

"Auf diese Entdeckung lege ich einigen Werth und ärgere mich, dass sie mir entrissen worden ist": Friedrich Wöhler und die Hippursäure

Prof. Dr. Dr. Johannes Büttner, Wilhelm-Dusche-Weg 12,
30916 Isernhagen <joh.buettner@t-online.de>

In einem Brief, den Friedrich Wöhler (1800-1882) 1846 an Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) schrieb, heißt es:

Ich komme noch einmal auf die Hippursäure zurück ... Auf diese Entdeckung lege ich einigen Werth und ärgere mich, dass sie mir entrissen worden ist. ¹

Geht man dieser Bemerkung nach, so stößt man auf eine wissenschaftliche Frage, die Wöhler über Jahrzehnte beschäftigt hat und deren Bearbeitung ihn zu einem Mitbegründer der im 19. Jahrhundert entstehenden Physiologischen Chemie werden ließ. In der chemiehistorischen Literatur werden Wöhlers Arbeiten zur Physiologischen Chemie meist nur am Rande erwähnt. Sie stehen ganz im Schatten seiner Harnstoffsynthese aus Ammoniumcyanat.

Wöhler hatte 1820 in Marburg begonnen, Medizin zu studieren. Nach einem Jahr wechselte er an die Heidelberger Universität, wo er sich besonders dem Chemiker Leopold Gmelin (1788-1853) und dem Anatomen und Physiologen Friedrich Tiedemann (1781-1861) anschloss, in deren Laboratorien er arbeitete. Gmelin und Tiedemann waren in dieser Zeit mit einer großen experimentellen Studie beschäftigt, die den chemischen und physiologischen Vorgängen bei der tierischen Verdauung galt. ²

1823 hatten Tiedemann und Gmelin für die Heidelberger Medizinische Fakultät eine Preisfrage ausgeschrieben, die mit ihren Arbeiten über die Verdauung in engem Zusammenhang stand. Die Aufgabe, die in lateinischer Sprache formuliert war, lautete:

Welche Substanzen, durch den Mund oder auf eine andere Weise in den Körper der Menschen oder Tiere gebracht, gelangen in den Harn, und was kann man hieraus schließen? ³

Wöhler widmete sich dieser Aufgabe und untersuchte mehr als 50 Stoffe, soweit möglich reine Substanzen, die er selbst einnahm oder einem Hund oder Pferd verabreichte. ⁴ Im Harn suchte er mit chemischen Methoden nach der verabreichten Substanz bzw. nach chemisch veränderten Produkten. Die Schwierigkeiten, Urin beim Hund zu gewinnen, konnte er lösen, weil er einen Hund fand, "der die gute Eigenschaft hatte, den Urin zu lassen, wenn man ihm Angst machte". ⁵

Bevor wir uns Wöhlers Experiment mit Benzoesäure zuwenden, sei erwähnt, dass er bei seinen Versuchen erstmals Oxidationen und Reduktionen beim Durchgang von Stoffen durch den Organismus nachweisen konnte. So die teilweise Oxidation von "Hydrothionsaurem Kali" (heute Kaliumsulfid) zu Sulfat und die Reduktion von Jod zu Jodid sowie von "rotem Blutlaugensalz" (Hexacyanoferrat-III) zu "gelbem Blutlaugensalz" (Hexacyanoferrat-II) (Abb. 1).

