

7. Literatur.

Ich stelle eine Auswahl von Belegstellen zusammen, um Vergleiche zu erleichtern. Es würde zu weit führen und vielleicht zu wenig fördern, die wechselnden Absichten der verschiedenen Autoren abzuwägen.

*Julius Svehla*, B. **56**, 331 (1923). Über das Gleichgewicht zwischen Aminosäuren und wässrigen Formaldehyd-Lösungen.

*H. Ensslin*, Diss. Zürich E.T.H. Nr. 465 (1926). Über Aldehyd-Aminoverbindungen.

*Henri Francis Holden* und *Mavis Freeman*, C. **1932**, I, 376. Über die Reaktionsgeschwindigkeit von Formaldehyd mit Aminosäuren.

*Tetuo Tomiyana*. J. Biol. Chem. **111**, 51 (1935). Gleichgewichtskonstante der Reaktion Formaldehyd-Aminosäure mit potentiometrischer Titration.

*Augustus Wadsworth* und *Mary C. Pangborn*, J. Biol. Chem. **116**, 423 (1936). Über die Reaktion von Aminosäuren mit Formaldehyd.

*Milton Levy* und *David E. Silbermann*, J. Biol. Chem. **118**, 723 (1937). Über die Reaktion von Aminosäuren mit Formaldehyd und Betrachtungen über die Formol-Titration.

*Ada Bolaffi*, Biochim. therap. sperim. **22**, 107 (1935). Milano. Betrachtungen über die Reaktion der Aldehyde mit Aminosäuren.

Zürich, Physikalisch-chem. Laboratorium der  
Eidg. Techn. Hochschule.

---

**117. Über Ionenkonzentrationsgradienten und ihre  
biochemische Bedeutung<sup>1)</sup>**

I. Mitteilung  
von **F. Almasy**.  
(9. VIII. 41.)

**A.**

Das Gleichgewicht zwischen zwei Phasen, welche durch eine Membran (Grenzfläche) getrennt sind, die für einige, aber nicht für alle im System vorhandenen Ionen- oder Molekelarten durchlässig ist, wird als Membrangleichgewicht bezeichnet. *F. G. Donnan*<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Vgl. des Autors Kurzreferat auf der 121. Jahresversamml. der Schweiz. Naturforsch. Ges., Basel 1941, das den Inhalt der I. und der II. Mitteilung zusammenfasst.

<sup>2)</sup> *Donnan, E. G.*, Z. El. Ch. **17**, 572 (1911).

hat 1911 die wichtigsten Eigenschaften der Membrangleichgewichte beschrieben und das Fundamentalgesetz:

$$\frac{[A']_I}{[A']_{II}} = \frac{[A^2']_I}{[A^2']_{II}} = \dots = \frac{[A^{n'}]_I^{1/n}}{[A^{n'}]_{II}^{1/n}} = \frac{[B']_I}{[B']_{II}} = \frac{[B^2']_I}{[B^2']_{II}} = \dots = \frac{[B^{p'}]_I^{1/p}}{[B^{p'}]_{II}^{1/p}} = \frac{[OH']_I}{[OH']_{II}} = \frac{[H']_I}{[H']_{II}} = r \quad (1)$$

auf Grund einer thermodynamischen Betrachtung abgeleitet.  $[A']_I, [A^2']_I, \dots [A^{n'}]_I, [B']_I, [B^2']_I, \dots [B^{p'}]_I$  bedeuten die Konzentrationen der diffusiblen (die Membran durchdringenden) Anionen und Kationen in der einen und  $[A']_{II}, [A^2']_{II}, \dots [A^{n'}]_{II}, [B']_{II}, [B^2']_{II}, \dots [B^{p'}]_{II}$  die entsprechenden Konzentrationen in der zweiten Phase. Der Quotient  $r$  wird üblicherweise in Abhängigkeit vom  $p_H$  der einen Phase ausgedrückt. (Vgl. die für die Kenntnis der *Donnan*-Gleichgewichte grundlegende Untersuchung von *Van Slyke, Wu* und *McLean* über die Ionenverteilung im Blut<sup>1)</sup>).

*Donnan's* Ableitung der Gl. (1) beruhte auf der damals nahezu allein in Frage kommenden Annahme idealer Lösungen. *Hückel*<sup>2)</sup> sowie *Donnan* und *Guggenheim*<sup>3)</sup> haben die Gesetze der Membrangleichgewichte später vom Standpunkt der modernen Lösungstheorien unter allgemeineren Annahmen abgeleitet und die Bedingungen angegeben, unter welchen die Gl. (1) als zulässige Annäherung betrachtet werden darf.

Der Ionenaustausch durch die Membran lebender Zellen scheint auf den ersten Blick eines der wichtigsten Anwendungsgebiete der Theorie der Membrangleichgewichte darzustellen. Wie *Donnan*<sup>4)</sup> aber bemerkt hat, steht der thermodynamischen Behandlung dieses Vorganges der Umstand im Weg, dass in der lebenden Zelle als Ganzes kein Gleichgewichtszustand angenommen werden kann. Andererseits weist die Zelle betreffs einer Anzahl lebenswichtiger Funktionen mehr oder minder lang anhaltende stationäre Zustände auf. Die Beschränkung auf Gleichgewichtszustände des Gesamtsystems hat zur Folge, dass sich das von der Theorie der Membrangleichgewichte erfasste Gebiet als auffallend eng erweist, wenn man es mit der grossen Zahl namentlich biologischer Phänomene vergleicht, die den *Donnan*-Gleichgewichten nahe zu stehen scheinen, obgleich sie der gewohnten thermodynamischen Behandlung nicht zugänglich sind. In vorliegender Arbeit wird versucht, diese Gruppe von Phänomenen mit den Ionenkonzentrationsgradienten in Beziehung zu bringen, welche in biologischen (und anderen) Gebilden durch Diffusion entstehen, und die daher auch im Falle stationären Verhaltens typische Ungleichgewichtszustände darstellen. Durch eine den besonderen

<sup>1)</sup> *Van Slyke, D. D., Wu, H. und McLean, E. C., J. Biol. Chem.* **56**, 765 (1923).

<sup>2)</sup> *Hückel, F., Koll. Z., Zsigmondi-Festschrift*, **36**, 204 (1925).

<sup>3)</sup> *Donnan, E. G., und Guggenheim, E. A., Z. physikal. Ch.* **162**, 346 (1932); *Donnan*, **168**, 369 (1934).

<sup>4)</sup> *Donnan, E. G., Koll. Z.* **61**, 160 (1932).

Verhältnissen angepasste Anwendung des Massenwirkungsgesetzes gelingt es, bei der Verfolgung dieses Arbeitsplanes eine allgemeine Beziehung abzuleiten, welche wesentliche Eigenschaften sowohl der diffusionsbedingten als auch der in Membrangleichgewichtssystemen auftretenden Ionenkonzentrationsgefälle beschreibt.

