes Fleisch 24 Stunden bei 40° C. mit alkalisirtem Wasser in Berührung) 13 Tage in einer grossen Glasstöpselflasche bei 40° digerirt. Die Flasche wurde in den ersten Tagen offen, später geschlossen gehalten, öfters geschüttelt.

Die Verarbeitung der Faulflüssigkeit war so, wie wir sie wiederholt in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft angedeutet haben. Die Flüssigkeit wurde zuerst ohne Säurezusatz destillirt, das Destillat (A) angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether nimmt ausser Phenol resp. Kresol auch eine kleine Menge Säure auf, welche ihm durch Schütteln mit einer Lösung von kohlsaurem Natron entzogen wird. Aus der alkalischen Lösung wird die Säure wieder in Aether übergeführt. Die Hauptmenge der Säuren befindet sich indessen in dem Destillationsrückstand (B).

Derselbe wird eingedampft, mit Alkohol gefällt, der Alkoholauszug verdunstet, angesäuert, mit Aether ausge-

schüttelt, die aus den beiden vereinigten Aetherauszügen durch Abdestilliren erhaltenen Säuren werden an Natron gebunden, zur Entfernung von Spuren höherer flüchtigen fetten Säuren Chlorbaryum zugesetzt, das alkalische Filtrat zur Reinigung nochmals mit Aether geschüttelt, dann die Säuren wiederum in die ätherische Lösung übergeführt. Die so erhaltenen Lösungen aus zwei Versuchen mit je 10 gr. Tyrosin, das übrigens nicht ganz in Lösung ging, wurden vereinigt, verdunstet und der Rückstand im Dampfströmestillirt, die übergegangenen Säuren wurden nach Aufnahme in Aether und Abdestilliren dieses der fractionirten Destillation unterworfen, der um  $270^{\circ}$  übergegangene Antheil für sich aufgefangen; die nach dem Erkalten desselben erhaltene Krystallmasse stark abgepresst. Aus 20 gr. Tyrosin wurden so 1,2 gr. bei  $49^{\circ}$  schmelzende reine Hydrozimmtsäure erhalten.

Die Hydrozimmtsäure kann also aus dem Tyrosin durch Reduction hervorgehen. Beiläufig bemerkt, ist dieses wohl der erste Fall von Reduction der Hydroxylgruppe in einem Phenolderivat durch Fäulniss (also wohl durch nascirenden Wasserstoff). Dass die Tyrosingruppe des Eiweiss bei der Fäulniss derselben Umwandlung unterliegt, ist a priori wahrscheinlich. Es sprechen dafür aber auch Fäulnissversuche mit Leim und mit möglichst von der Tyrosingruppe bereitem Eiweiss: in beiden Fällen bilden sich nur sehr geringe Mengen nichthydroxylierter Säuren. Natürlich wollen wir nicht in Abrede stellen, dass ein Theil der nichthydroxylierten aromatischen Säuren auch aus Phenylamidosäuren hervorgehen kann.

Baumann's Auspruch bezieht sich allerdings nur auf die Phenyllessigsäure, es ist uns aber nach den beim Eiweiss gemachten Erfahrungen wahrscheinlich, dass es von äusseren Umständen, namentlich von der Dauer der Fäulniss abhängt, ob Phenyllessigsäure oder Phenylpropionsäure auftritt: die Quelle der beiden Säuren ist jedenfalls dieselbe. Wahrscheinlich kann auch das Tyrosin unter anderen Verhältnissen Phenyllessigsäure liefern, gerade so, wie aus dem

Tyrosin nach Baumann selbst bei langer Dauer der Fäulniss Oxyphenyllessigsäure entsteht (diese wurde, beiläufig bemerkt, auch in den erwähnten Versuchen aufgefunden, wie wir, die Angaben Baumann's bestätigend, erwähnen wollen, während in anderen Versuchen das Tyrosin Hydroparacumarsäure lieferte).