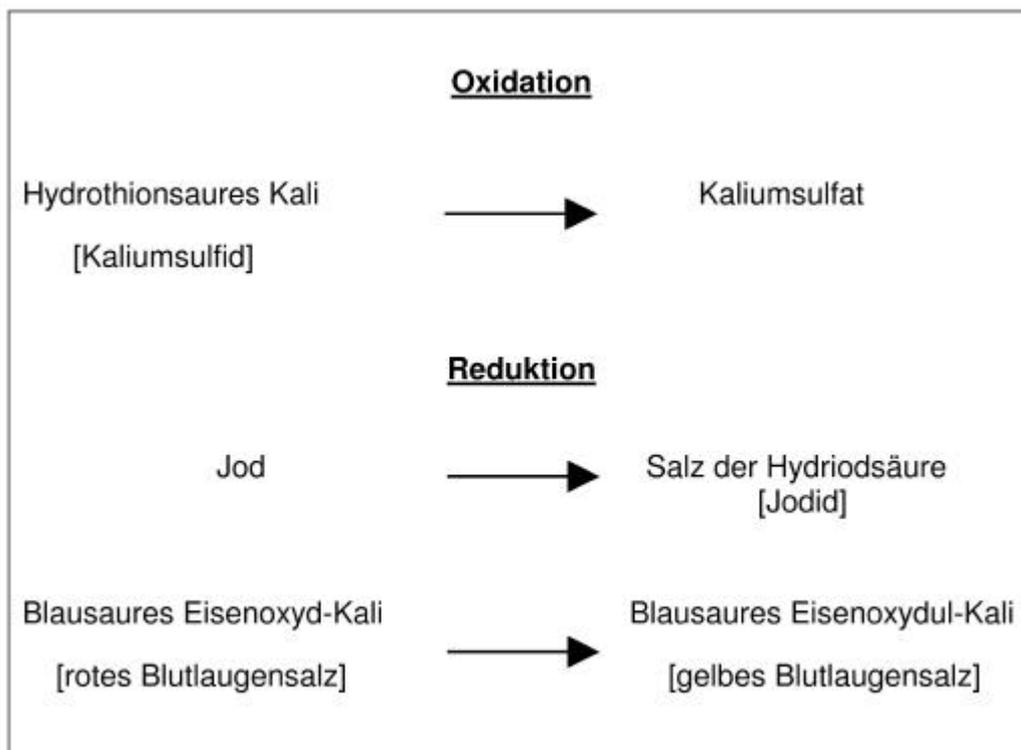


Abb. 1: Oxidations- und Reduktionsprozesse im tierischen Stoffwechsel

Bei den von Wöhler untersuchten organischen Stoffen waren die Säuren besonders stark vertreten, was sich daraus erklärt, dass sich diese Verbindungen im Allgemeinen durch Kristallisation (als Salze) leicht in reiner Form gewinnen lassen. Für unser Thema ist nun sein Versuch mit Benzoesäure besonders wichtig. Der Franzose Hilaire Martin Rouelle (1718-1779) hatte diese Säure im Urin der Kuh und des Kamels gefunden.⁶ Sie zeigte bei der Sublimation den typischen Geruch des aus Asien kommenden Benzoëharzes. Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) gelang 1775 die Isolierung und Charakterisierung.⁷ Als Antoine François Fourcroy (1755-1809) und Nicolas Louis Vauquelin (1763-1829) bei einer umfangreichen Untersuchung über den Urin von Tieren⁸ zeigten, dass aus dem Urin grasfressender Tiere große Mengen Benzoesäure gewonnen werden können, erregte dies die Aufmerksamkeit der Zeitgenossen. Weniger aus physiologischem Interesse als vor allem deshalb, weil man hoffte, auf diese Weise die teuren "Benzoëblumen" - wie die Benzoesäure genannt wurde - billiger zu erhalten, welche als desinfizierendes Arzneimittel offizinell waren.

Wöhler verabreichte seinem Hund $\frac{1}{2}$ Drachme (ca. 1,9 g) Benzoesäure. Der ausgeschiedene Urin enthielt eine Substanz, die er auf Grund der Löslichkeit für unveränderte Benzoesäure hielt. Ihm fiel eine etwas abweichende Kristallform auf. Aber er kam zu dem Schluss, dass Benzoesäure unverändert ausgeschieden wird. Allerdings vermerkte er, dass die Benzoesäure "nicht in freiem Zustande in diesem Harne enthalten ist, sondern mit irgendeiner Basis verbunden", d.h. als Salz vorlag.⁹

Fünf Jahre nach Wöhlers Publikation entdeckte Justus Liebig (1803-1873) 1829 im Harn grasfressender Tiere eine neue stickstoffhaltige organische Säure, die er Hippursäure nannte.¹⁰ Er stellte einen Zusammenhang mit der Benzoesäure fest, ließ aber zunächst offen, ob es sich um "eine Verbindung von Benzoesäure mit einem unbekanntem zusammengesetzten organischen Körper, oder ... eine eigenthümliche Säure" handelt, "als deren Zersetzungsprodukt die Benzoesäure auftritt".