Während in Membrangleichgewichtssystemen Konzentrationsunterschiede innerhalb der (homogenen) Phasen definitionsgemäss nicht vorkommen, sondern in Form unstetiger Konzentrations sprünge ausschliesslich an den Phasengrenzflächen erscheinen, führt die Tatsache, dass die elektrolytartigen Produkte des Zellstoffwechsels von ihrem Entstehungsort wegdiffundieren müssen, bevor sie die Zelle verlassen oder an einem anderen Ort des Zellinneren chemisch umgesetzt werden können, zum Schluss, dass bei diesem Vorgang stetige Gefälle der Ionenkonzentration auftreten. Der stationäre oder angenähert stationäre Fortbestand solcher Konzentrationsgefälle erscheint unter den im folgenden erörterten Bedingungen möglich.

*Rashevsky*<sup>1)</sup> und andere Autoren haben in den vergangenen 10 Jahren den Zusammenhang des Zellstoffwechsels mit den Diffusionsvorgängen, auf denen der Heran- und Wegtransport der Metabolite beruht, auf Grund feldtheoretischer Überlegungen darzustellen versucht. Als Ausgangspunkt diente das *Fick'sche* Diffusionsgesetz (vgl. <sup>2)</sup>):

$$\text{Diffusionsstrom durch Flächeneinheit pro Zeiteinheit} = -D \cdot \text{grad } c \quad (2)$$

*Rashevsky's* Differentialgleichung des Diffusionsfeldes der Zelle lautet:

$$D \cdot \nabla^2 c + Q = \partial c / \partial t \quad (3)$$

Erklärungen: Die Konzentration  $c$  eines Metaboliten, sein Konzentrationsgefälle  $\partial c / \partial x$ ,  $\partial c / \partial y$  und  $\partial c / \partial z$  in der  $x$ -,  $y$ - und  $z$ -Richtung sowie die zweiten Ableitungen  $\partial^2 c / \partial x^2$ ,  $\partial^2 c / \partial y^2$  und  $\partial^2 c / \partial z^2$  stellen zu einem gegebenen Zeitpunkt  $t$  Funktionen der Ortskoordinaten  $x$ ,  $y$  und  $z$  des Diffusionsfeldes dar. Die Symbole  $\text{grad } c$  (Gradient von  $c$ ) und  $\nabla^2 c$  (*Laplace'scher* Operator) sind wie folgt definiert:

$$\text{grad } c = \partial c / \partial x + \partial c / \partial y + \partial c / \partial z$$

$$\nabla^2 c = \partial^2 c / \partial x^2 + \partial^2 c / \partial y^2 + \partial^2 c / \partial z^2$$

Der Vektor  $\text{grad } c$  stellt an jedem Punkt des Feldes das maximale Konzentrationsgefälle nach Richtung und Grösse dar. Die obenstehende Formulierung des *Fick'schen* Gesetzes gilt für den Fall, dass die betrachtete Fläche senkrecht zu  $\text{grad } c$  ist. Allgemeiner ausgedrückt, muss an Stelle von  $\text{grad } c$  dessen Komponente in der Richtung der Flächennormalen stehen.  $D$  bezeichnet die Diffusionskonstante.  $Q$  bedeutet die Metabolitmenge, welche in einem Volumelement des Zellinneren pro  $\text{cm}^3$  Rauminhalt und pro Sekunde durch chemischen Umsatz verbraucht ( $Q < 0$ ) oder produziert ( $Q > 0$ ) wird.  $\partial c / \partial t$  ist die zeitliche Änderung der Metabolitkonzentration im Volumelement. Multipliziert man beide Seiten der Gleichung (3) mit  $dx dy dz dt$ , dann gibt der erste Term links ( $D \nabla^2 c dx dy dz dt$ ) die Metabolitmenge an, um die in der Zeit  $dt$  das Volumelement  $dx dy dz$  infolge Ungleichheit der ein- und der ausdiffundierenden Metabolitmengen verarmt oder sich anreichert. Der zweite Term links ( $Q dx dy dz dt$ ) gibt die innerhalb dieses Volumelements in der Zeit  $dt$  durch chemischen Umsatz produzierte oder verbrauchte Metabolitmenge an. Die rechte Seite der Gleichung ( $\partial c / \partial t \cdot dx dy dz dt$ ) bestimmt die totale Zunahme oder Abnahme des Metaboliten im betreffenden Volum-

<sup>1)</sup> *Rashevsky, N.*, Mathematical biophysics, Chicago, 1938.

<sup>2)</sup> *Eucken, A.*, Lehrb. d. chemischen Physik, Leipzig, 1930.

element in der Zeit  $dt$ , d. h. das am betrachteten Ort resultierende Ergebnis des Zusammenwirkens der beiden Vorgänge: Diffusion und chemischer Umsatz.

Die Reaktionskinetik der chemischen Stoffwechselprozesse wird durch eine passende Wahl der Funktion  $Q$  berücksichtigt. So stellt beispielsweise die einfache Annahme:  $Q = \text{konst. } c$  für negative Werte der Konstanten den Verbrauch eines Metaboliten in einer Reaktion erster Ordnung dar, während sie im Falle positiver Konstantenwerte die autokatalytische Entstehung eines Stoffwechselproduktes zur Darstellung bringt. Die mathematische Behandlung der Gleichung (3) gestaltet sich am einfachsten unter der Annahme:  $Q = \text{konst.}$  — Infolge der Koppelung vieler Stoffwechselreaktionen (vgl. <sup>1)</sup>) hängt die Funktion  $Q$  eines Metabolites häufig auch von der Konzentration anderer Metaboliten ab. Mit Rücksicht auf die inhomogene Verteilung wichtiger Zellfermente (vgl. <sup>2)</sup>) wäre  $Q$  überdies als Funktion der Ortskoordinaten auszudrücken. Diese Komplikationen bringen es mit sich, dass die Grösse  $Q$  nur bei weitgehendem Ersatz der realen durch idealisierte Bedingungen einfach genug angesetzt werden kann, um eine Lösung der Gleichung (3) zu ermöglichen. Nichtsdestoweniger erwiesen sich die Aufschlüsse, welche die Berechnung solcher vereinfachter Fälle lieferte, für das Verständnis des Zusammenspiels der chemischen mit den Diffusionsprozessen in der lebenden Zelle als äusserst bedeutsam.

Das primitivste diffusionsdynamische Zellmodell setzt eine sphärisch symmetrische, membranumhüllte Zelle voraus, die sich in einem als praktisch unendlich gross angenommenen Lösungsvolumen befindet. In Anbetracht der sphärischen Symmetrie dieses Modells geht in die Gleichung (3) nur eine Ortskoordinate, der Zentrumabstand  $r$ , ein. Der Einfluss der Membran wird durch die folgenden Bedingungen berücksichtigt:

Diffusionsstrom durch die Flächeneinheit der Membran pro Zeiteinheit  $= h(c_i - c_a)$

$$-D_i \partial c_i / \partial r = -D_a \partial c_a / \partial r = h(c_i - c_a) \quad \text{für } r = r_0 = \text{Zellradius,}$$

wobei  $D_i$  und  $D_a$  die Diffusionskonstanten innerhalb und ausserhalb der Zelle,  $c_i$  und  $c_a$  die Metabolitkonzentration innerhalb und ausserhalb der Zelle, u. z. in diesem Fall in den an die Membran grenzenden Lösungsschichten, und  $h$  die Permeabilität der Membran bedeutet.

