

Die „unmeßbar“ schnellen Reaktionen (Nobel-Vortrag)^[**]

VON M. EIGEN^[*]

1. „Prejudice and Pride“

„Die Geschwindigkeit echter Neutralisationen hat sich als unmeßbar schnell erwiesen“. Dieses Zitat fand ich in *Euckens* „Lehrbuch der Chemischen Physik“^[1], als ich mich als Doktorand auf mein Examen vorbereitete. Für mich, als Schüler *Euckens*, war dieses Buch „die Bibel der physikalischen Chemie“. Doch war ich in einem Alter, in dem man praktisch nichts unwidersprochen hinnimmt, und so machte ich mir Gedanken, wie schnell denn wohl eine „unmeßbar schnelle“ Reaktion sein könnte.

Offenbar müssen die beiden Reaktionspartner – z. B. das H⁺- und das OH⁻-Ion im Falle der Neutralisation – zunächst einmal zueinander finden, bevor sie sich zum Reaktionsprodukt – dem H₂O-Molekül – vereinigen können. Die maximale Reaktionsgeschwindigkeit ist durch die Häufigkeit der Begegnungen bestimmt, und diese hängt nur von der Diffusionsgeschwindigkeit und dem mittleren Abstand der Reaktionspartner ab. *Langevin*^[2], v. *Smoluchowsky*^[3], *Einstein*^[4], *Onsager*^[5] und *Debye*^[6] hatten sich bereits mit diesem Problem auseinandergesetzt und Ausdrücke für die Begegnungsfrequenz von Ionen abgeleitet.

Es war nur gut, daß mir damals *Debyes* Arbeit, in der das Problem in allgemeiner Form gelöst ist, in Göttingen nicht zugänglich war. So mußte ich den Ausdruck für die Geschwindigkeitskonstante diffusionskontrollierter Reaktionen noch einmal selber herleiten. Das Ergebnis war eine Theorie, die auch für den Mechanismus solcher Reaktionen gilt, bei denen nicht jede Begegnung erfolgreich ist. Eine wichtige Rolle hierbei spielt „die Lebensdauer des Begegnungskomplexes“, das ist die Zeit, nach der die Partner wieder auseinander diffundieren, wenn die Begegnung nicht zur Reaktion geführt hat. Diese Zeit läßt sich beschreiben durch^[15]

[*] Prof. Dr. M. Eigen
Max-Planck-Institut für physikalische Chemie
34 Göttingen, Bunsenstraße 10

In mehreren erst kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeiten [55, 56, 66, 72, 75] ist die Untersuchung schneller Reaktionen, insbesondere auf dem Gebiet der biologischen Chemie, ausführlicher abgehandelt worden. Dieser Vortrag soll keine Wiederholung jener Beiträge sein, sondern der Versuch, aus persönlicher Sicht die Entwicklung einer wissenschaftlichen Idee darzustellen.

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1968. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck dieses Textes.

[1] *A. Eucken*: Lehrbuch der chemischen Physik. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1949, Bd. II/2, S. 1135.

[2] *P. Langevin*, Ann. Chim. Physique 28, 433 (1903).

[3] *M. v. Smoluchowsky*, Physik. Z. 17, 557, 585 (1916).

[4] *A. Einstein*, Ann. Physique 17, 549 (1905); 19, 289, 371 (1906).

[5] *L. Onsager*, J. chem. Physics 2, 599 (1934).

[6] *P. Debye*, Trans. electrochem. Soc. 82, 265 (1942).

$$\tau = \frac{R^2}{3(D_+ + D_-)} \frac{1 - e^{-\varphi}}{\varphi}$$

mit R = kürzester Begegnungsabstand, D_+ und D_- = Diffusionskoeffizienten der Reaktionspartner, φ = elektrostatische Wechselwirkungsenergie / kT .

Entwickelt man den – im allgemeinen relativ geringfügigen – Exponentialterm für die elektrostatische Wechselwirkung der Reaktionspartner und benutzt *Einsteins* Korrelation zwischen Diffusionskoeffizient und „mittlerem Verschiebungsquadrat“, so erscheint die Begegnungsdauer einfach als die Zeit, welche die Reaktionspartner brauchen, um über eine Strecke zu diffundieren, die ihrem geringsten Abstand entspricht. Mit den bekannten Werten für D (10^{-4} – 10^{-5} cm²/sec) folgt daraus

$$\tau = 10^{-10} \text{ bis } 10^{-11} \text{ sec}$$

Erfolgt die eigentliche „chemische“ Umwandlung innerhalb dieser Zeit, so ist die Reaktionsgeschwindigkeit allein durch die Begegnungsfrequenz bestimmt; läuft sie langsamer ab, so wird die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit der Reaktionspartner. Sie ist dann einfach gegeben durch die Geschwindigkeit der chemischen Umwandlung (bestimmt durch einen Frequenzfaktor und einen Exponentialterm, der die Aktivierungsenergie enthält), multipliziert mit der statistischen Wahrscheinlichkeit für die Bildung des Reaktionskomplexes. Eine Reaktion mit einer Halbwertszeit der Größenordnung 10^{-10} sec schien damals tatsächlich „unmeßbar“ schnell.

Wir pflegen alle Vorgänge als „schnell“ zu bezeichnen, die schnell sind im Vergleich mit der Auflösungs- geschwindigkeit unserer sinnlichen Wahrnehmung. Da die sinnliche Wahrnehmung ihrerseits aber auf chemischen Prozessen basiert, müssen diese notwendig „schnell“, ja „extrem schnell“, sein. Hierzu gehören auch die schon erwähnten Ladungsneutralisationsreaktionen.

Was aber bedeutet „unmeßbar“? Wenn man die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion messen will, muß man zweierlei tun:

1. die Reaktion auslösen,
2. den zeitlichen Ablauf der Reaktion verfolgen.

Chemiker lösen eine Reaktion im allgemeinen dadurch aus, daß sie die Reaktionspartner miteinander mischen. Das muß sehr schnell geschehen, und damit traten erste Schwierigkeiten auf: Das Mischen dauert in vielen Fällen länger als die zu untersuchende Reaktion. Also versuchte man die Mischzeit abzukürzen. Das gelang *Hartridge* und *Roughton*^[7] mit Hilfe einer Strömungsmethode, bei der die Partner mit hoher

[7] *H. Hartridge* u. *F. J. W. Roughton*, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 104, 376 (1923).

Geschwindigkeit zusammenfließen und sich etwa innerhalb einer tausendstel Sekunde vermischen. Gleichzeitig konnten *Hartridge* und *Roughton* auch das zweite Problem, nämlich das der schnellen Beobachtung des Reaktionsablaufs, lösen. Im Beobachtungsrohr erscheint das zeitliche Nacheinander der Reaktion als räumliches Nebeneinander, da das Gemisch mit konstanter Geschwindigkeit strömt. Der Abstand von der Mischkammer (in der die Reaktion ausgelöst wird) ist ein Maß für das Alter der Reaktionsmischung.

Diese Methode bedeutete zweifellos einen großen Fortschritt, sie ist später besonders von *Britton Chance*^[8] und seiner Schule verfeinert und zu einem äußerst wirkungsvollen Instrument, vor allem für den Enzymchemiker, entwickelt worden. Aber die meßbaren Reaktionszeiten blieben auf den Bereich der Tausendstelsekunde beschränkt. Neutralisationsreaktionen erwiesen sich damit tatsächlich noch als „unmeßbar schnell“. Wenn man – wie soeben gezeigt – als kürzeste möglicherweise zu beobachtende Reaktionsdauer eine Zeit der Größenordnung 10^{-10} bis 10^{-11} sec anzunehmen hatte, dann tat sich hier eine Lücke von ca. 7 bis 8 Größenordnungen auf, das ist in logarithmischem Maßstab die gleiche Spanne wie zwischen einer tausendstel Sekunde und einem Tag oder zwischen einer Sekunde und der mittleren „Lebensdauer“ eines Doktoranden, also die Spanne zwischen der kürzesten damals „meßbaren“ Reaktionszeit und der Größenordnung der Zeit, die man etwa im Laboratorium bringt, um seine Experimente auszuführen.

Das etwa war die Situation um 1950, und in diesem Sinne wären auch heute noch Neutralisationen als „unmeßbar schnell“ zu bezeichnen. Aber es gibt immer zwei Wege, wenn man einem Hindernis gegenübersteht. Die eine Möglichkeit besteht darin, daß versucht wird, das Hindernis zu überwinden (wie *Hartridge* und *Roughton* es getan hatten).

Die andere Möglichkeit, das Hindernis zu umgehen, führte in diesem Falle schneller zum Ziel: Wir wissen, daß chemische Reaktionen niemals vollständig ablaufen, sondern daß sich immer ein Gleichgewicht zwischen den Reaktionspartnern einstellt. Ein solches „chemisches Gleichgewicht“ ist kein statisches Gleichgewicht. Es bedeutet nicht, daß die einzelnen Umwandlungen zum Stillstand kommen; es bedeutet vielmehr, daß eine gegenläufige Reaktion auftritt, die dafür sorgt, daß schließlich die Zahl der in der Zeiteinheit gebildeten Reaktionspartner gleich der Zahl der in der Zeiteinheit zerfallenden Reaktionspartner wird. Dann bleibt im Mittel die Zahl der verschiedenen Teilchen konstant. Im Falle der Neutralisation bedeutet „Gleichgewicht“ also, daß laufend H_2O -Moleküle in H^+ - und OH^- -Ionen zerfallen, daß diese aber sehr schnell wieder zu Wassermolekülen zusammentreten, so daß im Mittel nur wenige H^+ - und OH^- -Ionen mit sehr vielen H_2O -Molekülen „im Gleichgewicht“ sind. In reinem Wasser ist das Zahlenverhältnis von H_2O -Molekülen zu H^+ -Ionen fast eine Milliarde. Leider kann man im allgemeinen das schnelle „Hin und Her“

dieser Reaktionen im Gleichgewicht nicht sehen. Die einzelnen Reaktionssignale mitteln sich gerade heraus^[*]. Es wäre notwendig, die einander aufhebenden Einzelsignale „auszurichten“ oder „zu synchronisieren“. Das ist möglich, wenn man das Gleichgewicht schnell stört und damit für einen kurzen Moment eine „Überschußreaktion“ in einer Richtung erzeugt (die bei Wiedereinstellung des Gleichgewichtes natürlich abklingt). Man muß nunmehr nur noch schnell genug „hinschauen“, damit man das Abklingen der Überschußreaktion auch „sieht“. Wiederum sind also das Problem der Auslösung und das der Beobachtung der Reaktion zu lösen, die Partner brauchen aber nicht mehr vermischt zu werden. Es genügt, das Auslösungssignal in das Reaktionssystem hineinzusenden und anschließend das Reaktionssignal aus dem System zu empfangen. Da das Signal über eine große Zahl von Molekülen mitteln muß, hat es immer eine gewisse Strecke zurückzulegen, und da die Signalgeschwindigkeit begrenzt ist, kann man auch nicht „unendlich“ kurze Zeiten messen. Wo liegt die Grenze?

Das Auslösungssignal kann entweder ein mechanisches oder ein elektrisches Signal sein. Ein mechanisches Signal, z.B. eine Druckstoßwelle, wie sie bei einer Explosion zu beobachten ist, breitet sich annähernd mit Schallgeschwindigkeit (in kondensierten Phasen $\approx 10^5$ cm/sec) aus. Ein elektrisches Signal, z.B. eine elektrische Wanderwelle, ist etwa hunderttausendmal schneller, seine Ausbreitungsgeschwindigkeit (in kondensierten Phasen) ist nur wenig kleiner als die Vakuum-Lichtgeschwindigkeit. Läßt man derartige Signale Strecken von etwa einem Millimeter bis zu einem Zentimeter (Durchmesser einer Meßzelle) zurücklegen, so können im Falle mechanischer Signale „Auslösungszeiten“ von einer Mikrosekunde, im Falle elektrischer Signale sogar von unterhalb 10^{-10} sec erreicht werden. Zur Beobachtung der Reaktion muß man natürlich wiederum trägheitslose, also optische oder elektrische Signale benutzen. Wir werden sehen, daß die Hauptschwierigkeit die Registrierung solcher Signale ist. Bei chemischen Gleichgewichtsreaktionen sind die ausgesendeten Reaktionssignale so schwach, daß sie sich nur wenig aus dem „thermischen Rauschen“ hervorheben. Im Prinzip aber ist unser Problem, nämlich die Verfolgung chemischer Reaktionen bis in den Zeitbereich von 10^{-10} sec hinein, bereits gelöst. Die „unmeßbar“ schnellen Reaktionen sollten doch meßbar sein.

Nun muß ich aber gleich zwei Einschränkungen machen:

1. Wenn ein Problem im Prinzip gelöst ist, ist es noch lange nicht für den konkreten Fall gelöst.
2. Neue Erkenntnisse werden im allgemeinen nicht in derartig deduktiver Weise gewonnen, auch wenn es hinterher so aussieht.

Zunächst mußte der Zufall zu Hilfe kommen.

[*] Wenn man von einer Klasse neuerer Methoden absieht, bei denen die Linienbreite der von den Reaktionspartnern ausgesandten Resonanzsignale gewisse Auskünfte über derartige Einzelprozesse liefert.