Wöhler erhielt von Liebig sogleich eine Probe der neuen Hippursäure.¹¹ Er informierte auch Berzelius über Liebig's Entdeckung. Berzelius hielt diese aber für "geschwind und unfertig, nachlässig gemacht" und schrieb an Wöhler: "Es wäre wohl wert gewesen, etwas eingehender zu untersuchen, ob sie Benzoesäure mit noch einem anderen Stoff ist, oder nicht". Auch der Name "Hippursäure" (gebildet aus ἵππος = Pferd und ὕρην = Urin), missfiel Berzelius, es sei ein "Notbehelfsname", besser sei "Harnbenzoësäure".¹²

Es ist anzunehmen, dass sich Wöhler an seine Heidelberger Untersuchungen über die Ausscheidung von Benzoesäure beim Hund erinnerte. Aber erst ein Jahr nach

Liebigs Entdeckung kam er dazu, seinen damaligen Versuch zu wiederholen. Über die Gründe für diese Verzögerung schrieb Wöhler, der im Sommer 1830 geheiratet hatte, an Liebig: "1. eine junge Frau, 2. die eilige Übersetzung der Thierchemie, 3. ein durch das hohe Wasser feucht und unangenehm gewordenes Laboratorium, 4. eine Masse von Unterrichtsstunden." ¹³

Im Winter 1830 schrieb Wöhler an Liebig, mit dem er inzwischen befreundet war: "Was sagst Du dazu, daß, wenn man einem Hunde Benzoësäure zu fressen gibt, er Hippursäure pißt?" ¹⁴

Ob Wöhler die in Heidelberg aus dem Hundeurin isolierte Verbindung fälschlicherweise für Benzoessäure hielt, oder ob die Hippursäure durch die bei der Isolierung benutzte Salpetersäure in Benzoessäure verwandelt wurde, ¹⁵ ist heute nicht mehr zu klären. Möglicherweise war auch die Ähnlichkeit der Kristalle von Benzoessäure und Hippursäure der Grund für die Verwechslung (Abb. 2).

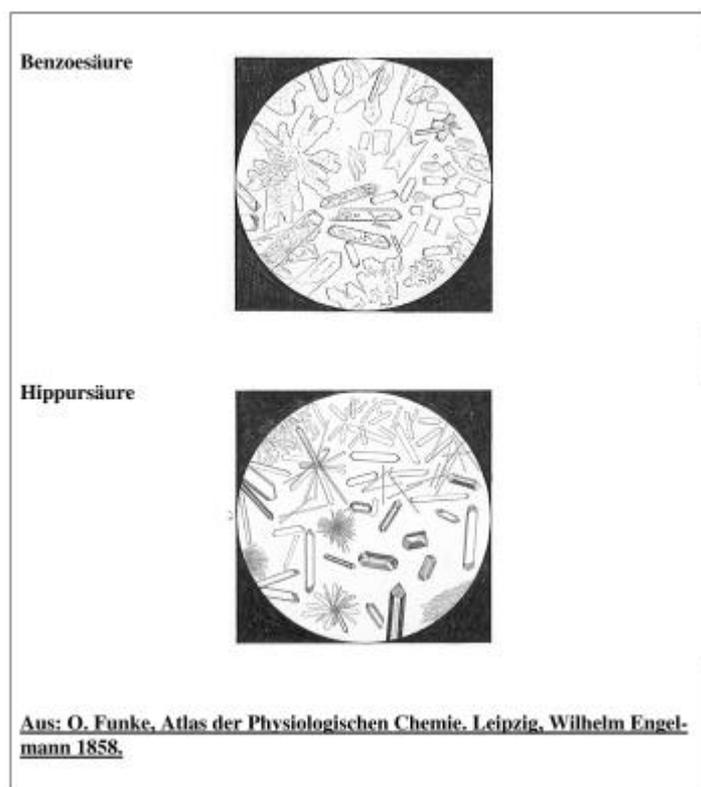


Abb. 2: Kristalle von Benzoessäure und Hippursäure

Als Wöhler zu Beginn des Jahres 1831 an der Übersetzung von Berzelius' Text für die Tierchemie arbeitete, fügte er eine Fußnote in die Übersetzung ein, in welcher er auf die Entstehung von Hippursäure aus Benzoessäure hinweist:

Es wäre möglich, daß hierbei die Benzoësäure in Harnbenzoësäure umgewandelt worden sei. Wenigstens stimmen die schönen, soliden Kristalle der Säure, welche ich auf diese Weise aus dem Harn eines Hundes abscheiden konnte, der Benzoësäure gefressen hatte, in ihrem äußeren Aussehen mehr mit der Harnbenzoësäure als mit Benzoësäure überein.¹⁶

Nachdem Wöhler 1832 an die Gewerbeschule in Kassel gegangen war, traten physiologisch-chemische Arbeiten zurück. Erst in Göttingen, wo er 1836 den Lehrstuhl für Chemie übernommen hatte, auf dessen Verbleib in der medizinischen Fakultät er bestanden hatte, wurden auch wieder physiologische Fragen bearbeitet.