Die Anwendung der Gleichung (3) auf dieses Modell liefert je nach der Wahl der Funktion  $Q$  stationäre oder nicht stationäre Lösungen. Im erstern Fall geht die Zeit nicht in die Lösung ein, d. h. die Metabolitkonzentration an einem gegebenen Ort des Feldes hängt — bald nachdem das System sich selbst überlassen worden ist — nicht mehr von der Zeit, sondern ausschliesslich von der Ortskoordinate  $r$  ab. Die räumliche Konzentrationsverteilung bleibt also unverändert erhalten, obwohl die Molekeln des betreffenden Metabolites ununterbrochen von der im Feldzentrum befindlichen Zelle wegdiffundieren ( $Q > 0$ , in der hydrodynamischen Bezeichnungsweise: Zelle = Feldquelle) oder zu ihr hindiffundieren ( $Q < 0$ , Zelle = Feldsenke oder negative Quelle). Bei nicht stationären Lösungen der Gleichung (3) ist die Metabolitkonzentration an einem gegebenen Ort des Feldes eine zeitabhängige Grösse. Unter gewissen Annahmen, z. B. bei bestimmten Reaktionskoppelungen, werden auch periodische Lösungen der Gleichung (3) erhalten.

Als einfachstes, jedoch praktisch wertvolles Beispiel sei die unter der Bedingung  $Q = \text{konst.} = q$  erhaltene stationäre Lösung der Gleichung (3) gebracht. Sie lautet:

$$c_i = c_0 + \frac{q r_0}{3h} + \frac{q}{6D_i} (r_0^2 - r^2) + \frac{q r_0^2}{3D_a}, \quad c_a = c_0 + \frac{q r_0^3}{3D_a} \frac{1}{r}$$

$c_0$  ist die Metabolitkonzentration in der Aussenlösung vor dem Einbringen der Zelle. Die übrigen Zeichen sind bereits erklärt worden.

Die diffusionsdynamische Untersuchung von Stoffwechselprozessen, an denen auch Ionen teilnehmen, stiess infolge der Kom-

<sup>1)</sup> Ergebnisse d. Enzymforschung, einschlägige Referate in den Bd. IV—VIII, Leipzig, 1935—39.

<sup>2)</sup> Haldane, I. B. S., und Stern, K., Chemie der Enzyme, Leipzig, 1932.

plikationen, welche das Hinzukommen elektrischer Feldwirkungen mit sich bringt, auch bei äusserst vereinfachten Annahmen auf grosse Schwierigkeiten (s. <sup>1)</sup>). *Taylor*<sup>2)</sup> hat das verwandte Problem der Interdiffusion zweier Elektrolytlösungen, wie es sich bei der Untersuchung galvanischer Ketten mit Diffusionspotential stellt und schon früher von *Planck*<sup>3)</sup> und *Henderson*<sup>4)</sup> unter speziellen Bedingungen gelöst worden ist, in allgemeinerer Weise zu behandeln versucht. Die Berechnung der (nicht stationären) Konzentrationsverteilung längs einer zylindrischen Röhre, innerhalb welcher zwei Elektrolyte ineinander diffundieren, gelang ihm mittels seiner streng gültigen Differentialgleichung der Interdiffusion lediglich bei Vernachlässigung wichtiger Präzisierungen — z. B. der Annahme einer graduellen Abschirmung der interionischen elektrischen Feldwirkungen —, welche er der Ableitung dieser Differentialgleichung zugrunde legte.

Da in den letzten Jahren die chemische Aufklärung des oxydativen Zellstoffwechsels eine überaus ausgeprägte Beteiligung schwacher, organischer Säuren, vor allem organischer Phosphorsäuren, an den Intermediärprozessen der Zellatmung, der Glykolyse und der Gärung ergeben hat (vgl. <sup>5)</sup>), stellt sich die auf Grund der voranstehenden Ausführungen geringe Aussicht, *Rashevsky's* Diffusionsdynamik auf Zellmodelle anwenden zu können, die solche Säuren und ganz allgemein: ionisierte Metabolite, Puffer, Redoxsysteme u. ä. m. enthalten, als das grösste Hindernis für die weitere Entwicklung der Dynamik des Zellstoffwechsels dar. Unter diesen Umständen mag der vorliegende Versuch gerechtfertigt erscheinen, eine Reihe wesentlicher Eigenschaften von Ionendifusionsfeldern in einer Weise zu kennzeichnen, die von der dynamischen Betrachtungsart abweichend, mit der Darstellung der Membrangleichgewichte durch das Gesetz von *Donnan* Ähnlichkeit besitzt und dieses als Grenzfall mit einschliesst.

## B.

In der lebenden Zelle wird die Konzentrationsverteilung der Ionen einerseits durch das vom Stoffwechsel der elektrolytartigen Metabolite hervorgerufene Ionendifusionsfeld und andererseits durch die Permeabilitätseigenschaften der Zellmembran (sowie der intracellulären spezifisch durchlässigen Grenzflächen) bedingt. In Zellen ohne Stoffwechsel wirkt die letztere Ursache von Ionenkonzentrationsgradienten allein. Die Eigenschaften der lebenden Zelle hauptsächlich berücksichtigend, umfasst die folgende Betrachtung auch

<sup>1)</sup> *Rashevsky, N.*, Mathematical biophysics, Chicago, 1938.

<sup>2)</sup> *Taylor, P. B.*, J. Phys. Chem., **31**, 1478 (1927).

<sup>3)</sup> *Planck, M.*, Ann. Physik [3] **39**, 161 (1890); [3] **40**, 561 (1890).

<sup>4)</sup> *Henderson, P.*, Z. physikal. Ch. **59**, 118 (1907); **63**, 325 (1908).

<sup>5)</sup> Ergebnisse d. Enzymforschung, einschlägige Referate in den Bd. IV—VIII, Leipzig, 1935—39.

Diffusionsfelder, die durch spezifisch durchlässige Grenzflächen in Bereiche unterteilt sind, welche bei verschwindendem Stoffwechsel Phasen eines Membrangleichgewichtssystems darstellen würden. Nichtwässrige Phasen, die in der Zelle zweifellos eine wichtige Rolle spielen, sollen gesondert erwähnt werden.

Falls elektrische Doppelschichten, wie sie an den Phasengrenzflächen von *Donnan*-Systemen auftreten, durch eine anliegende Hülle in der bekannten Weise ausgeschlossen werden, weist in Diffusionsfeldern der betrachteten Art jedes Volumelement die gleiche Zahl negativer und positiver Ionenladungen auf (Elektroneutralität). Durch die Begrenzungen eines Volumelementes fließen demnach gleich grosse Ströme negativer wie positiver Ionen (vgl. <sup>1)</sup>). Es ist von Wichtigkeit, zu prüfen, welche Diffusionsverhältnisse in einem Feld von gegebenen Symmetrieeigenschaften (betreffend die Art, die Zahl und die räumliche Anordnung der Feldquellen und Feldsenken) mit Rücksicht auf die Erhaltung der Elektroneutralität zulässig erscheinen.