[8] *B. Chance* in *A. Weißberger: Technique of Organic Chemistry*. Interscience, New York 1963, Bd. VIII/2, S. 728.

2. Ausflug an die See

Im III. Physikalischen Institut der Universität Göttingen hatten meine Kollegen *Konrad Tamm* und *Günther Kurtze* die Schallabsorption wäßriger Elektrolytlösungen untersucht. Im Hintergrund dieser Untersuchungen stand ein technisches Problem, und zwar das der Entfernungsmessung im Meerwasser durch Schallotung. Sendet man im Meer ein Schallsignal aus, so kommt es nicht sehr weit; es wird absorbiert. Auch zeigte sich, daß in bestimmten Frequenzbereichen Meerwasser den Schall noch wesentlich stärker absorbiert als destilliertes Wasser.

Was ist die Ursache?

Tamm und seine Mitarbeiter – wie auch einige Arbeitsgruppen in den USA^[9,10] – hatten herausgefunden, daß im wesentlichen das im Meerwasser gelöste Magnesiumsulfat für diese Absorption verantwortlich ist. Es war aber nicht klar, auf welche Wechselwirkung die Energieabgabe der Schallwellen zurückgeführt werden sollte. Waren es die hydrodynamischen Eigenschaften der Ionen, war es deren Wechselwirkung mit dem Wasser, also die Ionenhydratation, oder war es eine Wechselwirkung der Ionen untereinander? Da ich mich in meiner Dissertation mit derartigen Wechselwirkungen näher befaßt hatte, wandten sich *Tamm* und *Kurtze* an mich, und wir planten gemeinsam ein Meßprogramm. Es stellte sich sehr bald heraus, daß die Ursache der Absorption nicht auf der Wechselwirkung der Ionen Mg^{2+} und SO_4^{2-} mit dem Wasser allein beruhen konnte, denn weder gelöstes Magnesiumchlorid noch Natriumsulfat allein zeigten vergleichbare Effekte. Andererseits konnte es auch keine einfache interionische Wechselwirkung sein – und zwar weder in Form der Debye-Hückelschen Ionenwolke, für die ein breites Absorptionskontinuum bei hohen Frequenzen zu erwarten war^[11], noch als Ionenassoziation im Sinne von *Nernst*^[12a] oder *Bjerrum*^[12b], die sich mit einem einzelnen Absorptionsmaximum beschreiben lassen sollte. Tatsächlich waren aber im Ultraschallbereich zwei getrennte Maxima – das eine bei $\approx 10^5$ Hz, das andere bei $\approx 10^8$ Hz – gefunden worden, die aufgrund der ermittelten Konzentrationsabhängigkeiten irgendwie miteinander zusammenhängen mußten^[13]. Kurzum, es sah so aus, als ob eine Wechselwirkung zwischen Magnesiumionen, Sulfationen und Wassermolekülen – im Sinne einer Folge gekoppelter Reaktionen – im Spiel sei. Das war tatsächlich die richtige Erklärung, und zwar handelt es sich bei dieser Wechselwirkung um eine schrittweise Substitution der in den Koordinationsschalen des Magnesium-Aquokomplexes gebundenen Wassermoleküle durch Sulfationen (vgl. Abschnitt 8.1.), wo-

bei das Absorptionskontinuum der Ionenwolkenwechselwirkungen erst bei höheren (damals nicht erreichbaren) Frequenzen auftritt.

3. Zurück zur Physik

Hier sollte ich jedoch zunächst einmal die Schilderung des historischen Ablaufs unterbrechen und zeigen, wie durch chemische Wechselwirkungen überhaupt eine Schallabsorption zustande kommen kann.

Eine Schallwelle stellt eine in Raum und Zeit periodisch fortschreitende adiabatische Druckänderung dar. Im Wasser ist – wegen des Dichtemaximums bei 4 °C – die gleichzeitig auftretende Temperaturwelle im Vergleich zur Druckwelle sehr geringfügig. Es genügt daher im vorliegenden Falle, nur die Einwirkung der Druckänderung auf das chemische Gleichgewicht zu betrachten. Eine Druckabhängigkeit besteht immer dann, wenn die (miteinander im Gleichgewicht befindlichen) Reaktionspartner sich in ihrem Volumen unterscheiden. Ist dies gegeben, so wird also eine Druckänderung eine mit endlicher Geschwindigkeit ablaufende chemische Überschußreaktion auslösen, die zur Anpassung an das jeweilige Gleichgewicht führt. Erfolgt die periodische Druckänderung sehr schnell gegenüber der chemischen Reaktion, wird das System diese Änderungen praktisch nicht wahrnehmen; die positiven und negativen Störungen mitteln sich heraus, bevor eine wesentliche Reaktion einsetzt (s. Abb. 1a). Ist dagegen die Druckänderung sehr langsam im Vergleich zur chemischen Reaktion, so folgt das System diesen Änderungen praktisch ohne Verzögerung; der Schall breitet sich dann lediglich mit einer etwas geringeren Geschwindigkeit aus, da die Kompressibilität des Mediums einen Beitrag der chemischen Gleichgewichtseinstellung enthält (s. Abb. 1b). Von Interesse

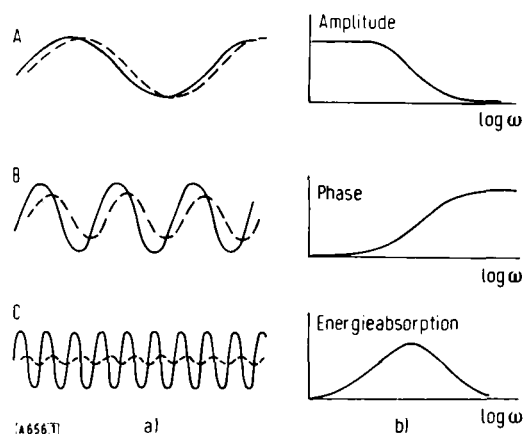


Abb. 1. a) Periodische Störung eines chemischen Gleichgewichts. Ausgezogene Linie: Störparameter (z.B. Schalldruck, Affinität); gestrichelte Linie: Momentanwert des „inneren“ Parameters (z.B. Konzentration, Reaktionslaufzahl, Volumeninkrement der chemischen Umwandlung).

A: Die Störung ist langsam im Vergleich zur chemischen Umwandlung. B: Die Periode der (oszillierenden) Störung und die Umwandlungszeit sind von gleicher Größenordnung. C: Die Störung ist schnell im Vergleich zur Umwandlung.

b) Amplitude und Phase der Gleichgewichtsstörung sowie die in einer Periode auftretende Energieabsorption als Funktion der Kreisfrequenz ω ($= 2\pi\nu$) im Relaxationsbereich.

[9] L. Liebermann, Physic. Rev. 76, 1520 (1949).

[10] O. B. Wilson u. R. W. Leonhard, J. acoust. Soc. America 26, 223 (1954).

[11] L. Hall, J. acoust. Soc. America 24, 704 (1952).

[12] a) W. Nernst, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 33, 428 (1927); b) N. Bjerrum, Dansk. Mat. fys. Medd. VII, 9 (1926).

[13] K. Tamm u. G. Kurtze, Nature (London) 168, 346 (1951); Acustica 3, 33 (1953).

ist nun der Bereich, in dem die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung ähnlich der Geschwindigkeit der Druckänderung wird (d.h. daß die Zeitkonstante der chemischen Gleichgewichtseinstellung von der Größenordnung der Periode der Schallwelle ist). Hier versucht das System, sich laufend der Druckänderung anzupassen, was aber nicht ganz gelingt; es hinkt daher mit einer endlichen Phase der Druckänderung nach. Der chemische Zustand ist charakterisiert durch die Konzentration der Reaktionspartner oder durch die Reaktionslaufzahl. Wegen der endlichen Volumendifferenz der sich im Gleichgewicht befindenden Reaktionspartner folgt also ein für die chemische Umwandlung charakteristisches Volumeninkrement phasenverschoben der Druckänderung nach. Überall in der Physik, wo eine derartige Phasendifferenz zwischen „konjugierten“ Variablen vorliegt, ist eine Energieabgabe (hier also eine Abnahme der Schallamplitude) zu beobachten. Das Integral $\int PdV$ ist bei endlicher Phasendifferenz für die Kompressions- und Dilatationsperiode verschieden.

Dieser physikalische Sachverhalt läßt sich auch in ein mathematisches Gewand kleiden. Die Schemata 1a und 1b geben den Gang der Rechnung in seinen wesentlichen Schritten wieder.

a) Relaxationsgleichung: $\frac{d(\delta c)}{dt} = -\frac{\delta c - \bar{\delta c}}{\tau}$

Periodische Störung: $\delta c = A e^{i\omega t}$

$$\bar{\delta c} = \frac{\delta \bar{c}}{1 + i\omega\tau}$$

Kompressibilität: $-\frac{1}{V} \frac{\partial V}{\partial P} = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_{\delta c=0} - \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial c} \right)_P \frac{\delta c}{\partial P}$
komplex

Wellengleichung: $\frac{\partial^2 P}{\partial t^2} = U^2 \frac{\partial^2 P}{\partial x^2}$; $\frac{1}{U^2} = -\frac{\rho}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_S$

Reziproke Schallgeschwindigkeit:

$$\frac{1}{U} = \left(\frac{1}{U} \right)_{\text{real}} + \left(\frac{1}{U} \right)_{\text{imaginär}} = \frac{1}{U_{\text{Phase}}} - \frac{i\alpha}{\omega}$$

b) $\frac{\delta c}{\partial P} = \frac{\delta \bar{c}/\partial P}{1 + i\omega\tau} = \frac{\delta c}{\partial P} \left(\frac{1}{1 + \omega^2\tau^2} - \frac{i\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2} \right)$

$\alpha\lambda \sim \frac{\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2}$ Absorption innerhalb einer Wellenlänge

Schema 1. Schalldispersion und -absorption als Folge chemischer Relaxation (ausführliche theoretische Behandlung und Literaturhinweise in [32]).

Man geht von der Reaktionsgeschwindigkeit eines definierten Systems aus. Im Falle kleiner Störungen läßt sich die zugehörige Differentialgleichung immer linearisieren. Die Konzentrationsvariable ist dann δc , die Abweichung der Momentankonzentration von einem gegebenen Bezugswert (z. B. dem Mittelwert bei periodischer Störung). $\bar{\delta c}$ ist die Abweichung der hypothetischen Gleichgewichtskonzentration (bezogen auf den Momentanwert des Druckes) von dem gleichen Be-

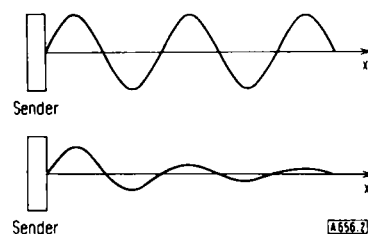


Abb. 2. Schematische Darstellung einer sich ausbreitenden, ebenen Schallwelle. Oben: ungedämpft ($U = \text{real}$), unten: gedämpft ($U = \text{komplex}$).

$$P = P_0 e^{i\omega \left(t - \frac{x}{U} \right)}$$

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{U_{\text{Phase}}} - \frac{i\alpha}{\omega}$$

$$P = P_0 e^{i\omega \left(t - \frac{x}{U_{\text{Phase}}} \right)} e^{-\alpha x}$$

zugswert. Die Abweichung des Momentanwertes der Konzentration von ihrem Gleichgewichtswert ist dann $(\delta c - \bar{\delta c})$; dieser Differenz ist die Umwandlungsgeschwindigkeit proportional. Im Falle periodischer Störung ergibt sich eine komplexe Lösung der Differentialgleichung. Der Imaginärteil findet sich schließlich im Absorptionskoeffizienten wieder (vgl. Schema 1b und Abb. 2). Amplitudenabnahme, Phasendifferenz und Energieabsorption pro Wellenlänge ($2\alpha\lambda$) sind in Abbildung 1b als Funktion der Frequenz dargestellt. Der chemische Anteil der Kompressibilität ist als klein im Vergleich zum Lösungsmittelanteil angenommen.

Die in Schema 1 skizzierten Berechnungen bildeten den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen schneller chemischer Reaktionen [14, 15]. Man sieht, daß die Relaxationszeit der chemischen Gleichgewichtseinstellung direkt aus dem Frequenzverlauf der Absorption abgelesen werden kann, z. B. als reziproke Frequenz der maximalen Absorption pro Wellenlänge. Diese Relaxationszeit ist in einfacher Weise mit den kinetischen Konstanten des Reaktionssystems verknüpft, wie aus dem Beispiel in Abbildung 4 hervorgeht. Wir besitzen hier einen unmittelbaren Zugang zur Kinetik schneller – ja bis dahin „unmeßbar schneller“ – Reaktionen.

Freilich läßt sich diese einfache Theorie einstufiger Relaxationsvorgänge nicht ohne weiteres auf wäßrige Lösungen von Magnesiumsulfat anwenden. Jedoch war schnell ein hinreichend einfaches System gefunden: das Hydrolysegleichgewicht des Ammoniaks in wäßriger Lösung. Eine Vorausberechnung von Absorption und Relaxationszeit (unter der Annahme diffusionskontrollierter Rekombination von NH_4^+ und OH^-) ergab eine vollkommene Übereinstimmung mit den experimentellen Daten [15, 16] (Abb. 3).