1841 wurde das Hippursäureproblem wieder aktuell. Der englische Arzt und Chemiker Alexander Ure (?-1866) berichtete über die Hippursäureausscheidung im Urin beim Menschen nach Verabreichung von Benzoësäure.¹⁷ Die Arbeit wurde rasch bekannt, da Ure die Verabreichung von Benzoësäure als Heilmittel bei der Gicht vorschlug, in der irrigen Annahme, dass die Hippursäure die Harnsäure des Gichtkranken im Harn in Lösung hält, so dass sich keine Blasensteine bilden können. Auch Berzelius, der an Gicht litt, war an Ures "Entdeckung" sehr interessiert. Er schrieb an Wöhler:

Da ich selbst eine lebendige Harnsäurefabrik bin und jedesmal, wenn die Fabrikation zunimmt, an Gichtschmerzen leide, so möchte ich wohl versuchen, ob die Benzoësäure den Gichtanfall aufhebt, indem sie die Harnsäure mehr auflöst.¹⁸

Wöhler beauftragte den Medizinstudenten Wilhelm Keller (1818-?) mit einer ausführlichen Untersuchung. Keller war zuvor bei Liebig in Gießen gewesen und ist auf dem berühmten Bild des Liebig-Laboratoriums von Wilhelm Trautschold (1815-1877) im Gespräch mit Heinrich Will (1812-1890) zu sehen. Keller nahm im Selbstversuch 2 g Benzoësäure ein. Er beobachtete in der Nacht einen starken Schweißausbruch. In dem ausgeschiedenen Urin konnte er sicher Hippursäure nachweisen. Die Arbeit wurde an Liebig zur Publikation in den "Annalen" eingereicht.¹⁹

Liebig, der gerade an seiner "Thier-Chemie" schrieb, reagierte begeistert auf Kellers Arbeit und schrieb an Wöhler:

Die Thatsache, die Ihr, Du und Keller beobachtet habt, die Entstehung der Hippursäure aus Benzoësäure, ist für mich von der außerordentlichsten Wichtigkeit ... Ich werde sie im Anhang meiner Physiologie ... anführen.²⁰

Die Hippursäure fand bei Chemikern und Medizinern großes Interesse. Aber noch war ihre chemische Struktur nicht bekannt. 1845 konnte dann der französi-

sche Chemiker Victor Dessaigues (1800-1885) Hippursäure zerlegen in Benzoesäure und "Leimsüß", die Aminosäure Glycocoll oder Glycin,²¹ die Henri Bracconot (1780-1855) 1820 aus Gelatine gewonnen hatte.²² 1848 gelang Dessaigues die Synthese der Hippursäure.²³

Für ein genaueres Verständnis der Bildung der Hippursäure im Stoffwechsel war die Kenntnis der chemischen Konstitution der beteiligten Stoffe erforderlich. Die Hypothesen, welche Liebig in seiner "Thier-Chemie" 1842 allein auf Grund von Summenformeln aufgestellt hatte, waren oft fehlerhaft gewesen.²⁴ Die wichtigste Frage war: Wie ist die Aminosäure mit der Benzoesäure verknüpft? Es wurden mehrere Vorschläge für die Konstitution gemacht. Der Liebig-Schüler Adolph Strecker (1822-1871) schlug 1851 die Konstitution einer "gepaarten Verbindung" vor,²⁵ wie sie Charles Gerhardt (1833-1902) 1839 definiert hatte.²⁶ Auch Wöhler hatte 1846 in einem Brief an Berzelius vorgeschlagen, die Hippursäure im Lehrbuch als "copulierte Verbindung" abzuhandeln.²⁷

Damit war deutlich geworden, daß im tierischen Organismus ein Fremdstoff, die Benzoesäure, mit dem körpereigenen Stoff Glycin "gepaart" wird und als Hippursäure im Urin ausgeschieden wird (Abb. 3).