Anlässlich der Behandlung der freien Interdiffusion mehrerer Elektrolyte mit einem gemeinsamen Anion in einer zylindrischen Röhre gelangte *Guggenheim*<sup>2)</sup> zum Vorschlag, eine approximative Lösung der Diffusionsgleichung in der Weise zu erreichen, dass man die Diffusion eines jeden Salzes als unabhängig von derjenigen der übrigen Salze betrachtet, die Elektrolyte also als selbständig diffundierende Einheiten ansieht, was der Erhaltung der Elektroneutralität ja ohne weiteres Rechnung trägt. Da im Falle der Wanderung elektrolytartiger Metabolite im Diffusionsfeld der Zelle ganz andere Symmetriebedingungen vor auszusehen sind, muss zunächst geprüft werden, ob in Diffusionsfeldern dieser Art die Erhaltung der Elektroneutralität im Sinne von *Guggenheim*'s Annahme überhaupt möglich erscheint.

Zu diesem Zweck wird an Stelle des Diffusionsfeldes der Zelle mit Vorteil ein wesentlich einfacheres zweckgemässes Feldschema betrachtet, das die durch die katalytische Wirkung eines oxydoreduktiven Zellferments verursachten Diffusionsvorgänge zu überblicken gestattet. Im Zentrum des sphärisch symmetrischen Feldes befinde sich eine kugelförmige Fermentmolekel (von endlicher Ausdehnung), an deren Oberfläche sich der Umsatz zweier Redoxsysteme unter Teilnahme einer hinreichenden Anzahl von Ionen und Molekeln abspiele, um die wenigstens näherungsweise Anwendung des Massenwirkungsgesetzes zu gestatten. Die zwei Reaktionsgleichungen werden in der üblichen Schreibweise (vgl. <sup>3)</sup>) wie folgt formuliert:



<sup>1)</sup> *Taylor, P. B.*, J. Phys. Chem., **31**, 1478 (1927).

<sup>2)</sup> *Guggenheim, E. A.*, Am. Soc. **52**, 1315 (1930).

<sup>3)</sup> *Michaelis, L.*, Oxydations-Reduktionspotentiale, Berlin, 1933; *Michaelis, L.*, und *Schubert, M. P.*, Chem. Rev. **22**, 437 (1938).

Der Elektronen- (Wasserstoff-) Donator  $\text{red}_1$  und sein Oxydationsprodukt  $\text{ox}_1$  sowie der Elektronen- (Wasserstoff-) Akzeptor  $\text{ox}_2$  und sein Reduktionsprodukt  $\text{red}_2$  seien organische Säuren und deren Alkali-, z. B. Natriumsalze, wie das physiologischerweise oft der Fall ist. Wir bezeichnen nun die undissoziierten Säuremolekeln sowie alle Anionen von  $\text{red}_1$  samt den zugehörigen  $\text{Na}^+$ -Ionen als Elektrolyt  $\text{Red}_1$  und führen in analoger Weise die Bezeichnungen  $\text{Ox}_1$ ,  $\text{Red}_2$  und  $\text{Ox}_2$  ein. Die Elektrolyte  $\text{Red}_1$  und  $\text{Ox}_2$  diffundieren zum Ferment hin, weil ihre Anionen und freien Säuren an diesem verbraucht werden. Die Elektrolyte  $\text{Ox}_1$  und  $\text{Red}_2$  diffundieren vom Ferment, an dem ihre Anionen und freien Säuren produziert werden, hinweg. Die mit den zugehörigen Anionen in beiden Richtungen wandernden  $\text{Na}^+$ -Ionen gehen in die eigentliche Fermentreaktion selbstverständlich nicht ein.

Es erscheint möglich, dass der fermentwärts diffundierende  $\text{Na}^+$ -Strom den vom Ferment wegdiffundierenden eben kompensiert, was den resultierenden Diffusionsstrom der  $\text{Na}^+$ -Ionen Null werden liesse — in Übereinstimmung mit der Reaktionslosigkeit dieser Ionen am Ferment. Eine derartige Kompensation ist dann zu erwarten, wenn am Ferment in der Zeiteinheit ebensoviele negative Elementarladungen in der Form von Anionen der Elektrolyte  $\text{Red}_1$  und  $\text{Ox}_2$  verschwinden, als in der Form von Anionen der Elektrolyte  $\text{Ox}_1$  und  $\text{Red}_2$  entstehen. Dieser Vorgang steht mit der Erhaltung der Elektroneutralität offensichtlich in keinem Widerspruch. Die Bedingungen, unter welchen er zu erwarten ist, sollen in der II. Mitteilung<sup>1)</sup> eingehend behandelt werden. Hier sei lediglich erwähnt, dass sich die Diffusion der vier Elektrolyte in diesem Fall unter deren gegenseitiger Koppelung (durch die Fermentreaktion), aber unabhängig von den übrigen Elektrolyten des Diffusionsfeldes abspielt.

Im allgemeinen findet keine vollständige Kompensation der zwei entgegengesetzt diffundierenden Ströme von Säureanionenladungen statt. Die Elektroneutralität wird unter diesen Umständen durch die Bindung oder Freisetzung von  $\text{H}^+$ -Ionen gewahrt. Die daraus resultierenden Konzentrationsgradienten und Diffusionsströme der  $\text{H}^+$ -Ionen haben, wie eine eingehendere Betrachtung zeigt, eine Koppelung nicht nur der am Ferment reagierenden, sondern aller Elektrolyte des Diffusionsfeldes zur Folge, so dass es nicht mehr statthaft erscheint, von einer unabhängigen Wanderung einzelner oder mehrerer, zu einer Gruppe vereinter Elektrolyte im Feld zu sprechen. Die in solcher Weise gekoppelte Diffusion von Elektrolyten erweist sich als äusserst bedeutungsvoller Prozess, der bei der physikalisch-chemischen Untersuchung von Fermentreaktionen *in vivo* die grösste Aufmerksamkeit verdient. Seine eingehende Behandlung in der II. Mitteilung<sup>1)</sup> wird die volle Tragweite dieser Behauptung

<sup>1)</sup> Erscheint demnächst in dieser Zeitschrift.

erkennen lassen. In vorliegender Arbeit werden die Grundlagen einer Methode zur Untersuchung derartiger Prozesse entwickelt.

Um zu einem geeigneten Ausgangspunkt zu gelangen, definieren wir den (als stetig veränderlich betrachteten) Dissoziationszustand eines Elektrolyts in einem Volumelement  $dx dy dz$  eines unstationären Diffusionsfeldes innerhalb des Zeitelements  $dt$  als örtlichen und zeitlichen Mittelwert im Sinne der Infinitesimalrechnung. Das Volumelement muss zu diesem Zweck hinreichend gross sein, dass die in der Richtung des Diffusionsstromes auftretende gegenseitige Verschiebung der verschiedenen positiven und negativen Ionen, welche durch das interionale Kraftfeld bekanntlich eng begrenzt wird, dagegen zu vernachlässigen ist. Das Zeitelement muss gross genug sein, dass die Zeitdauer, innerhalb welcher die erwähnte Ionenverschiebung beim momentanen Aufhören des Diffusionsstromes verschwinden würde (d. h. die Einstelldauer des interionalen Kräftegleichgewichts), dagegen vernachlässigt werden kann. Hingegen soll das Zeitelement im Vergleich zur Geschwindigkeit der diffusionsbedingten lokalen Konzentrationsänderungen unendlich klein sein, was das Ausschiessen extrem grosser Konzentrationsgradienten erfordert, wie sie etwa in der Theorie der autokatalytischen Vorgänge auftreten. Die Veränderungen des in dieser Weise definierten Dissoziationszustandes eines Elektrolyts in einem Volumelement des Diffusionsfeldes stellen eine stetige Folge von unendlich wenig gestörten Dissoziationsgleichgewichtszuständen dar<sup>1)</sup>. Man ist daher innerhalb des Gültigkeitsbereiches der klassischen Ionentheorie berechtigt, auf jeden dieser Zustände das Massenwirkungsgesetz anzuwenden. Wir gehen zu diesem Zweck folgendermassen vor.

