

## SUMMARY

A study of the reactions involved in the preparation of 16 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-21-acetoxy- $\Delta^{1:4;9:11}$ -pregnatriene-3,20-dione (V) from the corresponding 11 $\alpha$ -sulfonyloxy-2,4-dibromo-allopregnane-3,20-diones led to a process in which all three substituents in 2-, 4- and 11 $\alpha$ -positions are eliminated simultaneously. 2-Halogen- $\Delta^{4:9,11}$ -pregnadiene-3,20-diones were formed as by-products which were reduced to the halogen-free dienes.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

## 69. Methode zur Bestimmung von Diffusionskoeffizienten in hochmolekularen, membranbildenden Diffusionsmedien I

von P. Haefelfinger<sup>1)</sup> und F. Grün

(19. XII. 59)

### 1. Einleitung

Bei der Bestimmung der Diffusionskoeffizienten von Systemen mit hochmolekularem Diffusionsmedium bestehen vor allem zwei typische Schwierigkeiten: 1. Die Diffusionskoeffizienten  $D$  sind – z. B. verglichen mit denjenigen von flüssigen Systemen – klein. 2. Die Diffusionskoeffizienten sind stark konzentrationsabhängig. Die Auswirkungen dieser Schwierigkeiten können durch folgende Massnahmen verkleinert werden: a) Man verwendet das Diffusionsmedium M in Form einer dünnen Membran; dadurch werden die von den Molekeln der diffundierenden Substanz S durch Diffusion zurückzulegenden Wege klein und der Zeitbedarf des Versuches bleibt erträglich. b) Man verwendet diffundierende Substanzen, die radioaktiv markiert sind. Da man über empfindliche Methoden verfügt, um solche Substanzen nachzuweisen und zu bestimmen, kann man mit kleinen Konzentrationen und kleinen Konzentrationsgradienten von S, d. h. im nahezu homogenen System, arbeiten und

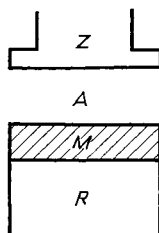


Fig. 1. Prinzip der Versuchsanordnung

R = Reservoir    M = Membran bzw. Diffusionsmedium    A = Aussenraum  
Z = Zählrohr

<sup>1)</sup> Diese Publikation enthält einen Teil der Ergebnisse der Doktorarbeit von Herrn P. HAEFELFINGER, Diss. phil. II, Basel 1957. Ein kurzer Bericht erschien als Referat eines Vortrages in Trans. Farad. Soc. 53, 1145 (1957).

erhält so aus den Versuchen unmittelbar differentielle Diffusionskoeffizienten für die Konzentration 0.

Wir berichten in dieser Arbeit über eine neue Methode zur Bestimmung von  $D$ , die nach den Prinzipien a) und b) arbeitet. Versuchsablauf und Versuchsanordnung sind die folgenden (siehe Fig. 1; Einzelheiten werden in Abschnitt 3 behandelt): Man füllt das Reservoir R mit einer Lösung von S in Wasser (oder in einem anderen mit M verträglichen Lösungsmittel) und bedeckt anschliessend R mit dem in die Form einer Membran gebrachten Diffusionsmedium M derart, dass die Membran in ihrer ganzen Ausdehnung die Lösung in R berührt. S löst sich in M und diffundiert durch die Membran hindurch in den Aussenraum A. Durch geeignete Dimensionierung der Anordnung und sonstige Massnahmen wird dafür gesorgt, dass während des ganzen Versuchs – obwohl S aus R an M und nach A abgegeben wird – die Konzentration von S in A stets 0 bleibt, dass in R keine lokalen Konzentrationsunterschiede