Wöhler hat 1848 zusammen mit dem späteren Kliniker Friedrich Theodor Freichs (1819-1885) weitere eigene Studien über die Ausscheidung von verabreichten Fremdstoffen im Urin unternommen, wobei sie z. B. zeigen konnten, daß Benzaldehyd ("blausäurefreies Bittermandelöl") - nach vorangehender Oxidation im Körper - ebenfalls in Hippursäure verwandelt wird.

Inzwischen wusste man aus zahlreichen Untersuchungen, dass Hippursäure im Urin bei Pflanzenfressern regelmäßig, bei Fleischfressern gelegentlich ausgeschieden wird. Aber welches war die Quelle für die Bildung der Hippursäure im Tierkörper? Stammt sie aus der Nahrung oder entsteht sie durch einen Stoffwechselfvorgang? Die Versuche von Wöhler, Keller, Ure und anderen hatten es wahrscheinlich gemacht, dass die Hippursäure aus Benzoesäure gebildet wird. Es begann eine intensive Suche, woher die Benzoesäure stammen könnte. Der Verdacht richtete sich auf die aufgenommene Nahrung. Die auffälligen Unterschiede zwischen Pflanzenfressern und Fleischfressern ließen daran denken, dass sie besonders im Pflanzenfutter enthalten ist. In Göttingen wurde 1857 unter dem Einfluss von Wöhler eine akademische Preisfrage ausgeschrieben. Wöhlers Schüler Wilhelm Hallwachs (1834-1881)²⁸ und der Göttinger Student August Weismann (1834-1914)²⁹ - später ein berühmter Biologe - führten unabhängig voneinander Fütterungsversuche aus, die das den Tieren verabreichte Pflanzenfutter als Quelle der Benzoesäure wahrscheinlich machten. Beide Arbeiten wurden mit dem Preis ausgezeichnet.

war, unternahm ausgedehnte experimentelle Studien. Er kam zu dem Schluss, dass die Cuticula der Pflanzenzellen eine Quelle für die Benzoesäure ist. Man versteht darunter einen Saum nichtorganisierter Substanz, welcher von den Epithelzellen der Pflanzen abgegeben wird und außen auf den Pflanzenzellen aufliegt.³⁰ Umfangreiche Studien in den neuen landwirtschaftlichen Versuchsstationen (z. B. durch Wilhelm Henneberg (1825-1890) in Göttingen-Weende) ergaben eindeutig einen Zusammenhang zwischen der Hippursäureausscheidung und der Menge des aufgenommenen "Rauhfutters" (Stroh und Heu), das viel von der Cuticula-Substanz enthält.³¹ In Meissners Laboratorium hat übrigens der junge Robert Koch (1843-1910) als Student eine experimentelle Arbeit ausgeführt, in welcher es um die Ausscheidung von Bernsteinsäure im Harn ging, die man auch als Quelle der Hippursäure verdächtigt hatte.³²

Offen blieb zunächst, woher die geringe Ausscheidung von Hippursäure beim Fleischfresser stammt. Man vermutete, dass aus körpereigenem Eiweiß Benzoesäure gebildet werden kann. Man kannte inzwischen das Tyrosin, das Liebig 1846 entdeckt hatte, als aromatischen Baustein des Eiweißes.³³ Eugen Baumann (1846-1896), ein Schüler von Felix Hoppe-Seyler (1825-1895) in Straßburg, konnte später zeigen, daß beim Fleischfresser durch Fäulnisvorgänge von Proteinen im Darm Hippursäure im Urin erscheint.³⁴

Die zahlreichen experimentellen Arbeiten über die Bildung der Hippursäure im Tierkörper hatten das Interesse an der Erforschung der chemischen Stoffwechselwege geweckt. Liebig hatte in seiner "Thier-Chemie" ein theoretisches Gedankengebäude entwickelt, wie Stoffwechselvorgänge chemisch ablaufen könnten. Wöhlers Arbeit von 1824 hatte gezeigt, wie man diese Fragen durch Tierversuche angehen kann. Die Hippursäure war ein erstes Beispiel für das neue Arbeitsgebiet der chemischen Stoffwechselforschung.³⁵