Zieht man in Betracht, dass bei allen Fütterungsversuchen mit Tyrosin immer nur verhältnissmässig geringe Mengen von Umwandlungsprodukten aufgefunden sind, so wird man zu der Vermuthung gedrängt, dass diese Reduction auch im Thierkörper stattfinden könnte: die Untersuchung des Harns würde darüber Aufschluss geben. Wir behalten uns vor, diese Vermuthung durch Versuche zu prüfen.

Baumann hat in der erwähnten Mittheilung auch eine Reihe von Angriffen, z. Th. gegen unsere gemeinsame Publikation, z. Th. an den Einen von uns (E. S.) gerichtet, gegen die wir nothgedrungen Verwahrung einlegen müssen. Der Einfachheit halber hat der Eine von uns (E. S.) die Abwehr dieser Angriffe übernommen, jedoch erklärt sich der Andere mit den Ausführungen, soweit sie ihn mitbetreffen, einverstanden.

1) Wir müssen dabei bleiben, dass die Ausführungen von Blendermann und Schotten den Anschein erwecken, als ob unsere Beobachtungen über die Bildung von aromatischen Oxy Säuren, d. h. hydroxylirten Carbonsäuren des Benzols aus Eiweiss lediglich eine Bestätigung der Angaben von Baumann über das Tyrosin seien, und dass Niemand den wahren Sachverhalt aus diesen Ausführungen erkennen kann. Wir haben die historischen Daten angeführt und die Quellen citirt, welche es Jedem, der sich für die Frage interessirt, ermöglichen, sich selbst ein Urtheil zu bilden. Wir gehen daher auf diesen Punkt nicht weiter ein, sondern constatiren nur nochmals, dass wir die Bildung der Oxy Säuren ganz unabhängig gefunden haben.

Baumann missfällt freilich der Plural, aber wir wissen nicht, wie man sich ausdrücken soll, wenn man von den Oxy Säuren als Gattungsbegriff spricht. Uebrigens hatten

wir auch schon die Hydroparacumarsäure, nur verunreinigt durch skatolbildende Substanz, längst in Händen, als die Mittheilung von Baumann erschien, ihre Auffindung unter den Fäulnisprodukten des Eiweisses unsererseits kann man nicht als Consequenz der Baumann'schen Beobachtungen über das Tyrosin betrachten, sie ist nicht durch diese veranlasst. Es wäre uns natürlich nicht schwer gewesen, die Oxysäure zu reinigen und mit der bekannten und darum leicht aufzufindenden Hydroparacumarsäure zu identificiren, begreiflicherweise aber war es für uns von weit grösserem Interesse, über die begleitende skatolbildende Substanz in's Klare zu kommen; dieser Umstand hat die Verzögerung der Publikation verursacht.

Dagegen müssen wir gegen die wunderliche Unterstellung von Baumann protestiren, als ob wir Zweifel daran gehegt hätten, dass die aus faulendem Eiweiss erhaltenen Oxysäuren aus der Tyrosingruppe desselben stammen. Baumann folgert dieses daraus, dass wir bei den Fütterungsversuchen mit Phenyllessigsäure auch eine etwaige Bildung von Oxysäure durch Oxydation im Benzolkern in Betracht gezogen haben. Wir haben in der citirten Arbeit angegeben, warum wir diese Versuche ausgeführt haben. Es geschah nur, um keine etwa noch mögliche Veränderung der Phenyllessigsäure im Organismus unberücksichtigt zu lassen.

Wir erkennen nicht nur jetzt an, dass die Oxysäuren aus der Tyrosingruppe stammen, sondern haben dieses stets anerkannt, wie dieses z. B. aus der Darstellung hervorgeht, welche ich (E. S.) in dem Buche: Die Lehre vom Harn, auf S. 26 gegeben habe. Es heisst daselbst:

«Es sind also im Eiweissmolekül wahrscheinlich mindestens drei aromatische Gruppen enthalten: 1) die Phenolgruppe. Dahin gehört das Tyrosin, die beiden aromatischen Oxysäuren und das aus ihnen hervorgehende Phenol und Kresol. Welche von diesen Substanzen sich in einem faulenden Gemisch findet, hängt von dem Grade der Fäulnis ab; als im Eiweiss präformirt ist nur die Tyrosingruppe

anzusehen. Natürlich findet man auch häufig, ja fast regelmässig diese Substanzen neben einander.»