An diesem Beispiel konnte gleichzeitig auch ein den Chemiker schon lange interessierendes Problem gelöst werden. Es ließ sich zeigen, daß die Reaktion in alka-

[14] M. Eigen, G. Kurtze u. K. Tamm, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 57, 103 (1953).

[15] M. Eigen, Z. physik. Chem. N.F. 1, 176 (1954).

[16] K. Tamm, G. Kurtze u. R. Kaiser, Acustica 4, 380 (1954).

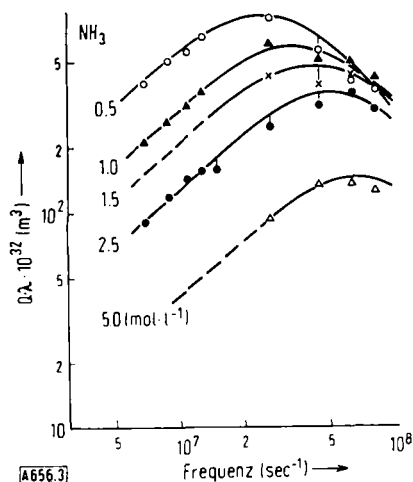
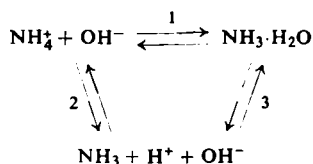
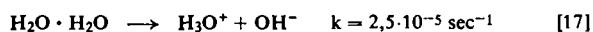
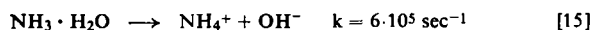


Abb. 3. Schallabsorption als Folge chemischer Relaxation im System Ammoniak-Wasser. $Q \cdot \lambda$ (Absorptionsquerschnitt \times Wellenlänge) als Funktion der Frequenz (Q entspricht dem Energie-Absorptionskoeffizienten 2α , bezogen auf die Gesamtzahl von NH_3 -Molekülen pro Raumeinheit). Parameter: molare NH_3 -Konzentration.

lischer Lösung nicht über eine Dissoziation der Kationensäure (vgl. Schema 2) abläuft. Bei der Umkehrreaktion ist die Dissoziation von H_2O durch die Nachbarschaft von NH_3 um ca. 10 Größenordnungen beschleunigt:



Schema 2. Gleichgewichtseinstellung im System Ammoniak-Wasser. Der Reaktionsweg hängt vom pH-Wert der Lösung ab. Drei gekoppelte Reaktionen treten auf: 1: Neutralisation der Kationsäure NH_4^+ und Wasserspaltung im Komplex $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2: Deprotonierung der Kationsäure und Protonierung der Anhydrobase NH_3 , 3: Dissoziation von Lösungswasser und Rekombination der lösungsmitteligen Ionen H^+ und OH^- .

Im Falle des Magnesiumsulfats sind die Verhältnisse ungleich komplizierter. Hier mußte zunächst ein Stufenschema für die schrittweise erfolgende Aquokomplexbildung zwischen dem Magnesium- und Sulfation angenommen werden (s. Abschnitt 8.1.). Für die Reaktionsgeschwindigkeiten der verschiedenen Stufen wird ein System gekoppelter Differentialgleichungen erhalten, aus dem sich nach Linearisierung die Relaxationszeiten als (negative, reziproke) Eigenwerte ergeben^[18, 19]. Sie lassen sich im allgemeinen nicht mehr einzelnen Reaktionsschritten zuordnen, ähnlich wie die Normalfrequenzen eines Systems gekoppelter Oszillatoren. Aus dem Spektrum der Relaxationszeiten

kann man aber mit Hilfe geeigneter Transformationen die Geschwindigkeitskonstanten einzelner Reaktionsschritte bestimmen.

4. Historische Rückblende

Das Prinzip der soeben beschriebenen Methode ist den Physikern durchaus geläufig. *Albert Einstein*^[20] hat bereits 1916 gezeigt, daß in einem dissoziierenden Gas, das der periodischen Temperaturänderung einer Schallwelle ausgesetzt ist, Relaxationserscheinungen auftreten, die zu einer Dispersion der Schallgeschwindigkeit führen. Fast gleichzeitig versuchte *Walter Nernst* mit seinen Mitarbeitern, diesen Effekt am System $2\text{NO}_2 \rightleftharpoons \text{N}_2\text{O}_4$ experimentell nachzuweisen^[21]. Diese Messungen blieben jedoch ohne

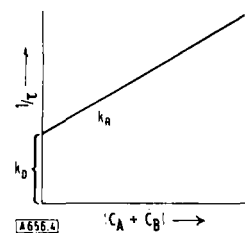
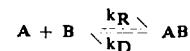


Abb. 4. Reziproke Relaxationszeit eines Dissoziationsgleichgewichts als Funktion der Gleichgewichtskonzentration der Reaktionspartner. Steigung und Ordinatenabschnitt ergeben die Geschwindigkeitskonstanten für Rekombination und Dissoziation.



$$1/\tau = k_R (\bar{C}_A + \bar{C}_B) + k_D$$

Erfolg, da die Technik der Schallabstrahlung nicht hinreichend entwickelt war. Später, etwa zu Beginn der Dreißigerjahre, wandte sich – im Anschluß an Untersuchungen von *K. F. Herzfeld*^[22] und *H. O. Kneser*^[23] – das Interesse der Physiker und Physikochemiker den Relaxationserscheinungen zu, die aus einer verzögerten Gleichgewichtseinstellung der „inneren“ Temperatur, d.h. einer verzögerten Energieübertragung zwischen den verschiedenen Freiheitsgraden (Translation, Rotation und Schwingung) resultieren. „Chemische“ Relaxationseffekte wurden erst mit Hilfe der in Abschnitt 3 erwähnten Untersuchungen nachgewiesen und analysiert. Ungefähr zur gleichen Zeit wurden von *John Lamb* und seiner Schule Schallabsorptionsuntersuchungen an Rotationsisomeren ausgeführt^[24, 25]. Der Nachweis chemischer Relaxationserscheinungen in Gasen durch Schallabsorptionsmessungen gelang schließlich am klassischen Beispiel der N_2O_4 -Dissoziation, jedoch mit einer „Verspätung“ von ca. 40 Jahren^[26]. Inzwischen war auch

[20] *A. Einstein*, S.-B. preuß. Akad. Wiss., physik.-math. Kl. 1920, 380.

[21] *W. Nernst, s. F. Keutel*, Dissertation, Universität Berlin 1910; *E. Grüneisen u. E. Goens*, Ann. Physique 72, 193 (1923).

[22] K. F. Herzfeld u. F. O. Rice, Physic. Rev. 31, 691 (1928); vgl. auch G. W. Pierce, Proc. Amer. Acad. Arts Sci. 60, 271 (1925).

[23] H. O. Kneser, *Ann. Physique* **11**, 761, 777 (1931).

[24] *J. Lamb* u. *J. Sherwood*, *Trans. Faraday Soc.* **51**, 1674 (1955).

[25] R. O. Davies u. J. Lamb, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 11, 134 (1957).

[26] H. J. Bauer, H. O. Kneser u. E. Sittig, *Acustica* 9, 181 (1959); G. Sessler, *ibid.* 10, 44 (1960).

die Theorie der Schalldispersion auf der Grundlage der Thermodynamik irreversibler Prozesse^[27, 28] vor allen von *J. Meixner*^[29, 30] in sehr allgemeiner Form weiterentwickelt worden.

Wir kennen heute die Relaxationsspektren vieler chemischer Umwandlungen. Sie stammen jedoch nur zum geringen Teil aus Schallabsorptionsmessungen. Für die Untersuchung chemischer Relaxationsercheinungen ist die Schallabsorptionsmethode im allgemeinen zu unempfindlich. Eine der Ursachen dafür ist die relativ hohe Untergrundabsorption des Lösungsmittels. Da sie mit dem Quadrat der Frequenz ansteigt, bedarf es zur Erfassung eines weiten Frequenzbereiches sehr verschiedener Methoden. So nimmt z. B. die Schallamplitude in reinem Wasser bei 100 kHz um ca. 37 % (1/e) auf einer Strecke von 4 km ab; bei 100 MHz würde die gleiche prozentuale Abnahme schon auf einer Strecke von 4 mm erfolgen.

Bei niedrigen Frequenzen (< 100 kHz) verwendet man im allgemeinen Resonanz- oder Nachhallverfahren, bei sehr hohen Frequenzen (> 10 MHz) vor allem Impuls-Echo-Methoden. Im mittleren Frequenzbereich stehen mehrere Verfahren zur Verfügung: interferometrische Methoden wie auch die direkte Messung der Dämpfung durch Beobachtung der Schallamplitude aus der Beugung von Lichtwellen im Schallfeld (nach *Debye* und *Sears*). Die verschiedenen Meßverfahren wurden schon zusammenfassend beschrieben^[31, 32]. Bei niedrigen Frequenzen sind – wegen der großen Wellenlängen – große Flüssigkeitsvolumina und damit relativ große Substanzmengen erforderlich. Bei hohen Frequenzen muß man wegen der starken Untergrundabsorption des Lösungsmittels mit sehr hohen Konzentrationen arbeiten. Auch wenn es bis jetzt gelungen ist, verschiedene Schallabsorptionsverfahren den Erfordernissen chemischer Relaxationsstudien weitgehend anzupassen^[33] – z. B. durch erhebliche Reduzierung der Flüssigkeitsvolumina bei gleichzeitiger Steigerung der Empfindlichkeit durch Verwendung von Differenzverfahren – so bleibt doch die Anwendung dieser Methode, gerade auf die interessanteren vielstufigen Reaktionsmechanismen der Biochemie, sehr beschränkt.

5. Neue Wege

Unsere Überlegungen gingen zunächst dahin, neue Relaxationsverfahren zu entwickeln, bei denen der Schalldruck durch eine andere Variable, beispielsweise die elektrische Feldstärke, ersetzt ist. Natürlich kann

man derartige Messungen nicht in fortschreitenden elektromagnetischen Wellen ausführen, da die Wellenlängen etwa um den Faktor 10^5 größer sind als bei Schallwellen vergleichbarer Frequenz. Dagegen sollte es relativ leicht möglich sein, die dielektrische Dispersion und Absorption durch Kapazitätsmessungen mit Hilfe stationärer Kreise direkt zu bestimmen. Bei Durchsicht der Literatur stellten wir fest, daß es auf diesem Gebiet zwar eine hochentwickelte Meßtechnik wie auch eine große Zahl von Meßdaten gab, daß diese sich aber ausschließlich auf die Relaxation der Dipolorientierung, nicht aber auf chemische Effekte bezogen. Der Grund hierfür ist aus Abbildung 5 unmittelbar zu ersehen: Die Gleichgewichtskonstante für eine chemische Umwandlung polarer Moleküle zeigt eine quadratische Feldabhängigkeit. Bei der Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten (ϵ) oder des Energieverlustes ($\text{tg}\delta$) werden im allgemeinen kleine Amplituden benutzt. In den gemessenen linearen Feldtermen tritt das chemische Inkrement dann nicht in Erscheinung. Von dieser Erkenntnis bis zur Ausarbeitung einer entsprechenden nichtlinearen Methode war es nur ein kleiner Schritt, wenngleich eine Anzahl technischer Probleme zu lösen blieb. In einem Schwingkreis hoher Güte (scharfer Resonanzlinie) wird dem Wechselfeld kleiner Amplitude ein starkes Gleichfeld überlagert. Die dabei auftretende chemische Relaxation führt zu einer Verbreiterung und Verschiebung der Resonanzlinie, die sich als Funktion von Feldstärke ($\sim E^2$), Konzentration (entsprechend einer Reaktion 2. Ordnung) und Frequenz ($\omega\tau/1 + \omega^2\tau^2$) messen läßt. Anders als die einfache Orientierungsrelaxation der Dipole (die im allgemeinen im Mikrowellenbereich auftritt), ist die Relaxationszeit der chemischen Umwandlung entsprechend der Reaktionsordnung konzentrationsabhängig. Dadurch lassen sich die chemischen Effekte – wenn sie erst einmal zur Messung gelangen – relativ leicht

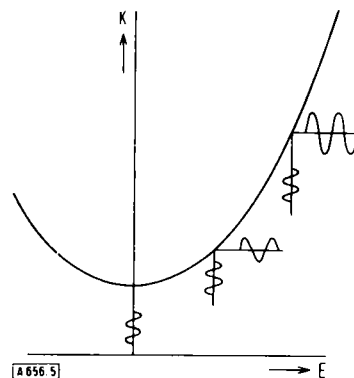


Abb. 5. Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten K einer chemischen Umwandlung von der elektrischen Feldstärke. Beispiel: Basenpaarung Adenin (A) + Uracil (U). Das „Reaktionsmoment“ ΔM hängt in verdünnten Lösungen mit den Dipolmomenten μ der einzelnen Reaktionspartner zusammen (E = elektrische Feldstärke, kT = Boltzmannfaktor),

$$\begin{aligned}
 A + U &\rightleftharpoons AU \\
 \frac{\partial \ln K}{\partial E} &= \frac{\Delta M}{RT} \\
 -\Delta M &\sim \frac{(\mu_A^2 + \mu_U^2 - \mu_{AU}^2) E_0}{kT} \\
 \delta \ln K &\sim E^2
 \end{aligned}$$

[27] *L. Onsager*, *Physic. Rev.* 37, 405 (1931); 38, 2265 (1931).