Die Dissoziation einer  $n$ -wertigen Säure  $AH_n$  in ihr  $i$ -wertiges Anion  $AH_{n-i}^{i'}$  und  $i$  Wasserstoffionen wird bei gegebener Temperatur (welche in allen folgenden Ausführungen als konstant angesehen wird) durch die erste, zweite, ...  $i$ -te Dissoziationskonstante  $K_1, K_2, \dots K_i$  wie folgt bestimmt.

$$\frac{[AH_{n-i}^{i'}][H^+]^i}{[AH_n]} = K_1 K_2 \dots K_n \quad i = 1, 2, \dots n$$

Daraus erhält man:

$$[H^+] = (K_1 K_2 \dots K_i)^{1/i} [AH_n]^{1/i} [AH_{n-i}^{i'}]^{-1/i}$$

Stellt man mit Rücksicht darauf, dass sich die Betrachtung auf Diffusionsfelder bezieht, die Konzentrationsgrössen in dieser Gleichung als Funktionen der Ortskoordinaten  $x, y, z$  dar (es handelt sich

<sup>1)</sup> Es gelten dabei noch die einschränkenden Bedingungen, dass keine Unstetigkeitsfläche (Membran) das Volumelement unterteilen darf, und die Zahl der beteiligten Ionen und Molekeln hinreichend ist, um merkliche Schwankungen um die statistisch wahrscheinlichste Verteilung auszuschliessen.



um die über das einzelne Volumelement und Zeitelement gemittelten Konzentrationen), dann ergeben sich für zwei Volumelemente des Feldes, deren Mittelpunktsskoordinaten durch die Indizes 1 und 2 unterschieden werden, für den gleichen Zeitpunkt die Beziehungen:

$$[H^+]_{x_1 y_1 z_1} = (K_1 K_2 \dots K_i)^{1/i} [AH_n]_{x_1 y_1 z_1}^{1/i} [AH_{n-i}' ]_{x_1 y_1 z_1}^{-1/i}$$

$$[H^+]_{x_2 y_2 z_2} = (K_1 K_2 \dots K_i)^{1/i} [AH_n]_{x_2 y_2 z_2}^{1/i} [AH_{n-i}' ]_{x_2 y_2 z_2}^{-1/i}$$

Bei Unabhängigkeit der Dissoziationskonstanten von den Ortskoordinaten (im gesamten System sei das Lösungsmittel Wasser) liefert die Division der oberen Gleichung durch die untere:

$$\frac{[H^+]_{x_1 y_1 z_1}}{[H^+]_{x_2 y_2 z_2}} = \left( \frac{[AH_n]_{x_1 y_1 z_1}}{[AH_n]_{x_2 y_2 z_2}} \right)^{1/i} \left( \frac{[AH_{n-i}' ]_{x_2 y_2 z_2}}{[AH_{n-i}' ]_{x_1 y_1 z_1}} \right)^{1/i} \quad (3a)$$

Die Dissoziation einer p-wertigen Base  $B(OH)_p$  in ihr k-wertiges Kation  $B(OH)_{p-k}^k$  und k Hydroxylionen stellt sich in analoger Weise dar, und man erhält unter Einbeziehung der Dissoziationskonstanten  $K_w$  des Wassers folgende Beziehungen.

$$\frac{[B(OH)_{p-k}^k][OH']^k}{[B(OH)_p]} = K_1' K_2' \dots K_k' \quad k = 1, 2 \dots p$$

$$[OH'] = \frac{K_w}{[H^+]} = (K_1' K_2' \dots K_k')^{1/k} [B(OH)_p]^{1/k} [B(OH)_{p-k}^k]^{-1/k}$$

$$[H^+] = K_w (K_1' K_2' \dots K_k')^{-1/k} [B(OH)_p]^{-1/k} [B(OH)_{p-k}^k]^{1/k}$$

Für zwei Volumelemente des Diffusionsfeldes ergibt sich in diesem Fall:

$$\frac{[H^+]_{x_1 y_1 z_1}}{[H^+]_{x_2 y_2 z_2}} = \left( \frac{[B(OH)_p]_{x_2 y_2 z_2}}{[B(OH)_p]_{x_1 y_1 z_1}} \right)^{1/k} \left( \frac{[B(OH)_{p-k}^k]_{x_1 y_1 z_1}}{[B(OH)_{p-k}^k]_{x_2 y_2 z_2}} \right)^{1/k} \quad (3b)$$

Die Gleichsetzung der durch (3a) und (3b) gegebenen Ausdrücke für das Verhältnis der Wasserstoffionenkonzentration am Punkt 1 zur Wasserstoffionenkonzentration am Punkt 2 des Diffusionsfeldes liefert die Beziehung (beachte auch  $[H^+][OH'] = K_w$ ):

$$\begin{aligned} \frac{[H^+]_{x_1 y_1 z_1}}{[H^+]_{x_2 y_2 z_2}} &= \frac{[OH']_{x_2 y_2 z_2}}{[OH']_{x_1 y_1 z_1}} = \left( \frac{[AH_n]_{x_1 y_1 z_1}}{[AH_n]_{x_2 y_2 z_2}} \right)^{1/i} \left( \frac{[AH_{n-i}' ]_{x_2 y_2 z_2}}{[AH_{n-i}' ]_{x_1 y_1 z_1}} \right)^{1/i} = \\ &= \left( \frac{[B(OH)_p]_{x_2 y_2 z_2}}{[B(OH)_p]_{x_1 y_1 z_1}} \right)^{1/k} \left( \frac{[B(OH)_{p-k}^k]_{x_1 y_1 z_1}}{[B(OH)_{p-k}^k]_{x_2 y_2 z_2}} \right)^{1/k} \end{aligned} \quad (4)$$

Die so erhaltene Gleichung gibt zu einem bestimmten Zeitpunkt die relative Verteilung der Anionen bzw. Kationen im Diffusionsfeld an, falls diejenige der  $H^+$ -Ionen und die der undissoziierten Molekeln der betreffenden Säure bzw. Base bekannt ist. Es sei

darauf hingewiesen, dass der Ableitung der Gleichung (4) ausser der vorausgesetzten Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes und Unabhängigkeit der Dissoziationskonstanten von den Ortskoordinaten keine weiteren Annahmen über die Eigenart der dargestellten Konzentrationsverteilungen zugrunde liegen, so dass durch diese Gleichung sowohl unstetige Konzentrations sprünge, wie sie an den Phasengrenzflächen wässriger *Donnan*-Systeme auftreten, als auch stetige diffusionsbedingte Konzentrationsgradienten erfasst werden. Ferner bezieht sich die Gleichung (4) auf stationäre und nicht stationäre Konzentrationsverteilungen, auf letztere unter der realerweise stets zutreffenden Voraussetzung, dass sie sich gegenüber der Einstelldauer des interionalen Kräftegleichgewichts als quasi stationär verhalten.