Als weitere Gruppen sind dann die «Phenylgruppe» und die «Indolgruppe» bezeichnet.

Ich erinnere ferner daran, dass ich zu meinen ersten Fäulnisversuchen Hornsubstanz genommen habe, trotzdem dieselbe schwierig fault; ich bemerkte dabei<sup>1)</sup>: «ich wählte dieses Material, weil man wohl annehmen kann, dass es reich an aromatischer Substanz ist».

Natürlich konnte unter dem reichen Gehalt an aromatischer Substanz nichts Anderes verstanden sein, als die verhältnissmässig grosse Menge Tyrosin, welche die Hornsubstanz bekanntlich liefert. Und nun sollten wir, wenn irgend eine aromatische Säure aus dem Horn oder Eiweiss hervorgeht, nicht zuerst an das Tyrosin gedacht haben? noch dazu, da jene Gruppe die einzige war, die zu jener Zeit als im Eiweiss präformirt nachgewiesen war?

War also schon vor den Baumann'schen Tyrosin-Versuchen ein Zusammenhang der durch Fäulnis erhaltenen Oxysäure mit der Tyrosin-Gruppe des Eiweiss als wahrscheinlich zu vermuthen, so konnte nach denselben gewiss Niemand mehr an diesem Zusammenhang zweifeln.

Dass mit unseren Beobachtungen der Entstehung von Oxyphenyllessigsäure aus Eiweiss durch Fäulnis ein neues Gebiet der Forschung erschlossen wurde, haben wir nicht behauptet, wir glauben aber wohl, dass unsere Beobachtung eine Reihe von Fragen nahelegte, wie die nach der Entstehung der Oxyphenyllessigsäure bei der Darmfäulnis, über ihren Verbleib, über ihre Entstehung aus faulendem Eiweiss innerhalb des Körpers in Abscessen u. s. w., von deren Bearbeitung uns lediglich die intercurrirenden Versuche von Baumann mit Tyrosin abgehalten haben. Nur um mit Baumann nicht in Collision zu gerathen, haben wir diese Fragen nicht verfolgt, obwohl wir volles Anrecht darauf hatten. Wenn Baumann sagt, dass die Oxyphenyllessigsäure nicht die erste Oxysäure sei, die aus dem Eiweiss durch

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. II, S. 422.

Fäulniss erhalten ist, dass das Tyrosin selbst vielmehr als eine Oxysäure längst bekannt war, so lässt sich dieser Ausdruck dem Wortlaut nach allerdings aufrecht erhalten, wir haben aber, wie aus dem Zusammenhang auf's Klarste hervorgeht, unter Oxysäuren nie etwas Anderes verstanden als Oxycarbonsäuren des Benzols.

2) Ich habe Baumann niemals die Unabhängigkeit seiner Entdeckung der Entstehung des Phenols aus Eiweiss bestritten, ebensowenig ist es uns je eingefallen, die von und bei Baumann ausgeführten Untersuchungen als Consequenzen unserer Beobachtungen hinzustellen. Damit fallen auch die dahin gehenden Vorwürfe von Baumann. Der incriminirte Passus in dem Buche «die Lehre vom Harn» ist streng historisch und ich glaube nicht, dass er zu Irrthümern Veranlassung geben kann, wenn man ihn ohne Voreingenommenheit liest. Dagegen muss ich ebenso entschieden die Unabhängigkeit meiner Beobachtungen über das reichliche Auftreten von Phenol im Harn bei Heus mit allen daraus sich ergebenden Consequenzen aufrecht erhalten, die Baumann in Abrede stellt. Wenn Baumann sagt:

«Nachdem die Isolirung der Phenol-, resp. p-Kresol-schwefelsäure in ihren Kaliumsalzen aus dem Pferdeharn gelungen war, bekam die Frage nach der Entstehung beider Stoffe ein erneutes Interesse. Erst von da ab betheiligte sich E. Salkowski an diesen Untersuchungen» etc.

so habe ich gegen diese historische Darstellung nichts einzuwenden. Wer eine hervorragende Entdeckung macht, wie es die der Phenolschwefelsäuren und Aetherschwefelsäuren überhaupt ist, gewinnt damit naturgemäss einen gewissen Einfluss auf die Gedankenrichtung und auf die Arbeiten seiner Zeitgenossen. Von dieser allgemeinen Beeinflussung der Gedankenrichtung bis zur Auffindung eines neuen und nicht unwichtigen Factums, wie es die Beobachtung der pathologischen Phenolausscheidung war, ist aber noch ein weiter Schritt. Mit demselben Recht könnten die Fäulnissversuche von Baumann als Consequenz derer von Nencki

bezeichnet werden, da Nencki doch unzweifelhaft das Studium der bacteritischen Zersetzung der Eiweisskörper zuerst mit Erfolg begonnen und damit dieses wichtige Gebiet inauguriert hat.

Dass meine Beobachtung keine unwichtige war, geht aus Baumann's eigenen Worten (*loc. cit.*, S. 289) hervor: «Die Ansicht, dass das Phenol des Harns nur aus Pflanzennahrung stamme, war damals allgemein anerkannt.» Um so bemerkenswerther war die Auffindung in Fällen, in denen davon offenbar nicht die Rede sein konnte.

Baumann sagt freilich, diese Beobachtungen «hätten eventuell zu demselben Schluss führen können, den ich aus Beobachtungen am Hunde bereits gezogen hatte.» Allein diese Behauptung wird durch die Literaturangaben wenigstens nicht gestützt. Baumann spricht an den citirten Stellen nur davon, dass der Harn von mit Fleisch gefütterten Hunden stets kleine Mengen von phenolbildender Substanz enthalte, er sagt aber durchaus nicht, dass nach dieser Beobachtung als Quelle des Phenols das Eiweiss angesehen werden müsse. Baumann's erste Angabe über die Bildung des Phenols bei der Fäulniss ist fünf Monate später erschienen als meine Beobachtung über die pathologische Phenolausscheidung etc. Zieht man nun in Betracht, dass der Hundeharn in der Regel kein Phenol enthält, jedenfalls in der Regel nicht in solchen Mengen, dass es sich auf dem gewöhnlichen Wege nachweisen lässt (das wird jetzt wohl allgemein zugegeben), dass Schlüsse, auf Spuren allein begründet, bekanntlich ihr Missliches haben, sowie dass meine Beobachtungen den richtigen Schluss über das Material für die Entstehung des Phenols sehr nahe legten, zieht man dieses alles in Betracht, so wird es einigermaßen schwer, anzunehmen, dass meine Beobachtungen durchaus keinen Einfluss auf die Baumann'sche Entdeckung der Bildung des Phenols aus Eiweiss gehabt haben sollten. Es ist doch auffällig, dass Jemand, der eine wichtige Idee durch die Beobachtungen Anderer gefährdet sieht — und Baumann musste sie für gefährdet halten, denn im Besitz seiner Ideen

1) Pflüger's Archiv, Bd. 12, S. 67 und Bd. 13, S. 288.



musste ihm ja das Auftreten von Phenol im Harn bei Heus und nach Einspritzung von (unreinem) Indol in seinen Gründen klar sein — sich eine Reihe von Monaten Zeit lässt, ehe er den entscheidenden Versuch anstellt, resp. publicirt. Dazu kommt noch, dass gerade diese meine Beobachtung von Baumann mit auffallender Geringschätzung behandelt wird, wofür unten ein Beispiel. Doch mag dieses auf sich beruhen, ich habe nirgends gesagt, «dass das der ganzen Reihe von Untersuchungen über die Entstehung zu Grunde gelegte Experiment» eine Consequenz meiner Beobachtungen sei. Ich glaube das auch keineswegs, wenn ich es auch für wahrscheinlich halte, dass auf dasselbe ein gewisser Einfluss bestanden hat. Thatsächlich habe ich einen solchen Anspruch nie erhoben und bin erst durch den dahin gehenden Vorwurf von Baumann zu dieser ganzen Erörterung veranlasst worden.