Die Erforschung eines anderen wichtigen Stoffwechselvorgangs wurde 1851, ebenfalls bei Wöhler, durch eine Entdeckung seines Assistenten Georg Städeler (1821-1871) eingeleitet, der im Harn von Kühen Phenol entdeckte.³⁶ Später konnte Eugen Baumann nachweisen, dass auch in diesem Fall eine "gepaarte Verbindung" entsteht, indem das Phenol mit Schwefelsäure verknüpft wird. Die so entstandene "gepaarte Schwefelsäure" ist gut wasserlöslich und kann so leicht im Urin ausgeschieden werden. Die Bildung von "gepaarten Verbindungen" konnte damit als eine "Entgiftungsreaktion" des tierischen Organismus verstanden werden. In einem richtungweisenden Habilitationsvortrag schilderte Baumann, der 1878 zum Leiter der chemischen Abteilung des Berliner Physiologischen Instituts berufen wurde, die "synthetischen Prozesse im Thierkörper" im Zusammenhang.³⁷ Mit Baumanns Arbeit beginnt ein neuer Abschnitt der Stoffwechselforschung (Abb. 4).

Konjugation	Produkt	Beschrieben von
Glycin	Hippursäure	Wöhler (1831) Ure (1841) Keller (1842)
Glucuronsäure	Glucuronide	Jaffe (1874)
Sulfat	„Gepaarte Schwefelsäuren“	Baumann (1876)
Ornithin	Ornithursäure	Jaffe (1877)
Cystein	Mercaptursäuren	Jaffe (1879) Baumann (1879)

Abb. 4: Entdeckung von Konjugations-Reaktionen zur Entgiftung im Tierkörper

Friedrich Wöhler hat 1824 die Tür aufgestoßen zu einem neuen und für die Medizin außerordentlich wichtigen Forschungsgebiet. Er hat gezeigt, wie man den Stoffwechsel im Organismus mit chemischen Methoden und unter Verwendung von definierten chemischen Verbindungen untersuchen kann. In den folgenden Jahrzehnten hat er mit eigenen Arbeiten wie auch denen seiner Schüler weitere wichtige Beiträge zur Erforschung von Stoffwechselfvorgängen, von "metabolic pathways", geliefert. Dass die Entdeckung der Hippursäure-Bildung im tierischen Organismus nicht ihm zugerechnet wird, weil er sie nicht sogleich in üblicher Weise publizierte, hat ihn geärgert, schmälert aber nicht die Bedeutung seiner Arbeit.

1 Jöns Jacob Berzelius, Friedrich Wöhler, *Briefwechsel zwischen J. Berzelius und F. Wöhler. Königliche Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen*, O. Wallach [Hrsg.], Neudruck der Auflage 1901, Vaduz/Liechtenstein: Sändig Reprint Verlag, 1966, 2 Bände. Brief Wöhler an Berzelius 20. März 1846.