### C.

Falls  $[AH_n]$  bzw.  $[B(OH)_p]$  an allen Punkten des betrachteten Systems den gleichen Wert aufweist, nimmt die Gleichung (4) folgende, mit dem Gesetz von *Donnan* übereinstimmende Form an (vgl. Gleichung (1)).

$$\frac{[H']_{x_1y_1z_1}}{[H']_{x_2y_2z_2}} = \frac{[OH']_{x_2y_2z_2}}{[OH']_{x_1y_1z_1}} = \left( \frac{[AH_{n-i}']_{x_2y_2z_2}}{[AH_{n-i}']_{x_1y_1z_1}} \right)^{1/i} = \left( \frac{[B(OH)_{p-k}']_{x_1y_1z_1}}{[B(OH)_{p-k}']_{x_2y_2z_2}} \right)^{1/k} \quad (5)$$

Das diesen Grenzfall charakterisierende osmotische Gleichgewicht von  $AH_n$  bzw.  $B(OH)_p$  (im Sinne der klassischen Ionentheorie) ist bei diffusiblen Säuren und Basen zu erwarten, die keine Metabolite oder Cofermente sind, im System also nirgends chemisch umgesetzt werden. Die Ionenverteilung dieser Säuren und Basen wird durch die Verteilung der  $H'$ -Ionen bestimmt, die ihrerseits durch das Diffusionsfeld der elektrolytartigen Metabolite und Cofermente sowie durch die Verteilung der nichtdiffusiblen (z. B. Protein-) Ionen beiderseits der spezifisch durchlässigen Grenzflächen des Systems festgelegt erscheint. Ungeachtet der Verschiedenartigkeit dieser beiden Faktoren entspricht die resultierende Verteilung der metabolisch inerten Ionen der Gleichung (5).

Die Bedingung für die Gültigkeit des *Donnan*-Gesetzes in einem zweiphasigen Membrangleichgewichtssystem (Phase I und Phase II) kann im Sinne der voranstehenden Ausführungen auch wie folgt ausgedrückt werden:

$$[AH_n]_I = [AH_n]_{II} \quad (6)$$

Führt man folgende Bezeichnungen ein:

$$[AH_n] + [AH'_{n-1}] + [AH^{2'}_{n-2}] + \dots + [A^n] = [\text{Säure total}]$$

$$\frac{[AH_n]}{[\text{Säure total}]} = \text{Dissoziationsrest} = q \quad (\text{vgl. } ^1),$$

<sup>1)</sup> *Michaelis, L.*, Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin, 1922.

so gilt:

$$[\text{AH}_n]_{\text{I}} = \varrho_{\text{I}} [\text{Säure total}]_{\text{I}} \quad [\text{AH}_n]_{\text{II}} = \varrho_{\text{II}} [\text{Säure total}]_{\text{II}}$$

und man erhält an Stelle der Gleichung (6):

$$\frac{[\text{Säure total}]_{\text{I}}}{[\text{Säure total}]_{\text{II}}} = \frac{\varrho_{\text{II}}}{\varrho_{\text{I}}} \quad (7)$$

welche Beziehung es erlaubt, den Verteilungskoeffizienten  $\frac{[\text{Säure total}]_{\text{I}}}{[\text{Säure total}]_{\text{II}}}$  in Funktion von  $[\text{H}^+]_{\text{I}}$  und  $[\text{H}^+]_{\text{II}}$  auszudrücken. Man geht zu diesem Zweck folgendermassen vor.

Die Definitionsgleichungen des Dissoziationsrestes  $\varrho$  und der Dissoziationsgrade  $\alpha_1, \alpha_2, \dots \alpha_n$  sowie die Definitionsgleichungen der ersten, zweiten, ... n-ten Dissoziationskonstanten der Säure  $\text{AH}_n$  lauten:

$$\begin{aligned} \varrho &= \frac{[\text{AH}_n]}{[\text{Säure total}]} & K_1 &= \frac{[\text{AH}'_{n-1}][\text{H}^+]}{[\text{AH}_n]} \\ \alpha_1 &= \frac{[\text{AH}'_{n-1}]}{[\text{Säure total}]} & K_2 &= \frac{[\text{AH}^{2'}_{n-2}][\text{H}^+]}{[\text{AH}'_{n-1}]} \\ \alpha_2 &= \frac{[\text{AH}^{2'}_{n-2}]}{[\text{Säure total}]} & K_3 &= \frac{[\text{AH}^{3'}_{n-3}][\text{H}^+]}{[\text{AH}^{2'}_{n-2}]} \\ &\vdots & &\vdots \\ \alpha_n &= \frac{[\text{A}^{n'}]}{[\text{Säure total}]} & K_n &= \frac{[\text{A}^{n'}][\text{H}^+]}{[\text{AH}^{(n-1)'}]} \end{aligned}$$

Auf Grund dieser Gleichungen ergeben sich die Ausdrücke:

$$\begin{aligned} \frac{\alpha_1}{\varrho} &= \frac{[\text{AH}'_{n-1}]}{[\text{AH}_n]} = \frac{K_1}{[\text{H}^+]} \\ \frac{\alpha_2}{\varrho} &= \frac{[\text{AH}^{2'}_{n-2}]}{[\text{AH}_n]} = \frac{[\text{AH}^{2'}_{n-2}][\text{AH}'_{n-1}]}{[\text{AH}'_{n-1}][\text{AH}_n]} = \frac{K_1 K_2}{[\text{H}^+]^2} \\ &\vdots \\ \frac{\alpha_n}{\varrho} &= \frac{[\text{A}^{n'}]}{[\text{AH}_n]} = \frac{[\text{A}^{n'}][\text{AH}^{(n-1)'}] \dots [\text{AH}^{2'}_{n-2}][\text{AH}'_{n-1}]}{[\text{AH}^{(n-1)'}][\text{AH}^{(n-2)'}] \dots [\text{AH}'_{n-1}][\text{AH}_n]} = \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[\text{H}^+]^n} \end{aligned}$$

Da

$$\varrho + \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_n = 1,$$

kann gesetzt werden:

$$\frac{1}{\varrho} (\varrho + \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_n) = \frac{1}{\varrho}$$

oder

$$1 + \frac{\alpha_1}{\varrho} + \frac{\alpha_2}{\varrho} + \dots + \frac{\alpha_n}{\varrho} = \frac{1}{\varrho}$$

Führt man in diese Gleichung die vorangehend abgeleiteten Ausdrücke für  $\frac{\alpha_1}{\varrho}, \frac{\alpha_2}{\varrho}, \dots, \frac{\alpha_n}{\varrho}$  ein, so ergibt sich:

$$1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} + \dots + \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]^n} = \frac{1}{\varrho}$$

oder

$$\varrho = \frac{1}{1 + \frac{K_1}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]^2} + \dots + \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]^n}}$$

Diese Formel stellt für den Fall, dass an Stelle von  $[H^+]$ ,  $[OH^-]$  eingesetzt wird, auch den Dissoziationsrest einer n-wertigen Base dar. In analoger Weise werden die Dissoziationsgrade  $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$  für Säuren, Basen und Ampholyte von beliebiger Wertigkeit in Funktion von  $[H^+]$ , bzw.  $[OH^-]$  erhalten.