[28] *I. Prigogine*: Étude thermodynamique des phénomènes irréversibles. Dunod, Paris 1947; *S. R. DeGroot* u. *P. Mazur*: Non-equilibrium thermodynamics. North-Holland, Amsterdam 1962.

[29] *J. Meixner*, *Ann. Physique* 43, 470 (1943).

[30] *J. Meixner*, *Kolloid-Z., Z. Polymere* 134, 3 (1953).

[31] *K. Tamm*, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 64, 73 (1960).

[32] *M. Eigen* u. *L. De Maeyer* in *A. Weissberger*: Technique of Organic Chemistry. Interscience, New York 1963, Bd. VIII/2, S. 895.

[33] *F. Eggers*, *Acustica* 19, 323 (1968).

von anderen Relaxationserscheinungen unterscheiden. Die technischen Schwierigkeiten derartiger Messungen entstehen vor allem dadurch, daß der Effekt sehr klein ist. Es waren Feldstärken bis zu $3 \cdot 10^5$ V/cm (Durchschlagsgrenze) erforderlich, und die Genauigkeit für $\tan \delta$ (Verlustwinkel) mußte Bruchteile von 10^{-6} betragen. Meine Mitarbeiter *Klaus Bergmann*^[34,35] und *Leo De Maeyer*^[36] haben eine entsprechend genaue Methode ausgearbeitet. In Abbildung 6 sind einige von *Julian Suarez* und *Rudolf Hopmann*^[37] gemessene Absorptionskurven ($\tan \delta$ als Funktion der Frequenz des Wechselfeldes) wiedergegeben. Sie beziehen sich auf die Kopplung zweier Assoziationsreaktionen von Wasserstoffbrückenbildnern in unpolaren Lösungsmitteln. Leider ist die Methode auf polare Lösungsmittel (wegen der zu hohen Leitfähigkeit) nicht ohne weiteres anwendbar, doch stehen in diesem Fall Impulsmethoden zur Verfügung, wie in Abschnitt 6 gezeigt wird.

Die dielektrische Methode hat dadurch große Bedeutung erlangt, daß sie eine direkte Untersuchung der Kinetik der Wasserstoffbrückenbildung ermöglicht. So läßt sich mit dieser Methode auch die Kinetik der Basenpaarung in Nucleinsäuren in ihren Einzelschritten direkt verfolgen^[38]. Bei langkettigen Makromolekülen kann es geschehen, daß die Orientierung eine längere Zeit benötigt als die chemische Reaktion; dann ist die chemische Relaxation bereits in linearen Termen zu erkennen. *Gerhard Schwarz*^[39] benutzte eine solche Methode (die eine Überlagerung des starken Gleichfeldes nicht benötigt) zur Untersuchung der Kinetik von Strukturumwandlungen in Polypeptiden.

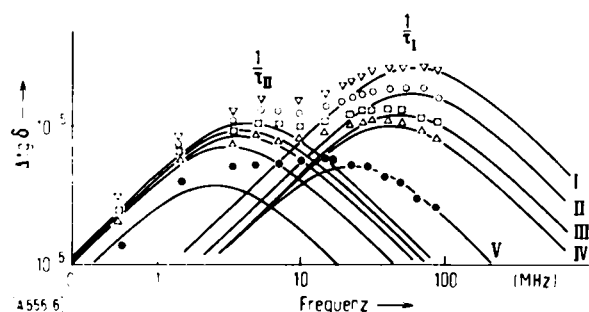


Abb. 6. Dielektrische Absorption in starken Feldern als Folge chemischer Relaxation (Inkrement des Verlustwinkels $\Delta \tan \delta$ als Funktion der Frequenz). Die beiden Maxima resultieren aus einer Relaxation der gekoppelten chemischen Umwandlungen:



A = ϵ -Caprolactam, B = 2-Aminopyrimidin, in Cyclohexan; 22°C; 200 kV/cm. Konzentrationsparameter c_{0A} , c_{0B} .

[34] K. Bergmann, M. Eigen u. L. DeMaeyer, Ber. Bunsenges. physik. Chem. 67, 819 (1963).

[35] K. Bergmann, Ber. Bunsenges. physik. Chem. 67, 826 (1963).

[36] L. De Maeyer, Methods in Enzymol., im Druck.

[37] J. Suarez, Dissertation, Technische Hochschule Braunschweig, 1967; L. De Maeyer, M. Eigen u. J. Suarez, J. Amer. chem. Soc. 90, 3157 (1968).

[38] M. Eigen u. T. Funck, noch unveröffentlicht.

[39] G. Schwarz u. J. Seelig, Biopolymers, im Druck.

Die periodischen Relaxationsverfahren haben unsere Kenntnisse über die Kinetik chemischer Reaktionen, insbesondere im Zeitbereich zwischen Mikro- und Nanosekunden sehr bereichert; doch ist ihre Anwendung immer auf spezifische Einzelfälle beschränkt geblieben. In vielen Fällen ist der Beitrag einer chemischen Umwandlung zu den thermodynamischen Parametern der gesamten Lösung (z. B. der Kompressibilität oder der Dielektrizitätskonstante) so gering, daß eine genaue Messung unmöglich ist. Das gilt insbesondere, wenn mehrstufige Umwandlungen vorliegen, bei denen das Relaxationsspektrum detaillierte Auskunft über die Zwischenstufen und damit über den Mechanismus der Reaktion geben könnte; man sollte dann versuchen, die chemische Umwandlung an spezifischen Eigenschaften der Reaktionspartner direkt zu verfolgen. Das Prinzip ist uns inzwischen geläufig; in seiner einfachsten Form läßt es sich folgendermaßen formulieren:

Man muß die Gleichgewichtskonstante schnell um einen konstanten (kleinen) Betrag verschieben und unmittelbar die Einstellung des neuen Gleichgewichts verfolgen.

Für die Umwandlungsgeschwindigkeiten folgt daraus ein System homogener linearer Differentialgleichungen. Die Lösungen sind Exponentialfunktionen mit reellen negativen Argumenten.

Allerdings: Was in der Mathematik und im physikalischen Prinzip einfach erscheint, ist nicht notwendig auch in der technischen Ausführung einfach.

Obwohl wir inzwischen gelernt haben, derartige stufenweisen Störungen (mit hoher Flankensteilheit) zu erzeugen, versuchten wir es damals zunächst mit sinusförmigen Einzelimpulsen. Als Störparameter zur Untersuchung elektrolytischer Dissoziationsgleichgewichte benutzten wir die elektrische Feldstärke. Schon zu Beginn der Dreißigerjahre hatte *M. Wien*^[40] gezeigt, daß binäre Elektrolyte in starken Feldern eine erhöhte Dissoziation aufweisen. *Lars Onsager*^[41] gab eine vollständige theoretische Deutung dieses „Dissoziationsfeldeffektes“. Abbildung 7 macht deutlich, wie man mit kurzzeitigen Feldimpulsen die Dispersion dieses Effektes messen und daraus die Relaxationszeit der chemischen

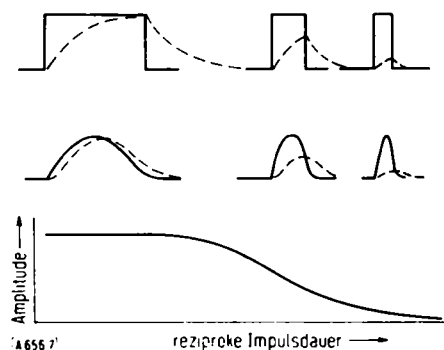


Abb. 7. Relaxationsverhalten bei impulsartiger Gleichgewichtsstörung.

[40] M. Wien u. J. Schiele, Z. Physik 32, 545 (1931).

[41] L. Onsager, J. chem. Physics 2, 599 (1934).

Gleichgewichtseinstellung bestimmen kann. Die Amplituden der Gleichgewichtsverschiebung – gemessen als Leitfähigkeitsänderung – wurden mit Hilfe einer gemeinsam mit *Josef Schoen*^[42] entwickelten Brückenmethode direkt bestimmt. Abbildung 8 zeigt die Dispersion der Amplitude des Feldeffektes als Funktion

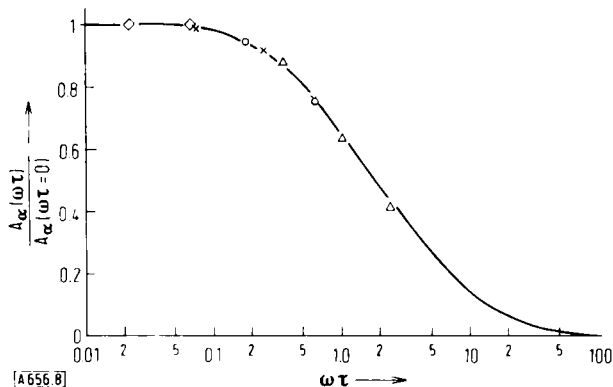


Abb. 8. Dispersion des Dissoziationsfeldeffektes in den Systemen Ammoniak-Wasser und Essigsäure-Wasser. Aufgetragen ist die (normalisierte) Amplitudenänderung der Gleichgewichtsverschiebung (vgl. Abb. 7) als Funktion der (auf die Relaxationszeit bezogenen) reziproken Impulsdauer ($\omega =$ Kreisfrequenz des kritisch gedämpften Sinusimpulses, vgl. [42]). Temperatur 20 °C.

	c (mol/l)	ω (MHz)
NH ₃	◇ 7·10 ⁻³	0,44, 1,45
	× 7·10 ⁻⁴	0,44, 1,45, 3,60
	○ 2·10 ⁻⁴	0,44, 1,45
	△ 8·10 ⁻⁵	0,44, 1,45, 3,60
CH ₃ COOH	× 3·10 ⁻⁴	0,44, 1,45, 3,60
	○ 1·10 ⁻⁴	0,44, 1,45

der reziproken Impulsdauer (der Kreisfrequenz einer stark gedämpften harmonischen Schwingung). Die damals benutzte Hochspannungsapparatur ist in Abbildung 9 zu sehen.

Zur Aufnahme einer Dispersionskurve bedarf es einer größeren Zahl von Einzelmessungen mit verschiedenen Impulslängen. Mit einem Rechteckimpuls ließe sich dagegen die Relaxationszeit aus einem einzigen Experiment erhalten. Dieser Vorteil schien uns ausschlaggebend für die Bestimmung der Neutralisationsgeschwindigkeit. In diesem Fall läßt sich nur dann eine meßbare Gleichgewichtsstörung erzielen, wenn man

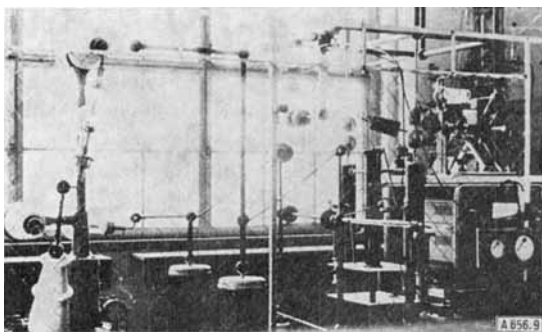


Abb. 9. 200 kV-Hochspannungsanlage, Stoßkreis und Impedanzmeßbrücke, mit der 1953–1954 die ersten chemischen Relaxationsmessungen unter Ausnutzung des Dissoziationsfeldeffektes (vgl. Abb. 8) ausgeführt wurden.

[42] M. Eigen u. J. Schoen, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 59, 483 (1955).

von „sehr reinem“ Wasser ausgeht, in dem 10⁻⁷ mol H⁺- und OH⁻-Ionen mit ca. 55 mol H₂O im Gleichgewicht stehen. Eine Veränderung der Gleichgewichtskonzentrationen der Ionen läßt sich an der elektrischen Leitfähigkeit leicht verfolgen, solange keine ionischen Verunreinigungen in die Lösung gelangen. Das aber ist gerade der Fall, wenn man das hochgereinigte Wasser einer zu großen Zahl von Hochspannungsimpulsen aussetzt. Mit einem Rechteckimpuls – erzeugt durch eine Doppelfunkenschaltung^[17] – ließ sich die chemische Relaxation der H₂O-Dissoziation und damit die Kinetik der Neutralisation erstmalig messen. Gleichzeitig konnten mit Hilfe einer stationären Feldmethode Dissoziationsgeschwindigkeiten (z. B. in Eiskristallen) direkt gemessen^[43] und so die kinetischen Parameter des Transports und der Neutralisation von Protonenladungen in Wasserstoffbrückensystemen eindeutig festgelegt werden.