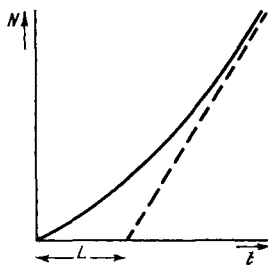


Fig. 2. Die Funktion  $N(t)$  und die Induktionszeit  $L$

auftreten und dass die Konzentration von S in R nicht absinkt. Unter diesen Voraussetzungen nähert sich das System asymptotisch einem stationären Zustand, in dem der Strom von S aus R nach A konstant und der Konzentrationsabfall in der Membran linear ist. Über M ist ein Zählrohr Z montiert; es wird unmittelbar nach dem Anbringen der Membran eingeschaltet und registriert vor allem Impulse, die von dem sich in der Membran befindenden Teil von S herrühren. Entsprechend dem Eindringen von S in M nimmt die Zählgeschwindigkeit  $n$  zu und nähert sich asymptotisch einem konstanten Wert. Die seit dem Überdecken von R mit M registrierte Anzahl Impulse  $N$  wird asymptotisch eine lineare Funktion der Zeit (siehe Fig. 2). Wir nennen den Abschnitt  $L$  der Asymptoten auf der  $t$ -Achse Induktionszeit.  $L$  ist ein Mass dafür, wie schnell der stationäre Zustand erreicht wird, und hängt deshalb unter anderem von  $D$ , dem Diffusionskoeffizienten von S in M, ab. Unsere Methode besteht darin, dass wir experimentell den Wert von  $L$  bestimmen und daraus  $D$  errechnen, nachdem wir durch eine theoretische Behandlung des Diffusionsversuchs eine Beziehung zwischen  $L$ ,  $D$  und weiteren den Versuch kennzeichnenden Grössen aufgestellt haben.

Wir geben in Abschnitt 2 die eben erwähnte theoretische Behandlung des Versuchs, wir beschreiben in 3 die Experimente und besprechen in 4 einige damit im Zusammenhang stehende Fragen. Abschnitt 5 gibt die mit Phenol als diffundierender Substanz erhaltenen Resultate sowie eine abschliessende Diskussion.

## 2. Theoretisches

**2.1. Der Diffusionsvorgang.** Das Diffusionsmedium, die Membran, ist ein von zwei parallelen Ebenen begrenzter Bereich. Konzentrationsunterschiede und Substanzströme treten nur in der Richtung senkrecht zu diesen Ebenen auf; der Diffusionsvorgang ist also eindimensional. Wir legen den Nullpunkt einer Koordinatenachse in die untere Ebene; die Achse stehe senkrecht zu den Ebenen und ihre positive Richtung weise nach oben. Wir beschreiben den in Abschnitt 1 geschilderten Versuch durch die nachfolgenden Gleichungen (1) bis (4). Wie gut die Beziehungen bei unseren Experimenten im einzelnen erfüllt sind, werden wir in Abschnitt 4 diskutieren.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (0 < x < d, t > 0), \quad (1)$$

$$c = k_{M/R} c_R \quad (x = 0, t > 0), \quad (2)$$

$$c = 0 \quad (x = d, t \geq 0), \quad (3)$$

$$c = 0 \quad (0 < x \leq d, t = 0). \quad (4)$$

In diesen Gleichungen ist

$c(x, t)$  die Konzentration von S als Funktion von Ort und Zeit,

$D$  der Diffusionskoeffizient von S in M,

$d$  die Dicke der Membran,

$c_R$  die Konzentration von S in R;  $c_R$  ist räumlich und zeitlich konstant,

$k_{M/R}$  der Verteilungskoeffizient von S zwischen M und dem Lösungsmittel in R.