Wir führen den obenstehenden Ausdruck für  $\varrho$  in die Gleichung (7) ein und erhalten:

$$\frac{[\text{Säure total}]_I}{[\text{Säure total}]_{II}} = \frac{\varrho_{II}}{\varrho_I} = \frac{1 + \frac{K_1}{[H^+]_I} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]_I^2} + \dots + \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]_I^n}}{1 + \frac{K_1}{[H^+]_{II}} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]_{II}^2} + \dots + \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]_{II}^n}}$$

Setzt man nun unter Einbeziehung des *Donnankoeffizienten* r:  $[H^+]_I = [H^+]_{II}/r$  (s. Gleichung (1)), dann ergibt sich:

$$\frac{[\text{Säure total}]_I}{[\text{Säure total}]_{II}} = \frac{1 + \frac{r K_1}{[H^+]_{II}} + \frac{r^2 K_1 K_2}{[H^+]_{II}^2} + \dots + \frac{r^n K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]_{II}^n}}{1 + \frac{K_1}{[H^+]_{II}} + \frac{K_1 K_2}{[H^+]_{II}^2} + \dots + \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]_{II}^n}}$$

und

$$r^n + \frac{[H^+]_{II}}{K_n} r^{n-1} + \frac{[H^+]_{II}^2}{K_{n-1} K_n} r^{n-2} + \dots + \frac{[H^+]_{II}^3}{K_{n-2} K_{n-1} K_n} r^{n-3} + \dots - \frac{[\text{Säure total}]_I}{[\text{Säure total}]_{II}} \left( 1 + \frac{[H^+]_{II}}{K_n} + \frac{[H^+]_{II}^2}{K_{n-1} K_n} + \frac{[H^+]_{II}^3}{K_{n-2} K_{n-1} K_n} + \dots \right) = 0 \quad (8)$$

Die Auflösung dieser Gleichung nach r liefert in den zwei einfachsten Fällen n = 1 und n = 2:

$$r = \frac{[\text{Säure total}]_I}{[\text{Säure total}]_{II}} \left( 1 + \frac{[H^+]_{II}}{K} \right) - \frac{[H^+]_{II}}{K} \quad \begin{matrix} n = 1 \\ \text{(einwertige Säure)} \end{matrix}$$

$$r = \frac{-[H^+]_{II}}{2 K_2} \pm \sqrt{\frac{[H^+]_{II}^2}{4 K_2^2} - \frac{[H^+]_{II}^2}{K_1 K_2} + \frac{[\text{Säure total}]_I}{[\text{Säure total}]_{II}} \left( 1 + \frac{[H^+]_{II}}{K_2} + \frac{[H^+]_{II}^2}{K_1 K_2} \right)} \quad \begin{matrix} n = 2 \\ \text{(zweiwertige Säure)} \end{matrix}$$

Mit Hilfe dieser Beziehungen kann der *Donnan-Koeffizient* r berechnet werden, falls die Verteilung von „Säure total“ zwischen den beiden Phasen eines Membrangleichgewichtssystems bei be-

kanntem  $p_H$  der einen Phase experimentell ermittelt worden ist. Im Sinne der Ausführungen auf S. 1034 können diese Beziehungen aber auch auf die Verteilung einer Säure zwischen lebenden Zellen und deren Umgebung angewendet werden, sofern die Säure der Bedingung:  $[AH_n]_{\text{Zellen}} = [AH_n]_{\text{Lösung}}$  genügt, d. h. in den Zellen weder verbraucht noch produziert wird und sich homogen zwischen den Zellen und der umgebenden Lösung verteilt. Weiterhin wird dabei die Zulässigkeit eines gemittelten Wertes  $[\overline{H^+}]_{\text{Zellen}}$  der Wasserstoffionenkonzentration in der Zellphase vorausgesetzt, was für viele Probleme eine durchaus statthafte Vereinfachung bedeutet. — Die Verhältnisse nähern sich um so mehr dem Fall eines Membrangleichgewichtes, je weniger sich der Einfluss des Diffusionsfeldes der Zelle gegenüber dem der spezifisch durchlässigen Grenzflächen, also vor allem der Zellmembran, geltend macht. So konnten *Van Slyke, Wu* und *McLean*<sup>1)</sup> in ihrer klassischen Untersuchung des heterogenen Ionengleichgewichtes im Blut angesichts des verschwindend geringen Stoffwechsels normaler Erythrozyten (von Säugetieren) die Bedingungen eines Membrangleichgewichtes ohne weiteres voraussetzen.

Für Basen erhält man an Stelle der Gleichung (8) in ähnlichem Vorgehen (in den Ausdruck für  $q_{II}/q_I$  ist:  $[OH^-]_I = r \cdot [OH^-]_{II}$  einzusetzen) folgende Beziehung:

$$r^n \left\{ [OH^-]_{II}^n - \frac{[\text{Base total}]_I}{[\text{Base total}]_{II}} \left( [OH^-]_{II}^n + K'_1 [OH^-]_{II}^{n-1} + K'_1 K'_2 [OH^-]_{II}^{n-2} + \dots \right) \right\} + \\ + r^{n-1} K'_1 [OH^-]_{II}^{n-1} + r^{n-2} K'_1 K'_2 [OH^-]_{II}^{n-2} + \dots = 0 \quad (9)$$

Für  $n = 1$  und  $n = 2$  ergibt sich daraus:

$$r = \frac{1}{\frac{[\text{Base total}]_I}{[\text{Base total}]_{II}} \left( 1 + \frac{[OH^-]}{K'} \right) - \frac{[OH^-]}{K'}} \quad \begin{array}{l} n = 1 \\ \text{(einwertige Base)} \end{array}$$

$$r = \frac{-K'_1 [OH^-]_{II}}{2M} \pm \sqrt{\frac{K'^2_1 [OH^-]_{II}^2}{4M^2} - \frac{K'_1 K'_2}{M}} \quad \begin{array}{l} n = 2 \\ \text{(zweiwertige Base)} \end{array}$$

wobei

$$M = \left\{ [OH^-]_{II}^2 - \frac{[\text{Base total}]_I}{[\text{Base total}]_{II}} \left( [OH^-]_{II}^2 + K'_1 [OH^-]_{II} + K'_1 K'_2 \right) \right\}$$

Als Anwendungsbeispiel für den Fall  $n = 2$  ist die in Zusammenarbeit mit *H. Fischer* untersuchte Verteilung des Alkaloids Chinin zwischen Soorhefezellen und der umgebenden Lösung zu nennen<sup>2)</sup>. Diese Untersuchung ergab den Verlauf von  $r = f(p_{H \text{ Lösung}})$  im Bereich:  $4,5 < p_{H \text{ Lösung}} < 6,9$ , wobei sich  $r$  im Sinne der voranstehenden Bemerkung auf den Durchschnittswert von  $p_H$  Zelle in den lebenden Soor-

<sup>1)</sup> *Van Slyke, D. D., Wu, H. und McLean, F. C., J. Biol. Chem.* **56**, 765 (1923).