7. Auf dem Wege zur „technischen Perfektion“

Heute verwenden wir fast ausschließlich stufenförmige Störungen, die sich für die Untersuchung komplizierter, vielstufiger Reaktionsmechanismen am besten eignen (s. Abb. 10). Das Relaxationsspektrum läßt sich hier unmittelbar anhand diskreter Stufen (bei

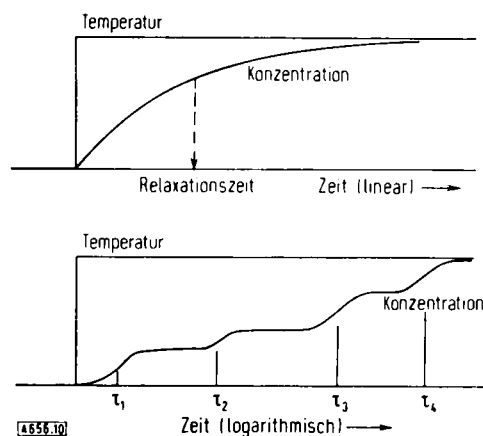


Abb. 10. Relaxation als Folge einer Gleichgewichtsstörung durch Temperatursprung. Oben: Einzeler Relaxationsprozeß bei linearer Zeitauslenkung. Unten: Relaxationsspektrum bei logarithmischer Zeitauslenkung.

logarithmischer Zeitauslenkung) verfolgen. Abbildung 11 zeigt das Relaxationsspektrum einer biochemischen Reaktion. Bei dichter Stufenfolge (Relaxationskontinuum) ergeben sich eindeutig definierte Mittelwerte entweder aus dem Integral oder aus der Anfangsneigung der Relaxationskurve (Mittelwerte von τ bzw. $1/\tau$)^[44].

Die zeitliche Auflösung hängt ab von der erreichbaren Stufensteilheit wie auch von dem erreichbaren Signal-Rausch-Verhältnis. Abbildung 12 zeigt als Beispiel den von *Georg Ilgenfritz* aufgenommenen Feldeffekt von

[43] M. Eigen u. L. De Maeyer, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 247, 505 (1958); s. auch M. Eigen, L. De Maeyer u. H. Ch. Spatz, Ber. Bunsenges. physik. Chem. 68, 19 (1964).

[44] G. Schwarz, Rev. modern Physics 40, 206 (1968).

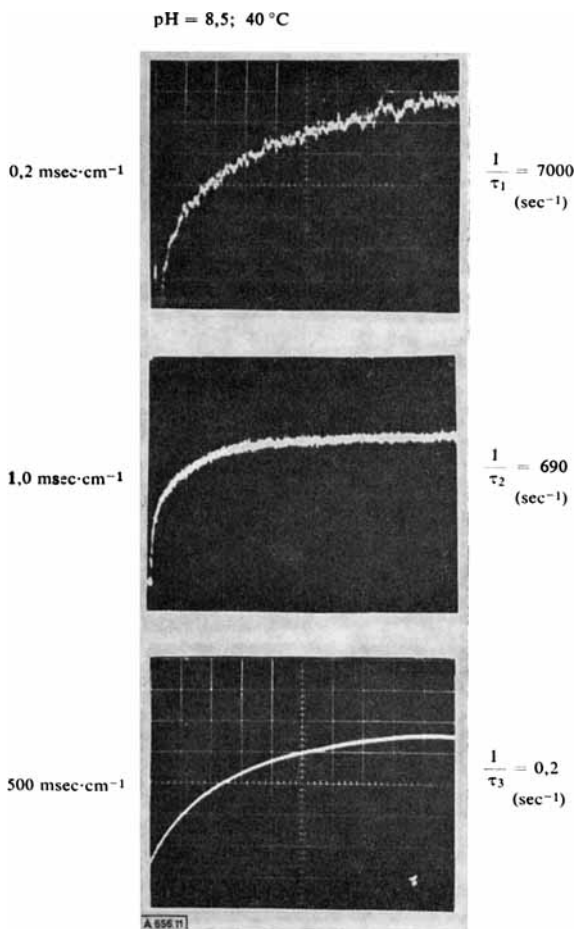


Abb. 11. Oszillogramm eines Relaxationsspektrums mit drei Zeitkonstanten (System Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase + β -NAD). Das Spektrum beschreibt den Reaktionsmechanismus eines allosterischen Enzyms. Die Relaxationsmessungen erbrachten wichtige Aufschlüsse über das Wesen der allosterischen Steuerung (vgl. [66–68]; s. a. Abb. 20 und 21).

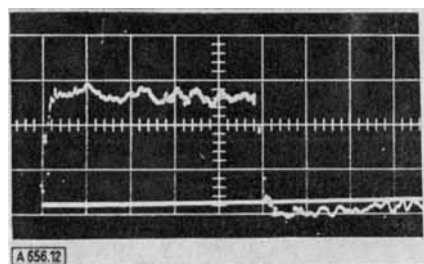


Abb. 12. Oszillogramm des Dissoziationsfeldeffektes von Oxyhämoglobin (Zeitauslenkung 10^{-6} sec·cm⁻¹, Relaxationszeit ≈ 50 nsec). Die Messung wurde mit der in Abb. 13 beschriebenen Methode ausgeführt. pH = 8,9; $\lambda_{\text{beob.}} = 577$ nm; Feldstärke = 75 kV cm⁻¹.

Oxyhämoglobin mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 50 Nanosekunden^[45]. Der rechteckige Feldimpuls wurde durch die Entladung eines Hochspannungskabels über zwei Funkenstrecken in Form einer Wanderwelle erhalten (Abb. 13)^[46].

Nach einem ähnlichen Prinzip lassen sich in einem Stoßrohr Druckwellen hoher Flankensteilheit erzeugen. Für die Gaskinetik ist das Stoßrohr heute ein Standardinstrument zur Untersuchung schneller Re-

[45] G. Ilgenfritz, noch unveröffentlicht.

[46] G. Ilgenfritz u. L. De Maeyer, noch unveröffentlicht.

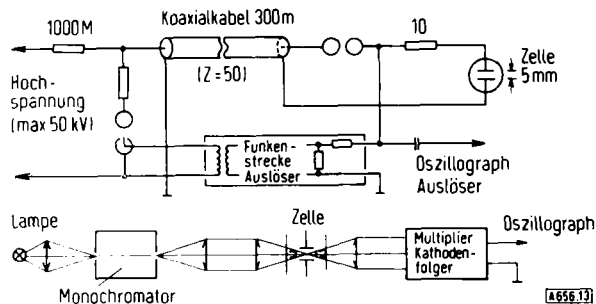


Abb. 13. Schema der Feldsprung-Methode (Elektrische-Wanderwellen-Methode) zur Untersuchung chemischer Relaxation. Der (rechteckige) Feldimpuls wird durch Entladung eines coaxialen Hochspannungskabels erzeugt (Laufzeit ca. 3 μ sec). Das Kabel wird dabei durch eine Funkenstrecke (oben links) mit einem der Impedanz des Kabels angepaßten Widerstand und durch eine zweite Funkenstrecke (oben rechts) mit der (hochohmigen) Meßzelle verbunden. Je nachdem, welche der beiden Funkenstrecken zuerst gezündet wird, lassen sich Impulszeiten erzeugen, die Bruchteile oder ein Vielfaches der Laufzeit betragen (im ersten Fall wird ein Teil der Energie im angepaßten Widerstand vernichtet, im zweiten Fall findet eine vielfache Reflexion am Widerstand der Meßzelle statt). Die Registrierung des Feldeffektes geschieht spektralphotometrisch. (Die Apparatur wurde von Georg Ilgenfritz aufgebaut; Dissertation, Göttingen, 1966.)

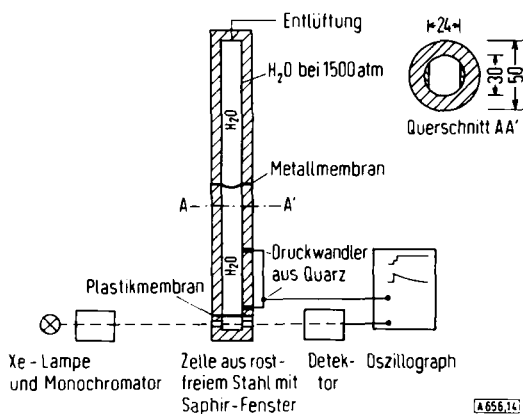


Abb. 14. Mechanische Stoßwellen-Methode zur Untersuchung chemischer Relaxationseffekte in Flüssigkeiten. Die Methode ist das mechanische Analogon der in Abb. 13 gezeigten elektrischen Stoßwellen-Methode (die Laufzeit ist jedoch durch die um ca. 5 Größenordnungen geringere Schallgeschwindigkeit begrenzt). Das starkwandige Stoßrohr ist vollständig mit Flüssigkeit gefüllt. Die Stoßwelle entsteht beim Bersten der Metallmembran nach Erzeugung eines Druckes von ca. 1000 bis 1500 atm im oberen Teil des Rohres. Gemessen wird in der reflektierten Stoßwelle (Laufzeit von der Meßkammer bis zum oberen Ende und zurück: ca. 10^{-2} sec; Flankensteilheit $\approx 10^{-6}$ sec). Die Lösung in der Meßkammer (am unteren Ende des Rohres) ist durch eine für die Stoßwelle „transparente“ Plastikmembran von der Rohrfüllung getrennt. Die Verfolgung der chemischen Reaktion geschieht spektralphotometrisch. (Die Apparatur wurde von Alexander Jost aufgebaut; Dissertation, Göttingen 1966; [48].)

aktionen^[47]. Abbildung 14 zeigt das Prinzip eines von Alexander Jost^[48] entwickelten Flüssigkeitsstoßrohrs zur Untersuchung schneller Reaktionen in Lösungen. Einfache Drucksprung-Methoden für Flüssigkeiten wurden u. a. von Hans Strehlow^[49] angegeben.

Vor allem sollten hier aber die Temperatursprung-Verfahren Erwähnung finden. Im Prinzip sehr einfach, sind sie in ihrer Anwendbarkeit zum Studium schneller chemischer Reaktionen besonders weitreichend.

[47] E. F. Greene u. J. P. Toennies: Chemical Reaction in Shock Waves. Edward Arnold, London 1964.

[48] A. Jost, Ber. Bunsenges. physik. Chem. 70, 1057 (1966).

[49] H. Strehlow u. H. Wendt, Inorg. Chem. 2, 6 (1963).

Es gibt zwei Wege zur Erzeugung von Temperatursprüngen: einmal die adiabatische Kompression oder Dilatation, zum anderen die Aufheizung durch elektrische Feldimpulse. Für wäßrige Lösungen ist wegen des Dichtemaximums bei 4 °C – die erstgenannte Methode ungeeignet. Elektrische Aufheizung läßt sich in diesem Fall auf zweierlei Weise erreichen: 1. in Lösungen endlicher elektrolytischer Leitfähigkeit durch einen einfachen Stromimpuls, 2. bei beliebiger Leitfähigkeit durch Mikrowellenimpulse im X-Band-Bereich (Dispersion der H₂O-Orientierung). In beiden Fällen benötigt man starke Felder (≈ 100 kV/cm). Das bedeutet für die Mikrowellenheizung Radarimpulse mit Leistungen der Größenordnung Megawatt. Die Verfolgung der chemischen Umwandlung geschieht am besten mit optischen Verfahren (Spektralphotometrie, Fluorometrie, Polarimetrie). Nach Überwindung anfänglicher Schwierigkeiten (inhomogene Aufheizung in „elektrischen Linsen“, Kavitation im Gefolge von Stoßwellen, „Übersprechen“ des Hochspannungsimpulses auf die elektrische Meßvorrichtung, ungünstiges Signal-Rausch-Verhältnis im Bereich kurzer Zeiten) konnte die Temperatursprung-Methode schließlich zu einem Standardverfahren entwickelt werden, das heute Anwendungsmöglichkeiten von der anorganischen bis zur biologischen Chemie umfaßt. Das ist besonders der von *Leo De Maeyer*^[50], *Georg Czerlinski*^[51], *Hartmut Diebler*^[52], *Gordon Hammes*^[53], *Roland Rabl*^[54] und anderen Mitarbeitern geleisteten Entwicklungsarbeit zu verdanken. Abbildung 15 zeigt eine von *Leo De Maeyer* entwickelte (kommerziell erhältliche) Temperatursprung-Apparatur. Abbildung 16 enthält das

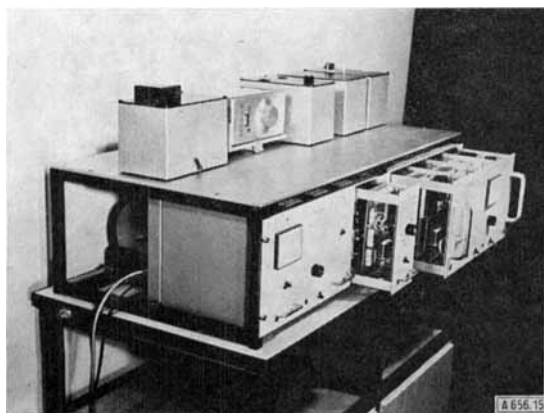


Abb. 15. Abbildung einer heute gebräuchlichen – von *Leo De Maeyer* entwickelten und der Fa. Meßanlagen Studiengesellschaft, Göttingen, gebauten – Temperatursprunganlage. Im unteren Teil befinden sich Hochspannungsgenerator, Stoßkreis, Lampen und Multiplier-Stromversorgung sowie Verstärker. Der obere Teil besteht aus einem Spektralphotometer, in dessen Strahlengang die T-Sprung-Zelle angeordnet ist. Dieser Teil enthält austauschbare Bauelemente, die sich auch zu einem Fluorometer oder Polarimeter zusammensetzen lassen.

[50] *L. De Maeyer*, Vortrag auf dem 1968 Spring Meeting of the Optical Society of America, Washington, 13.–16. März 1968.

[51] *G. Czerlinski* u. *M. Eigen*, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 63, 652 (1959).

[52] *H. Diebler*, Dissertation, Universität Göttingen, 1960.