Baumann sagt nun aber weiter noch: «meiner Publication über die Entstehung des Phenols folgten die Versuche Salkowski's über vermehrte Ausscheidung von Phenol bei Darmunterbindungen».

Das erweckt den Anschein, als ob ich die Darmunterbindungen auf Grund der Baumann'schen Entdeckung über die Bildung des Phenols angestellt hätte. Das ist durchaus unrichtig.

Meine Mittheilung folgte der Baumann'schen im nächsten Heft der Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Nun erschien das Heft, welches die Mittheilung von Baumann brachte, am 23. April 1877, meine Mittheilung trägt als Datum des Einlaufes den 29. April. Nach dem Lesen der Publication von Baumann blieben mir also noch fünf bis sechs Tage Zeit. Kann nun Jemand glauben, dass ich eine «grosse Reihe von Darmunterbindungen» (mit den daran sich schliessenden ausführlichen Urinuntersuchungen) von denen einzelne speciell angeführt sind, in dieser Zeit von 5–6 Tagen erst ausgeführt habe? Thatsächlich hatte ich fast das ganze Wintersemester daran gearbeitet und meine sämtlichen zehn Unterbindungsversuche an Hunden waren beendet, als die Notiz von Baumann erschien.

3) Wenn Baumann schliesslich meint, unsere Reclamation käme etwas post festum, sie hätte schon weit früher erhoben und gegen ihn selbst gerichtet werden müssen, so kann man ihm darin nicht so ganz Unrecht geben. Gegründete Veranlassung zu Reclamationen haben seine Publicationen und die seiner Schüler oft genug geliefert, nicht nur die eine von ihm selbst angeführte Stelle, in welcher er so freundlich ist, unsere früheren Befunde als Ergänzung der seinigen zu acceptiren. Ich gehe nur ungern auf diesen Punkt ein, weil des Streites kein Ende sein würde, wenn ich alle Einzelheiten anführen wollte. Um nur ein Beispiel zu erwähnen: Baumann lässt es zu, dass Blendermann schreibt: <sup>1)</sup>

«Hiermit stehen im Einklang die zahlreichen Beobachtungen von Brieger über das Auftreten reichlicher Mengen von Phenolen in einer Reihe von Krankheiten, ferner die analogen Angaben Salkowski's» u. s. w.

~~Also~~ ich soll «analoge» Angaben gemacht haben zu Beobachtungen, welche etwa 1½ Jahre später erschienen sind, als die meinigen? Entspricht das etwa auch dem historischen Sachverhalt?

Baumann wird sehr wohl wissen, dass es zahlreiche persönliche Gründe gibt, welche den Angegriffenen oder Benachtheiligten unter Umständen davon abhalten, sein Recht sofort zu wahren, und es wird ihm auch klar sein, dass solche Gründe für die Vermeidung literarischen Streites in diesem Falle in ganz besonders hohem Grade vorliegen. Diese persönlichen Gründe sind es, die uns so lange schweigen liessen. Keineswegs tragen wir, wie Baumann zu meinen scheint, Verlangen, an den Früchten seiner Arbeiten Antheil zu haben, und reclamiren aus diesem Grunde etwa erst jetzt.

Wir haben uns freiwillig eine Reihe von Consequenzen aus unseren Arbeiten begeben, um nicht mit Baumann in Conflict zu gerathen. Dass dieses trotzdem geschehen ist, zeigt uns nur, dass diese Politik sachlicher und literarischer Zurückhaltung Baumann gegenüber eine falsche war.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 239.