<sup>2)</sup> Die betreffenden zwei Mitteilungen erscheinen demnächst.

zellen bezieht. Betreffs der biologischen Bedeutung solcher Daten sei auf die Originalabhandlungen verwiesen. Das Anwendungsgebiet der Gleichungen (8) und (9) betrifft ausser Fragen, die sich auf die Wirkungsweise und optimalen Wirkungsbedingungen elektrolyt-artiger zellaktiver Substanzen (z. B. elektrolytartiger Chemotherapeutika) beziehen, auch andere Gebiete, wie etwa die Anfärbung tierischer, pflanzlicher und synthetischer Fasern mit sauren und basischen Farbstoffen sowie das histologische Färbeproblem.

\*

Die Übersichtlichkeit der durch die Gleichung (5) charakterisierten *Donnan*-Verteilung geht verloren, sobald in der Gleichung (4) die Quotienten  $\frac{[AH_n]_{x_1y_1z_1}}{[AH_n]_{x_2y_2z_2}}$  bzw.  $\frac{[B(OH)_p]_{x_2y_2z_2}}{[B(OH)_p]_{x_1y_1z_1}}$  von 1 abweichen. Bei einem konstanten, aber von 1 verschiedenen Wert dieses Quotienten ist im Falle eines zweiphasigen Membrangleichgewichtssystems der Ausdruck  $[AH_n]_I/[AH_n]_{II}$  mit dem Exponenten 1,  $1/2, \dots 1/n$  in die Gleichung (4) einzusetzen, je nach der Wertigkeit der fraglichen Anionen. Da eine inhomogene Verteilung der undissoziierten Säuremolekeln auf eine Verschiedenartigkeit der Lösungsmittel in den beiden Phasen schliessen lässt, müssen indessen auch die Dissoziationskonstanten in den beiden Phasen als resp. verschieden betrachtet werden. Bei Berücksichtigung dieser Komplikation ergibt die auf S. 1033 und 1034 gebrachte Ableitung an Stelle der Gleichung (4) die folgende allgemeinere Gleichung:

$$\begin{aligned} \frac{[H^+]_{x_1y_1z_1}}{[H^+]_{x_2y_2z_2}} &= \frac{(K_w)_{x_1y_1z_1} [OH^-]_{x_2y_2z_2}}{(K_w)_{x_2y_2z_2} [OH^-]_{x_1y_1z_1}} = \\ &= \left( \frac{(K_1 K_2 \dots K_i)_{x_1y_1z_1}}{(K_1 K_2 \dots K_i)_{x_2y_2z_2}} \right)^{1/i} \left( \frac{[AH_n]_{x_1y_1z_1}}{[AH_n]_{x_2y_2z_2}} \right)^{1/i} \left( \frac{[AH_{n-i}^{i'}]_{x_2y_2z_2}}{[AH_{n-i}^{i'}]_{x_1y_1z_1}} \right)^{1/i} = \\ &= \frac{(K_w)_{x_1y_1z_1}}{(K_w)_{x_2y_2z_2}} \left( \frac{(K_1' K_2' \dots K_k')_{x_2y_2z_2}}{(K_1' K_2' \dots K_k')_{x_1y_1z_1}} \right)^{1/k} \left( \frac{[B(OH)_p]_{x_2y_2z_2}}{[B(OH)_p]_{x_1y_1z_1}} \right)^{1/k} \left( \frac{[B(OH)_{p-k}^{k'}]_{x_1y_1z_1}}{[B(OH)_{p-k}^{k'}]_{x_2y_2z_2}} \right)^{1/k} \quad (12) \end{aligned}$$

In *Rashevsky's* Zellmodellen weist ein Metabolit einen von den Ortskoordinaten des Diffusionsfeldes unabhängigen Verteilungskoeffizienten zwischen Zelle und Lösung stets dann auf, wenn die Diffusionskoeffizienten  $D_i$  und  $D_a$  (s. S. 1028) als unendlich gross angenommen werden, da unter dieser Bedingung Konzentrationsunterschiede innerhalb der Zelle bzw. innerhalb der Lösung unendlich schnell ausgeglichen werden. In einem stationären Feld stellt der so definierte Verteilungskoeffizient eine konstante Zahl dar, in nicht stationären Feldern ist sein Wert mit der Zeit veränderlich. Bei unendlich grosser

Permeabilität  $h$  der Zellmembran wäre der Verteilungskoeffizient im stationären Feld gleich 1, bei endlicher Permeabilität derselben zeigte er einen von 1 verschiedenen konstanten Wert, welcher Fall durch die Gleichung (4) noch erfasst wird, da keine Unterschiedlichkeit der Dissoziationskonstanten vorliegt, die die Anwendung der Gleichung (12) erforderlich machen würde. Von den betrachteten Grenzbedingungen:  $h = \infty$ ,  $D_i = \infty$ ,  $D_a = \infty$  kann allerdings nur die letzte als experimentell realisierbar betrachtet werden, und zwar dann, wenn eine Zellsuspension, etwa im Atmungstrog eines *Warburg*-Manometers, intensiv geschüttelt wird.

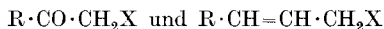
Zürich, Physikalisch-chemisches Institut der Universität.

### 118. Eine Darstellungsmethode für aliphatische, $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyde

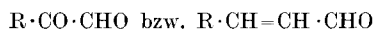
von P. Karrer und A. Epprecht.

(18. VIII. 41.)

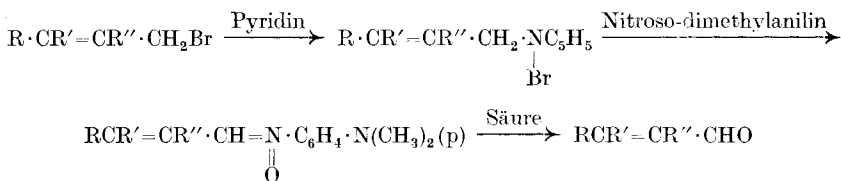
Vor einigen Jahren hat *F. Kröhnke*<sup>1)</sup> eine Methode beschrieben, nach der es gelingt, Halogenverbindungen der Formeln



in die entsprechenden Aldehyde



überzuführen. Die Reaktion besteht in der Anlagerung der Halogenverbindung an Pyridin, Umsatz des Pyridiniumsalzes mit Nitroso-dimethylanilin zu einem Nitron und Hydrolyse des letzteren mit Säure:



Nur solche Halogenverbindungen  $R \cdot CH_2X$  sind für diese Reaktion geeignet, deren  $CH_2$ -Gruppe durch benachbarte Atomgruppierungen (z. B.  $-CO-$  oder  $-CH=CH-$ ) aktiviert sind.

In den Versuchen von *Kröhnke* sowie denjenigen von *Reich* kamen nur Halogenverbindungen der fett-aromatischen und fett-

<sup>1)</sup> *F. Kröhnke, E. Börner, B. 69, 2006 (1936). — F. Kröhnke, B. 71, 2583 (1938). — F. Kröhnke, H. Schmeiss, B. 72, 440 (1939). — Vgl. auch H. Reich, T. Reichstein, Helv. 22, 1124 (1939). — H. Reich, Helv. 23, 219 (1940).*