[53] *G. G. Hammes* u. *J. I. Steinfeld*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 4639 (1962).

[54] *R. Rabl*, Dissertation, noch unveröffentlicht.

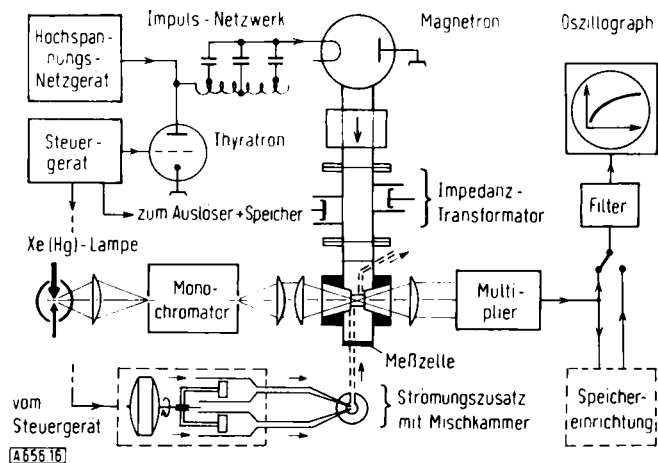


Abb. 16. Schematisches Schaltbild einer Mikrowellen-Temperatursprung-Apparatur. Die Temperatursprünge werden durch Mikrowellenimpulse aus einem Magnetronsender erzeugt (Frequenz 9,35 GHz, Leistung 0,6 MW, Impulsdauer 0,5 bis 3 μ sec, Temperatursprung 3 bis 15 °C). Die an die Impedanz des Hohlleiters angepaßte optische Meßzelle ist entweder eine „statische“ Mikrozeile für einfache T-Sprung-Untersuchungen (Volumen 30 μ l) oder eine Kapillare für Relaxationsuntersuchungen an strömenden Reaktionsgemischen im stationären Zustand. Im letzteren Falle kann der Temperatursprung mit einer Frequenz < 300 Hz repetiert werden. Spektralphotometrische Auswertung. (Entwicklung von *Carl-Roland Rabl*, Dissertation, noch unveröffentlicht).

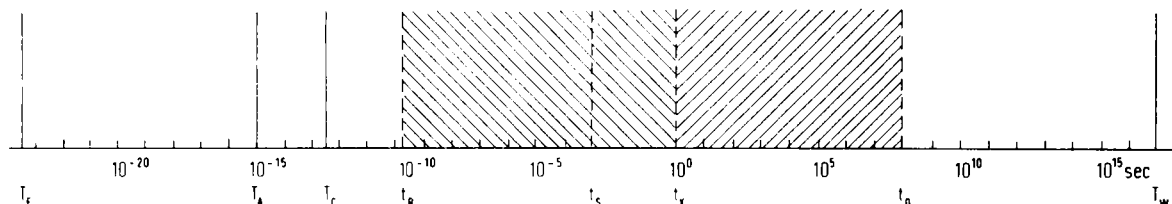
Prinzipschaltbild einer Mikrowellen-Temperatursprung-Anordnung^[54] (nach *Roland Rabl* und *Leo De Maeyer*). Zwei entscheidende Verbesserungen erlauben eine erhebliche Erweiterung des Anwendungsbereiches:

1. Anstelle einer statischen Meßzelle wird eine Strömungsanordnung benutzt, so daß Relaxationsmessungen auch an solchen Systemen ausgeführt werden können, die nicht im Gleichgewicht sind (jedoch einen stationären Zustand erreicht haben). Diese Verbesserung ist für die Untersuchung vieler biochemischer Reaktionsmechanismen von entscheidender Bedeutung.

2. Das durch die Beobachtungskapillare fließende stationäre Reaktionsgemisch kann mit repetierten Mikrowellenimpulsen periodisch aufgeheizt werden. Mit Hilfe eines „Time-sampling“-Verfahrens läßt sich eine „Mittelung“ über viele Einzelmessungen und so eine wesentliche Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erreichen. Die entscheidende Begrenzung der bisher entwickelten Methoden in der Anwendung auf chemische Reaktionssysteme betraf weniger den Zeitbereich als die Empfindlichkeit der Anzeige. Je genauer und empfindlicher man messen kann, um so mehr Reaktionsstufen werden einer direkten Analyse zugänglich gemacht (vgl. hierzu auch^[55]).

Die gegenwärtigen Meßverfahren^[32] überdecken lückenlos den Zeitbereich zwischen Bruchteilen einer Nanosekunde und mehreren Sekunden. Sie verbinden damit den Zeitbereich der klassischen Kinetik mit dem der Molekülspektroskopie (vgl. Abb. 17). Viele der früher für „unmeßbar schnell“ gehaltenen Reaktionen

[55] *M. Eigen* in *S. Claesson*: Nobel-Symposium 5. Fast Reactions and Primary Processes in Chemical Kinetics. Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967, S. 477.



T_E : Elementarzeit (Kerndimension/Lichtgeschwindigkeit)
 T_A : Zeitkonstante für Vorgänge in der Atomhülle (Anregung)
 T_C : Zeitgrenze für chemische Umwandlungen ($\sim h/kT$)
 t_R : Zur Zeit gültige untere Zeitgrenze für direkte Reaktionsgeschwindigkeitsmessungen

t_S : Zeitgrenze für Strömungsmethoden
 t_K : Klassische Zeitgrenze für Reaktionsgeschwindigkeitsmessungen
 t_D : „Lebensdauer“ eines Doktoranden
 t_w : Alter der Welt

langsamste sein. Relaxationsuntersuchungen an einer Vielzahl von Metallionen haben diese Annahme bestätigt. Der Mechanismus der schrittweisen Substitution gibt sich durch ein Relaxationsspektrum mit mehreren Zeitkonstanten zu erkennen^[57]. Den Chemiker interessiert vor allem die Substitution in der innersten Koordinationsschale. Spezifische Eigenschaften des Metallions wie Ladung, Radius, Koordinationszahl und Elektronenstruktur sollten in diesem Schritt unmittelbar zum Ausdruck kommen.

Abbildung 18 zeigt eine Zusammenstellung von gemessenen Werten der Geschwindigkeitskonstanten der Substitution in der inneren Koordinationsschale von Metallionen. Diese Werte sind – von einigen Ausnahmen abgesehen – typisch für das Metallion allein, d. h. nahezu unabhängig von der Art des substituierenden

8. Anwendungen

8.1. Für den Anorganiker: „Ein periodisches System“ von Reaktionsgeschwindigkeiten

Anwendungen der Relaxationsspektrometrie haben wir bereits an einigen Beispielen kennengelernt. Die Ladungsneutralisation in der Reaktion $\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$ geschieht in der Tat nahezu „augenblicklich“. Jede Begegnung zwischen den solvatisierten Ionen führt zur Vereinigung ($k = 1,4 \cdot 10^{11} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 25°C). Dabei „tunnelt“ das Proton durch eine ganze Kette von Wasserstoffbrücken, wie durch Messung an Eiskristallen direkt gezeigt werden konnte^[43]. Sind nun alle Reaktionen, die mit einer Neutralisation von Ladungen verknüpft sind, diffusionskontrolliert?

Schauen wir uns zunächst einmal in der anorganischen Chemie um. Dort finden wir viele Reaktionen, bei denen ein positiv geladenes Metallion sich mit einem negativ geladenen Liganden zu einem neutralen Komplex vereinigt. Gerade Reaktionen dieser Art werden in der Literatur häufig als „unmeßbar schnell“ bezeichnet. Die Aquokomplexbildung zwischen Mg^{2+} und SO_4^{2-} ist ein typisches Beispiel dieser Reaktionsklasse.

Ein Metallion in wäßriger Lösung ist von einer oder mehreren Schalen koordinativ gebundener Wassermoleküle umgeben. Will es sich mit einem Anion vereinigen, so muß dieses die Hydratschalen durchdringen, indem es sukzessiv Wassermoleküle der verschiedenen Hydratschalen substituiert. Da die Wassermoleküle in der inneren Koordinationsschale am festesten gebunden sind, wird dieser Substitutionsschritt der

[56] *M. Eigen*, Jahrbuch der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. 1966, S. 40.

[illegible]

Ce^{3+} $9 \cdot 10^7$	Pr^{3+} $9 \cdot 10^7$	Nd^{3+} $9 \cdot 10^7$	Pm^{3+}	Sm^{3+} $9 \cdot 10^7$	Eu^{3+} $8 \cdot 10^7$	Gd^{3+} $5 \cdot 10^7$	Tb^{3+} $3 \cdot 10^7$	Dy^{3+} $2 \cdot 10^7$	Ho^{3+} $1 \cdot 10^7$	Er^{3+} $1 \cdot 10^7$	Tm^{3+} $1 \cdot 10^7$	Yb^{3+} $1 \cdot 10^7$	Lu^{3+} $1 \cdot 10^7$
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

▲65618

Abb. 18. Charakteristische Geschwindigkeitskonstanten (sec^{-1}) für die H_2O -Substitution bei der Bildung von Metallkomplexen. Die meisten Werte sind spezifisch für das Metallion und relativ unabhängig von der Natur des Liganden (vgl. hierzu [57–59], wo insbesondere auch die Abweichungen von dieser Regel diskutiert werden). Bei den Alkalimetall- und Erdalkalimetall-Ionen sind die Geschwindigkeitskonstanten im wesentlichen durch Radius und Ladung festgelegt. Bei den Erdmetall-Ionen – insbesondere auch bei den Lanthanoiden – tritt noch ein spezifischer Einfluß der Koordinationszahl hinzu. Die Ionen der Übergangsmetalle spiegeln darüberhinaus spezifische Eigenschaften ihrer Elektronenstruktur wider (Ligandenfeldstabilisierung und Jahn-Teller-Effekt).

[57] *M. Eigen*, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 64, 115 (1960); *H. Diebler* u. *M. Eigen*, Proc. int. Conf. Coordinat. Chem. 1966, 360.

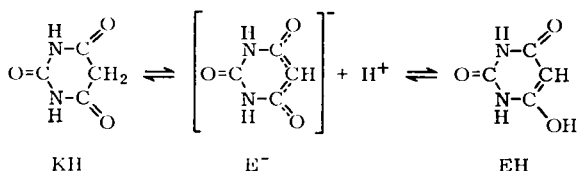
[58] *M. Eigen u. R. G. Wilkins*, *Advances Chem. Ser.* 49, 55 (1965).

[59] M. Eigen, Pure appl. Chem. 6, 97 (1963).

Liganden. (Eine ausführliche Zusammenstellung von Meßdaten ist in [58], eine Diskussion der Mechanismen in [59] zu finden.) Metallionen mit edelgasähnlicher Elektronenkonfiguration zeigen die erwartete Abhängigkeit von Ladung und Radius. Je kleiner der Radius und je höher die Ladung, um so fester sind die zu substituierenden H_2O -Moleküle gebunden; um so langsamer erfolgt daher ihre Substitution. Eine Erhöhung der Koordinationszahl bewirkt eine Labilisierung der Koordinationsschale und damit eine Beschleunigung der Reaktion (vgl. bei den Lanthanoiden). Spezifische Einflüsse der Elektronenstruktur sind nur bei den Übergangsmetallen zu erkennen (Auffüllung der d-Schale). V^{2+} - und Ni^{2+} -Ionen zeigen auffallend geringe Substitutionsgeschwindigkeiten als Folge einer besonders starken Ligandenfeldstabilisierung [59]. Cr^{2+} - und Cu^{2+} -Ionen dagegen sind äußerst substitutionslabil aufgrund einer Verzerrung der oktaedrischen Struktur als Folge des Jahn-Teller-Effektes [59]. Abbildung 18 zeigt, daß die meisten Geschwindigkeitskonstanten der Substitution im Bereich von 10^3 bis 10^9 sec^{-1} liegen. Der Mechanismus vieler anorganischer Reaktionen konnte daher erst nach Einführung der Relaxationsmethoden einer experimentellen Bestimmung zugänglich gemacht werden.

8.2. Für den Organiker: Ungenutzte Möglichkeiten

Noch erfolgreicher erwies sich die Methode bei der Messung der Geschwindigkeiten protolytischer Reaktionen. Die Kinetik der Protonenübertragung konnte an einer großen Zahl von organischen Säuren und Basen ausführlich studiert werden [60]. Diese Untersuchungen führten zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Säure-Base-Katalyse und ermöglichten eine Erweiterung und Verallgemeinerung der Brønstedschen Relationen [61].



Wir betrachten im folgenden ein Beispiel: Die Keto-Enol-Umwandlung heterocyclischer Verbindungen, z. B. der Barbitursäure [62].

Das Anion dieser Säure (Enolat: E⁻) kann ein Proton entweder am O(=)- oder am C(=)-Atom anlagern. Die erste Reaktion führt zum Enol (EH), die zweite zum Keton (KH). Es gilt das in Abbildung 19 angegebene Reaktionsschema. Beide Reaktionen laufen so schnell ab, daß sie sich mit klassischen Methoden nicht verfolgen lassen. Löst man Barbitursäure ($\text{pK} \approx 4,0$) in Wasser, so stellt sich das Ionisationsgleichgewicht (Leitfähigkeit) „unmittelbar“ ein. Relaxationsmessungen

[60] M. Eigen, W. Kruse, G. Maass u. L. De Maeyer, *Progr. Reaction Kinetics* 2, 285 (1964).