- 2 Friedrich Tiedemann, Leopold Gmelin, *Die Verdauung nach Versuchen*, Heidelberg / Leipzig: K. Groos, 1826-1827, 2 Bände. Als dieses Werk erschien, war Wöhler bereits Lehrer an der Berliner Gewerbeschule.
- 3 "Quae materiae in corpus hominum aut animalium per os aliove modo ingestae, seu integrae seu mutatae in eorum urina detegi possunt et quid inde concludere licet?". Siehe: Johannes Valentin, *Friedrich Wöhler*, (Grosse Naturforscher, Frickhinger, H. W. (Herausgeber); Bd. 7), Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1949, S. 28.
- 4 [Friedrich] Wöhler, "Versuche über den Übergang von Materien in den Harn", *Zeitschrift für Physiologie*, 1 (1824), S. 125-146 und 290-317.
- 5 Wöhler, wie Anm. 4, S. 127.
- 6 [Hilaire Martin] Rouelle, "Observations sur l'urine humaine, & sur celles des vaches & de cheval, comparées ensemble", *Journal de Médecine, Chirurgie et Pharmacie* [Paris], 11 (1773), S. 451-468.
- 7 Carl Wilhelm Scheele, *Anmärkingar om Benzoe-Salted. Kgl. Vetenskaps Academiens Handlingar*, Stockholm 36 (1775), S. 123-133.
- 8 [Antoine François] Fourcroy, [Louis Nicolas] Vauquelin, "Mémoire sur l'urine du cheval comparée à l'urine de l'homme, et sur plusieurs points de physique animale", *Mémoires de la Classe des sciences mathématiques et physiques de l'Institut national de France* [Paris], 2 (1799), S. 431-459.
- 9 Wöhler, wie Anm. 4, S. 143.
- 10 Justus Liebig, "Über die Säure, welche in dem Harn der grasfressenden vierfüßigen Thiere enthalten ist", *Annalen der Physik und Chemie* (Poggendorff), 17 (1829), S. 389-399. In einer späteren Arbeit korrigierte Liebig die zunächst angegebene Formel: Justus Liebig, "Ueber die Zusammensetzung der Hippursäure", *Annalen der Pharmacie*, 12 (1834), S. 20-24.
- 11 Aus Justus Liebig's und Friedrich Wöhler's Briefwechsel in den Jahren 1829-1873. A. W. Hofmann, Emilie Woehler [Hrsg.]. Braunschweig: Vieweg, 1888. Brief Liebig an Wöhler vom 29. November 1829.
- 12 Berzelius, wie Anm. 1. Brief Berzelius an Wöhler vom 09. April 1830.
- 13 Liebig und Wöhler, wie Anm. 10. Brief Wöhler an Liebig vom 26. Juli 1830.
- 14 Liebig und Wöhler, wie Anm. 10. Brief Wöhler an Liebig vom 28. November 1830.
- 15 Bemerkung in: Friedrich Wöhler, *Grundriss der Chemie*, Berlin: Duncker u. Humblot, Zweiter Theil. Organische Chemie, 1840, S. 148.
- 16 Jöns Jacob Berzelius, *Lehrbuch der Thierchemie*, Friedrich Wöhler [Übers.], 2. Auflage. Dresden: Arnoldische Buchhandlung, 1831. (Band 4 des Lehrbuchs der Chemie, nach des Verfassers schwedischer Bearbeitung der Blöde-Palmstedt'schen Auflage übersetzt von F. Wöhler), S. 376.

- 17 Alexander Ure, "On the conversion of benzoic acid into hippuric acid in the human subject", *Pharmaceutical Journal and Transactions*, 1 (1841), S. 650-653.
- 18 Berzelius, wie Anm. 1. Brief Berzelius an Wöhler vom 2. August 1842.
- 19 Wilh[elm] Keller, "Ueber die Umwandlung der Benzoessäure in Hippursäure", *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 43 (1842), S. 108-111.
- 20 Liebig und Wöhler, wie Anm. 10. Brief Liebig an Wöhler vom März 1842. Und in einer Note zu diesem Anhang in seiner "Thier-Chemie" wies Liebig auf den chemischen Prozeß hin, in welchem eine stickstofffreie Verbindung, die Benzoessäure, durch eine Umsetzung mit stickstoffhaltigen Verbindungen des thierischen Körpers in einem Stoffwechselvorgang in eine andere Verbindung, die Hippursäure, überführt wird. Siehe: Justus Liebig, *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie*, 1. Auflage, Braunschweig: Friedrich Vieweg und Sohn, 1842, S. 338.
- 21 Victor Dessesaignes, "Nouvelles recherches sur l'acide hippurique, l'acide benzoique et le sucre de gélatine", *Comptes-rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences* [Paris], 21 (1845), S. 1224-1227.
- 22 Henri Braconnot, "Sur la conversion des matières animales en nouvelles substances par le moyen de l'acide sulfurique", *Annales de chimie et de physique* [Paris], 13 (1820), S. 113-125.
- 23 [Victor] Dessesaignes, "Note sur la régénération de l'acide hippurique", *Comptes-rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences* [Paris], 37 (1853), S. 251-252.
- 24 Liebig diskutierte die Bildung von Hippursäure und Harnstoff aus Protein und Harnsäure. Siehe: Liebig, wie Anm. 19, S. 154.
- 25 Strecker hat 1851 zusammen mit seinem Schüler Socoloff durch Reaktion der Hippursäure mit salpetriger Säure die "gepaarte Säure" Benzoglykolsäure sowie Stickstoff und Wasser erhalten und damit die Struktur der Hippursäure als "Amid" der Benzoglykolsäure bewiesen. Siehe: Nicolaus Socoloff, Adolph Strecker, "Untersuchung einiger aus der Hippursäure entstehenden Producte", *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 80 (1851), S. 17-43.
- 26 Charles Gerhardt hatte eine Gruppe von Verbindungen, bei denen ein organischer Stoff mit einem neutralen Stoff, meist unter Wasserabspaltung, verknüpft ist, als "combinaison par accouplement" (deutsch "copulierte" oder "gepaarte" Verbindung) bezeichnet. Die neutrale Verbindung wird als "Copula" oder "Paarling" bezeichnet. Die Hippursäure war ein wichtiges Beispiel. Siehe: Charles Gerhardt, "Sur la constitution des sels organiques à acides complexes, et leur rapports avec les sels ammoniacaux", *Annales de chimie et de physique*, 72 (1839), S. 184-214.
- 27 Berzelius, wie Anm. 1. Brief Wöhler an Berzelius vom 20. März 1846.
- 28 Wilhelm Hallwachs, *Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser*, Göttingen: Dieterichsche Univ.-Buchdruckerei, 1857.
- 29 August Weismann, *Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser*, Göttingen: Dieterichsche Universitäts-Buchdruckerei (W. Fr. Kästner), 1857.