[61] M. Eigen, *Angew. Chem.* 75, 489 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 1 (1964).

[62] M. Eigen, G. Ilgenfritz u. W. Kruse, *Chem. Ber.* 98, 1623 (1965).

gen mit der elektrischen Feldmethode zeigten, daß die Enolbildung durchweg eine diffusionskontrollierte Reaktion ist ($k \approx 10^{10} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$) wie die meisten protolytischen Rekombinationsprozesse. Eine direkte Bestimmung der Geschwindigkeit dieses Schrittes wird schwierig, wenn nur wenig Enol neben einem großen Überschuß an Keton vorliegt. Mißt man die Relaxationszeit in einem solchen System, so findet man bei niedrigen Konzentrationen von H^+ und E^- eine Reaktion 2. Ordnung, nämlich die Bildung von KH aus E^- und H^+ . Der zweite Schritt $\text{E}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{EH}$ ist hier vernachlässigbar. Bei hohen Konzentrationen von E^- und H^+ wird aber schließlich ein Zustand erreicht, in dem die Enolkonzentration sehr viel größer ist als die Enolatkonzentration. Dann findet praktisch nur noch die Umwandlung von KH in EH ($\text{E}^- + \text{H}^+$ als stationärer Zwischenzustand) statt, also eine Reaktion 1. Ordnung (die allerdings noch durch E^- basenkatalysiert sein kann). Der Übergang vom Reaktionstypus 2. Ordnung ($1/\tau$ steigt linear mit $[\text{E}^- + \text{H}^+]$ an) zum Typus 1. Ordnung ($1/\tau$ bleibt konstant) ist in Abbildung 19 dargestellt. Relaxationsmessungen mit der Temperatursprung-Methode konnten diesen Kurvenverlauf für die Barbitursäure verifizieren [62].

Es zeigte sich, daß im Falle schneller Keto-Enol-Umwandlungen diese Methode eine quantitative Bestimmung kleiner Enolmengen neben einem großen Überschuß an Keton erlaubt. Steigung und Ordinatenabschnitt des linearen Teils der Kurve in Abbildung 19 ergeben die kinetischen Konstanten der Ketoreaktion. Der Plateauwert enthält die Gleichgewichtskonstante des Enols. Andere Methoden versagen im allgemeinen wenn die Dissoziationskonstante des Enols sehr viel größer als die des Ketons wird und die Gleichgewichtseinstellung zwischen Keton und Enol schnell ist.

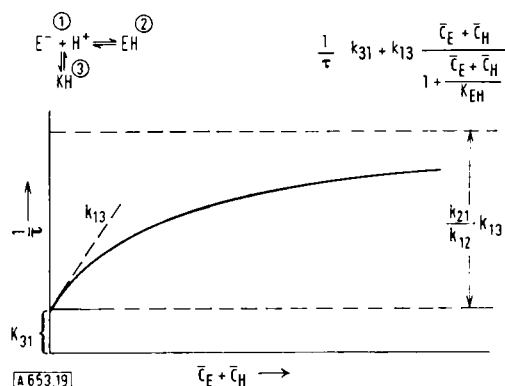


Abb. 19. Reziproke Relaxationszeit eines Keto-Enol-Gleichgewichtes. Das Reaktionsschema ergibt ein Relaxationsspektrum mit zwei Zeitkonstanten. Die Einstellung des Enolgleichgewichtes ist sehr schnell im Vergleich zur Einstellung des Ketogleichgewichtes. Die kürzere Relaxationszeit ist daher von der in Abb. 4 gezeigten Form: $1/\tau = k_{12}(\bar{c}_E + \bar{c}_H) + k_{21}$. Die längere Relaxationszeit ist ebenfalls von dieser Form, solange \bar{c}_E und \bar{c}_H klein gegen K_{EH} sind (dann ist so wenig EH vorhanden, daß sich das Ketogleichgewicht unabhängig einstellen kann). Bei hohen Konzentrationen von E^- und H^+ ist jedoch das schnell eingestellte Enolgleichgewicht immer an die Ketoreaktion gekoppelt. $1/\tau$ geht schließlich gegen einen konstanten Grenzwert, wie er für eine Reaktion 1. Ordnung (nämlich $\text{EH} \rightleftharpoons \text{KH}$) charakteristisch ist. (Im Falle einer Basenkatalyse durch E^- ist der Grenzwert durch Extrapolation zu bestimmen.) Diese Methode erlaubt die Bestimmung sämtlicher kinetischer Konstanten sowie eine sehr genaue Festlegung beider Gleichgewichtskonstanten (und damit auch des Keto-Enol-Verhältnisses, selbst wenn eine Form in großem Überschuß vorhanden ist und beide Reaktionen schnell verlaufen).

8.3 Für den Biochemiker: „Intelligente Moleküle“

Das Hauptanwendungsgebiet der Relaxationsspektrometrie ist heute die Biologie. Verschiedene Meßverfahren sind allein für die Untersuchung komplexer biologischer Reaktionsfolgen wie auch einzelner spezifischer Elementarschritte entwickelt worden. Die geringe Störung, der das System unterworfen wird, erlaubt es, Vorgänge in ihrem natürlichen Ablauf zu „belauschen“, ohne dabei die relativ engen Grenzen der „Lebensbedingungen“ zu sprengen.

Natürlich waren es die Enzyme, die Schlüsselsubstanzen des gesamten Stoff- und Energiehaushaltes einer Zelle, denen unser Interesse zuerst galt. Waren früher nur die Bruttogeschwindigkeiten der enzymatischen Katalyse zugänglich, so konnte man nun in die „Feinstruktur“ der Reaktionsmechanismen eindringen.

Hier tut sich eine neue Welt auf: eine Welt „wohl durchdachter“, ökonomisch arbeitender molekularer „Maschinen“. Die Moleküle des Anorganikers können nur „ja“ oder „nein“ sagen, indem sie reagieren oder nicht. Gelegentlich mögen sie sich auch ein „vielleicht“ zurufen, wenn sie vorübergehend eine „unspezifische“ Wechselwirkung eingehen; aber sie können nur wenig damit anfangen, denn sie „vergessen“ alles wieder, sobald sie sich nur voneinander entfernen. Anders die Moleküle des Biochemikers: sie können „lesen“, „programmieren“, „regeln“, verschiedene Funktionen „korrelieren“, ja sie können sogar „lernen“. Dazu ein Beispiel:

Biochemiker haben sich lange Zeit den Kopf darüber zerbrochen wie es zu verstehen ist, daß gewisse Enzyme ihre Substrate nicht nach dem Massenwirkungsgesetz binden (wie „es sich für ein richtiges Molekül gehört“), sondern ein kooperatives Verhalten zeigen, obwohl die einzelnen bindenden Gruppen so weit voneinander entfernt sind, daß eine direkte Wechselwirkung zwischen ihnen auszuschließen ist.

In diesem Falle ist die Affinität der Enzyme zu ihren Substraten offenbar zunächst nur mäßig, d. h. die ersten Substratmoleküle werden nur mit relativ geringer Stabilität gebunden; doch es gelingt ihnen, die „Zuneigung“ der Enzyme zu wecken. Sie wächst mit dem Angebot an Substratmolekülen, so daß schließlich – nahe der Sättigung – alle Substratmoleküle mit hoher Stabilität gebunden werden.

Die Wechselwirkung des Hämoglobins mit dem Sauerstoff ist ein solcher Fall. In der Lunge, bei hohem O₂-Angebot, erfolgt eine vollständige (kooperative) Sättigung. Sinkt aber der O₂-Partialdruck unter eine bestimmte Grenze, so zeigt sich das Hämoglobin plötzlich „desinteressiert“ und gibt allen Sauerstoff wieder ab. Mißt man die Sättigung des Enzyms mit dem Substrat als Funktion der Substratkonzentration, so findet man eine sigmoide anstelle einer hyperbolischen Kurve, wie sie nach dem einfachen Massenwirkungsgesetz zu erwarten wäre [63].

[63] G. S. Adair, J. biol. Chemistry 63, 529 (1925).

Monod, Changeux und Wyman [64] haben ein Modell zur Erklärung dieser kooperativen Wechselwirkung vorgeschlagen. Sie gehen davon aus, daß das aus mehreren Untereinheiten bestehende Enzym in zwei verschiedenen räumlichen Konformationen vorliegen kann, einer Konformation mit hoher Affinität für das Substrat oder den Aktivator (bzw. mit hoher katalytischer Wirksamkeit) und einer Form mit niedriger Affinität (bzw. niedriger katalytischer Wirksamkeit). In Abbildung 20 sind die beiden Konformationen schematisch durch Quadrate bzw. Kreise dargestellt;

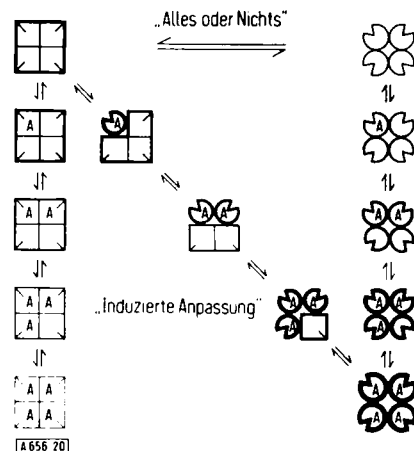


Abb. 20. Reaktionsschema der allosterischen Enzymsteuerung. Das Enzym besteht aus vier identischen Untereinheiten. Quadrate und Kreise symbolisieren zwei verschiedene Konformationen, von denen nur eine (Kreis) zur Umwandlung des Substrats befähigt, also katalytisch wirksam sein soll (angedeutet durch die „Öffnung“ einer in der quadratischen Form „geschlossenen“ Bindungsstelle). Die Konformationsänderung wird „gesteuert“ durch die Bindung eines „Aktivators“ A. Zwei alternative Mechanismen sind hier dargestellt: 1. Die Konformationsänderung beider Formen, die eine verschiedene Affinität für A haben, erfolgt immer kooperativ nach einem „Alles oder Nichts“-Gesetz, wobei jedoch in Abwesenheit von A der quadratische, bei Sättigung mit A jedoch der kreisförmige Zustand bevorzugt wird (Monod et al. [64]). 2. Die Konformationsänderung der Untereinheiten erfolgt unabhängig voneinander, muß aber durch Bindung von A in der betreffenden Untereinheit erst „induziert“ werden. A kann daher nur in einer Konformationsform gebunden werden. Die induzierte Konformationsänderung beeinflusst das Verhalten der Nachbareinheiten und bewirkt dadurch ebenfalls kooperatives Bindungsverhalten (Koshland et al. [65]). Beide Fälle sind natürlich nur idealisierte Grenzfälle eines allgemeineren Reaktionsschemas [66].

die Populationshäufigkeit der verschiedenen Stufen ist durch die Strichstärke angedeutet. In einer gegebenen Konformation binden alle Untereinheiten mit gleicher Affinität; die Bindungsstellen sind so weit voneinander entfernt, daß sie keinen direkten Einfluß aufeinander ausüben. Die Anordnung der Untereinheiten ist symmetrisch. Es wird angenommen, daß sämtliche Untereinheiten in der gleichen Form vorliegen und daß diese sich nur nach einem „Alles oder Nichts“-Gesetz ändern kann. Hybride werden ausgeschlossen, da die Umwandlung einer einzelnen Untereinheit das „Raster“ der Wechselwirkungen zwischen den Untereinheiten empfindlich stören würde. Ein solches Modell läßt sich mit drei Parametern beschreiben und in perfekter Weise den gemessenen sigmoiden Bindungskurven anpassen. Diese drei Parameter geben die Bindung des Substrats in den beiden Formen sowie deren

[64] J. Monod, J. Wyman u. P. Changeux, J. molecular Biol. 12, 88 (1965).

Isomerisierung wieder. Das Monodsche Modell erfordert eine Reihe von Annahmen, deren Berechtigung sich experimentell überprüfen läßt. Von *D. Koshland* und Mitarbeitern^[65] ist ein alternatives Modell vorgeschlagen worden, bei dem sich ebenfalls mit Hilfe von drei Parametern eine genaue Reproduzierung der Bindungskurven erreichen läßt. Eine solche Alternative ist der in der Diagonale von Abbildung 20 dargestellte Mechanismus der „induzierten Anpassung“ („induced fit“), bei dem die Strukturumwandlung einer Untereinheit immer mit einer Substrat- oder Aktivatoraufnahme in der betreffenden Untereinheit verknüpft ist. Eine Entscheidung zwischen verschiedenen Modellen kann mit Hilfe von Relaxationsmessungen herbeigeführt werden. Im Relaxationszeitspektrum lassen sich die einzelnen Schritte der Reaktion im Detail analysieren, und man kann die nicht zutreffenden Mechanismen ausschließen^[66].

Für das Enzym Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase – einem Schlüsselenzym der Glykolyse – konnte mein Mitarbeiter *Kasper Kirschner* zeigen, daß der von *Monod*, *Changeux* und *Wyman* postulierte Mechanismus zutrifft^[67]. Sämtliche Werte für die Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten der einzelnen Stufen lassen sich angeben^[68]. Das gemessene Relaxationsspektrum war bereits in Abbildung 11 gezeigt worden. Für Hämoglobin ist dieser Mechanismus nicht in so einfacher Weise erfüllt, und es ergeben sich Abweichungen in Richtung auf den von *Koshland* und Mitarbeitern vorgeschlagenen alternativen Mechanismus^[69]. Es zeigte sich dabei, daß beide Modelle die beiden möglichen Grenzfälle des gleichen allge-

meineren Schemas darstellen (Abb. 20); man kann die Bedingungen angeben, unter denen sich das System in der Nähe des einen oder anderen Grenzfalles aufhalten würde^[66].

Diese Untersuchungen haben sich als sehr wichtig erwiesen. Denn wie Abbildung 21 zeigt, kann ein solcher Mechanismus Eigenschaften erklären, die wir sonst nicht auf der Ebene der Moleküle antreffen und eigentlich erst durch die von Menschenhand geschaffenen Schalt- und Regelemente der Elektronik und Transistortechnik kennengelernt haben. Daß derartige Eigenschaften in der Biologie auftreten, ist seit langem bekannt. Daß aber diese Eigenschaften einzelnen – und zwar programmierten – Molekülen zukommen und nicht die Folge einer komplexen Vielfalt von untereinander gekoppelten Reaktionen sind, ist eine neue Erkenntnis, die durch die quantitative Analyse der molekularen Mechanismen gesichert wurde.

Eine Vielzahl von Enzymen ist in dieser Weise in verschiedenen Laboratorien innerhalb der letzten Jahre analysiert worden^[70–72]. Ich möchte hier besonders die Arbeiten von *Britton Chance*^[73] und seiner Schule sowie auch die Arbeiten von *H. T. Witt*^[74] und seinen Mitarbeitern über den Mechanismus der Photosynthese hervorheben^[72].

Aber auch andere Klassen biologischer Makromoleküle sind im Detail untersucht worden, so zum Beispiel Nucleinsäuren und Lipide. Besonders interessant ist die Dynamik der Code-Übertragung in Nucleinsäuren^[66, 75, 76], wobei man wiederum äußerst schnelle Reaktionen antrifft. Die Lebensdauer eines Basenpaares zählt nach Bruchteilen von Mikrosekunden. Das Lesen einer Code-Sequenz macht von diesen Reaktionsschritten Gebrauch. Die Replikation mit einer großen Zahl korrelierter Einzelschritte pro Code-Einheit (wie ablesen, Bindung knüpfen, transportieren) vollzieht sich in Bruchteilen von Millisekunden.

9. Wo geht die Reise hin?

Wir beginnen gerade zu verstehen, wie molekulare Reaktionssysteme „sich selbst“ organisieren. Wir wissen, daß Prozesse dieser Art schließlich zur Entstehung des Lebenszyklus geführt haben und daß am (vorläufigen?) Ende dieser Entwicklung der Mensch mit seinem Zentralnervensystem, d. h. seinem Gedächtnis, seinem Verstand und seiner Seele steht, der sich gerade anschickt, diese Entwicklung mit seinem Bewußtsein zu erfassen. Dazu bedarf es des Eindringens in die kleinsten Einheiten von Raum und Zeit; dazu bedarf

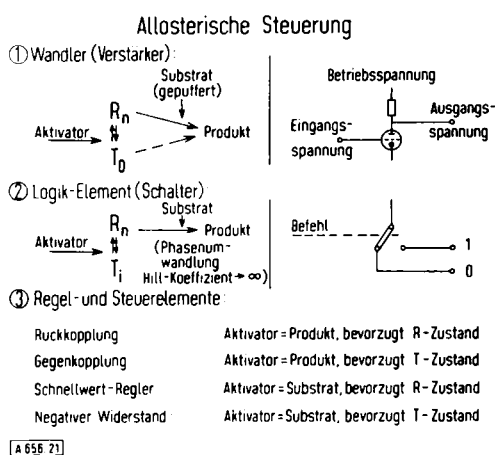


Abb. 21. Vergleich eines allosterischen Enzyms (nach Abb. 20) mit einem elektronischen Schaltelement. Der Aktivator hat die Rolle eines Steuergitters. Der Umsatz des Substrats in ein Reaktionsprodukt entspricht dem zu steuernden Strom. T und R bezeichnen die verschiedenen Konformationen des Enzyms (T z. B. Quadrate, R Kreise in Abb. 20). Die enzymatische Aktivität ist auf die R-Form beschränkt, d. h. in der T-Form findet kein Umsatz statt (vgl. auch [66]).

[65] *D. E. Koshland, G. Nemethy u. D. Filmer, Biochemistry* 5, 365 (1966).

[66] *M. Eigen*, s. [55], dort S. 333.

[67] *K. Kirschner, M. Eigen, R. Bittman u. B. Voigt, Proc. nat. Acad. Sci. USA* 56, 1661 (1966).

[68] *M. Eigen, G. Ilgenfritz u. K. Kirschner*, noch unveröffentlicht; *K. Kirschner, Current Topics Microbiol. Immunol.* (Berlin) 44 (1968), im Druck.

[69] *T. M. Schuster, G. Ilgenfritz u. M. Eigen*, noch unveröffentlicht.

[70] *M. Eigen u. G. G. Hammes, Advances in Enzymol.* 25, 1 (1963).

[71] *P. Fasella u. G. G. Hammes, Biochemistry* 6, 1798 (1967); *J. E. Erman u. G. G. Hammes, J. Amer. chem. Soc.* 88, 5607, 5614 (1966).

[72] *M. Eigen, Quart. Rev. Biophysics* 1, 3 (1968).

[73] *B. Chance*, s. [55].

[74] *H. T. Witt*, s. [55].

[75] *M. Eigen in F. O. Schmitt et al.: The Neurosciences, a Study Program.* Rockefeller University Press, New York 1967, S. 130.

[76] *M. Eigen u. D. Pörschke*, noch unveröffentlicht.

es aber auch neuer Ideen, die diese aus der Physik uns geläufigen Koordinaten nutzbar machen zum Verständnis dessen, was bis in unser Jahrhundert hinein jenseits von Raum und Zeit zu liegen schien.

10. Epilog

In der vorliegenden Schilderung sind vielleicht einige Voraussetzungen, die für die Entwicklung der gesamten Idee essentiell waren, etwas zu kurz gekommen. Dankbar erinnere ich mich meiner Lehrer und För-

derer: *Arnold Eucken, Ewald Wicke, Karl Friedrich Bonhoeffer* und *Carl Wagner*, die mir den Weg wiesen und meine Arbeiten selbstlos förderten. *Karl Friedrich Bonhoeffer* war es, der die Weichen von der physikalischen Chemie zur Biologie stellte. Vieles, was ich beschrieben habe, baut auf den grundlegenden Arbeiten von *Lars Onsager, Josef Meixner* und vielen anderen auf, die nicht zitiert werden konnten. Vieles wurde von genannten und ungenannten Kollegen und Mitarbeitern erarbeitet, von denen ich stellvertretend nur zwei hervorheben möchte: *Konrad Tamm* und *Leo De Maeyer*.

Eingegangen am 14. Juni 1968 [A 656]

ZUSCHRIFTEN

Energieunterschiede der inneren Molekülorbitale von tert.-Butyl- und Trimethylsilyl-phenylketon^[1]

Von *H. Bock, H. Alt* und *H. Seidl*^[*]

Im Gegensatz zu den farblosen Alkylketonen sind Monosilylketone gelb^[2,4] und Disilylketone violett^[3]. Für die erniedrigte Anregungsenergie des farbbedingenden $n \rightarrow \pi^*$ -Überganges finden sich in der Literatur folgende voneinander abweichende Interpretationen: 1. Räumliche Wechselwirkung d_{Si}/n_0 zwischen dem zum CO- π -System orthogonalen freien Elektronenpaar n_0 des Carbonylsauerstoffes und unbesetzten Silicium-3d-Atomorbitalen führt zu einem „Superchromophor“ $Si-C=O$ ^[4]. 2. Das π_{CO} -Molekülorbital wird durch eine d_{Si}/π_{CO} -Aufspaltung abgesenkt^[5]. 3. Die σ -Donor- und π -Acceptoreigenschaften von R_3Si -Gruppen stabilisieren den $n \rightarrow \pi^*$ -Anregungszustand des Keton- π -Systems relativ zum Grundzustand^[6]. 4. Der starke induktive Effekt von R_3Si -Gruppen hebt vor allem das Niveau $E(n_0)$ des freien Elektronenpaares am Sauerstoff an^[7]. Zwischen den genannten Interpretationen sollte sich anhand zusätzlicher Energiedaten von Alkyl- und Silylketonen entscheiden lassen.

Folgende Meßwerte erwiesen sich bei Untersuchungen der Substituenteneffekte von R_3C - und R_3Si -Gruppen auf lineare und cyclische π -Elektronensysteme als geeignet, um Energieunterschiede der inneren Molekülorbitale π , n und π^* zu erfassen: Massenspektroskopisch bestimmte vertikale Ionisierungsenergien IE entsprechen nach dem Theorem von *Koopmans*^[8] der Energie des obersten besetzten Molekülorbitals $E(n)$ oder $E(\pi)$ im Grundzustand^[9]. Charge-transfer-Anregungsenergien $\tilde{\nu}_m^{CT}$ geeigneter Donor-Acceptor-Komplexe sind der Energie $E(\pi)$ des obersten besetzten π -Molekülorbitals proportional^[9,10]. Halbstufen-Reduktionspotentiale $E_{1/2}^{Red}$ lassen sich mit der Energie $E(\pi^*)$ des untersten unbesetzten π -Molekülorbitals korrelieren^[11]. Unter Einschluß der elektronischen Anregungsenergien $\tilde{\nu}_m^{n \rightarrow \pi^*}$ und $\tilde{\nu}_m^{\pi \rightarrow \pi^*}$ ermöglichen es diese Energiegrößen, angenäherte Energieniveauschemata der inneren Molekülorbitale aufzustellen, wenn vereinfachende Annahmen bezüglich der Unterscheidung von Molekülorbitalen und elektronischen Zuständen eingeführt werden^[12].

Für tert.-Butyl- (1) und Trimethylsilyl-phenylketon (2) lassen sich aus den Meßwerten (Tabelle 1) die Näherungsenergieniveau-Schemata (Abb. 1) aufstellen.

ΔIE ist den unterschiedlichen Energien $E(n_0)$ der freien Elektronenpaare am Carbonylsauerstoff zuzuordnen und spiegelt sich auch in den verschiedenen pK -Werten^[14] beider Verbindungen wider. Die aus der großen Differenz der $n \rightarrow \pi^*$ -Anregungsenergien $\Delta \tilde{\nu}_m^{n \rightarrow \pi^*}$ zu folgernde Senkung des π^* -Niveaus im Silylketon (2) wird durch dessen positiveres Halbstufen-Reduktionspotential $E_{1/2}^{Red}$ belegt. Eine analoge Senkung des π -Niveaus – durch die geringere

Differenz der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Anregungsenergien $\Delta \tilde{\nu}_m^{\pi \rightarrow \pi^*}$ nahegelegt – wird durch die unterschiedlichen Charge-transfer-Anregungsenergien $\tilde{\nu}_m^{CT}$ von Methyl- und Trimethylsilyl- β -naphthylketon-Tetracyanäthylen-Komplexen^[13] bestätigt.

Tabelle 1. Meßwerte für tert.-Butyl- (1) und Trimethylsilyl-phenylketon (2).

	IE (eV)	$\tilde{\nu}_m^{n \rightarrow \pi^*}$ (cm ⁻¹)	$\tilde{\nu}_m^{\pi \rightarrow \pi^*}$ (cm ⁻¹)	$E_{1/2}^{Red}$ (V)	$\tilde{\nu}_m^{CT}$ (cm ⁻¹) [a]
(1)	9,04	31 250	42 000	-1,57	19 700
(2)	8,20	23 650	40 000	-1,30	21 700
Δ	0,84	7 600	2 000	-0,27	-2000

[a] Gemessen an Methyl- und Trimethylsilyl- β -naphthylketon [13].

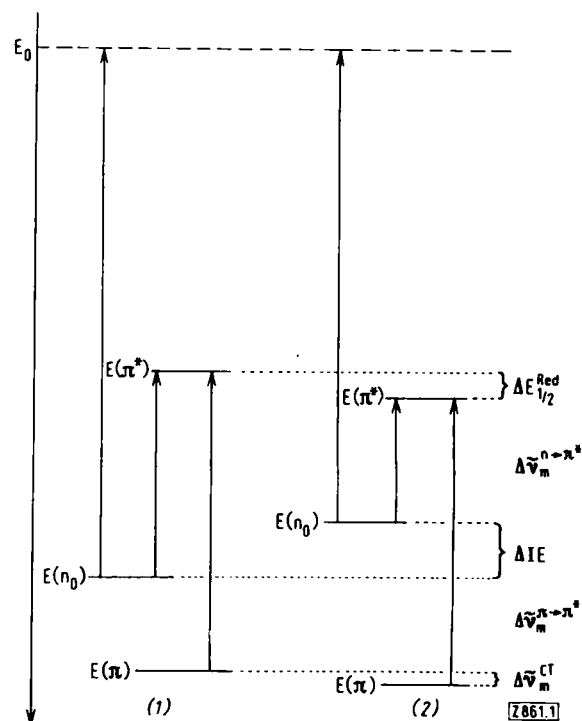


Abb. 1. Näherungsenergieniveau-Schemata für tert.-Butyl- (1) und Trimethylsilyl-phenylketon (2).