- 30 Die Cuticula wurde zuerst von dem Botaniker Adolphe Théodore Brongniart (1801-1876) beschrieben. Der Botaniker Hugo von Mohl untersuchte sie genauer. Siehe: Mohl, Hugo von: Ueber die Cuticula. In: Vermischte Schriften botanischen Inhalts. Tübingen: Fues, 1845. Georg Meissner konnte experimentell wahrscheinlich machen, daß in der Cuticula Stoffe eingelagert sind, die im Körper der Pflanzenfresser freigesetzt und zu Hippursäure umgesetzt werden. Siehe: G[eorg] Meissner, C. U. Shepard, *Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus*, Hannover: Hahnsche Buchhandlung, 1866, S. 123 ff.
- 31 Wilhelm Henneberg, Friedrich Stohmann, *Ueber die Ausnutzung der Futterstoffe durch das volljährige Rind*, Braunschweig: C. A. Schwetschke, 1864.
- 32 R[obert] Koch, "Über das Entstehen der Bernsteinsäure im menschlichen Organismus", *Zeitschrift für rationelle Medicin* [3.Reihe], 24 (1865), S. 264-274. Ich danke Herrn Dr. G. Beer, Göttingen, für die Recherche im Göttinger Universitätsarchiv, welche die Identität des Autors mit Robert Koch bestätigt hat.
- 33 J[ustus] Liebig, "Baldriansäure und ein neuer Körper aus Käsestoff", *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 57 (1846), S. 127-129.
- 34 E[ugen] Baumann, "Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis", *Zeitschrift für Physiologische Chemie* 10 (1886), S. 123-133.
- 35 Ende der 1860er Jahre begannen dann systematische chemische Studien, um Stoffwechselwege aufzufinden. Ein hervorragendes Beispiel ist die Erforschung des Stoffwechsels aromatischer Verbindungen, für die sich in Berlin eine Arbeitsgruppe um Otto Schultzen (1837-1875) und Marcell Nencki (1847-1901) bildete, die im Laboratorium der Medizinischen Klinik der Charité in Berlin arbeiteten. Friedrich Theodor v. Frerichs, der Schüler Wöhlers (siehe oben), hatte 1859 die Leitung dieser Klinik übernommen. In Frerichs Klinik war auch Paul Ehrlich (1854-1915) mit seinen farbenanalytischen Studien tätig. Schultzen hatte auch die Zusammenarbeit mit dem Chemiker Carl Graebe (1841-1927) gesucht, der damals als Assistent von Adolf v. Baeyer im Laboratorium der Berliner Gewerbeschule arbeitete. Schultzen, Nencki und Graebe erforschten systematisch und erfolgreich den Stoffwechsel aromatischer Verbindungen.
Siehe: C[arl] Graebe, Otto Schultzen, "Ueber das Verhalten der aromatischen Säuren beim Durchgang durch den thierischen Organismus", *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 142 (1867), S. 345-350; O[tto] Schultzen, Bernhard Naunyn, "Ueber das Verhalten der Kohlenwasserstoffe im Organismus", *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*, 1867, S. 349-357.
- 36 G[eorg] Städeler, "Ueber die flüchtigen Säuren des Harns", *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 77 (1851), S. 17-37.
- 37 E[ugen] Baumann, *Ueber die synthetischen Processe im Thierkörper*, Berlin: August Hirschfeld, 1878.