Die Lösung des Diffusionsproblems (1) bis (4) lautet (siehe z. B. <sup>2)</sup> Formel 4.22):

$$c(x, t) = k_{M/R} c_R \left\{ 1 - \frac{x}{d} - \frac{2}{\pi} \sum_{\kappa=1}^{\infty} \frac{1}{\kappa} \sin \frac{\kappa \pi x}{d} \exp \left( -\frac{D \kappa^2 \pi^2 t}{d^2} \right) \right\}. \quad (5)$$

**2.2. Die Zählgeschwindigkeit  $n(t)$  und die Impulszahl  $N(t)$ .** Wir betrachten lediglich diejenigen Impulse, die von der in der Membran befindlichen Substanz S herrühren; wir werden in Abschnitt 3.31 schildern, wie wir diese «Nettoimpulse» aus den «Bruttoimpulsen», die wir in den Experimenten zunächst erhalten, gewinnen können. Die Zählgeschwindigkeit  $n(t)$  ergibt sich als Summe von Beiträgen aus Schichten von der Dicke  $dx$  zu

$$n(t) = \gamma \lambda Q \int_0^d \varphi(x) c(x, t) dx. \quad (6)$$

In dieser Formel ist

$n(t)$  die Zählgeschwindigkeit, z. B. in Impulsen pro Min. (Ipm),

$\gamma$  die spezifische Aktivität von S, z. B. ausgedrückt in  $\mu\text{curie/mg}$ , wenn  $c(x, t)$  in  $\text{mg/ml}$  angegeben wird,

$\lambda$  ein fester Faktor von der Dimension  $\text{Ipm}/\mu\text{curie}$ ,

$Q$  der Querschnitt der Membran

$\varphi(x)$  eine Funktion, die angibt, wie der Beitrag der Schicht zwischen  $x$  und  $x+dx$  vom Werte von  $x$  abhängt. Für  $x = d$  soll  $\varphi = 1$  sein; dadurch wird der Wert von  $\lambda$  festgelegt. In dieser Arbeit setzen wir im übrigen (wir werden es in Abschnitt 4.5 begründen)

$$\varphi(x) = \exp(-\mu(d-x)). \quad (7)$$

<sup>2)</sup> J. CRANK, *Mathematics of Diffusion*, Oxford 1956.

<sup>3)</sup> o ( $f(t)$ ) bedeutet eine Funktion von kleinerer Grössenordnung als  $f(t)$ .

Aus (5), (6) und (7) folgt

$$n(t) = \gamma \lambda Q k_{M/R} c_R d \left\{ \frac{1}{\mu^2 d^2} [1 - e^{-\mu d} (1 + \mu d)] + 2 \sum_{\kappa=1}^{\infty} \frac{\exp(-D \kappa^2 \pi^2 t / d)}{\mu^2 d^2 + \kappa^2 \pi^2} [(-1)^\kappa - e^{-\mu d}] \right\} \quad (8)$$

und daraus

$$N(t) = \int_0^t n(\tau) d\tau = \gamma \lambda Q k_{M/R} c_R d \left\{ \frac{1}{\mu^2 d^2} [1 - e^{-\mu d} (1 + \mu d)] t - \frac{2 d^2}{D} \sum_{\kappa=1}^{\infty} \frac{[\exp(-D \kappa^2 \pi^2 t / d^2) - 1] [(-1)^\kappa - e^{-\mu d}]}{\kappa^2 \pi^2 (\mu^2 d^2 + \kappa^2 \pi^2)} \right\}. \quad (9)$$

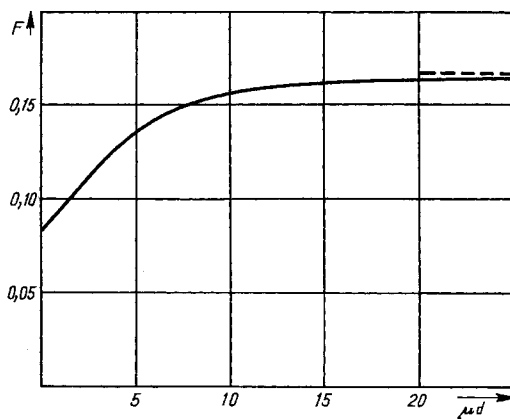


Fig. 3.  $F$  als Funktion von  $\mu d$

Die waagrechte, gestrichelte Gerade bezeichnet den Wert  $1/6$ , dem sich  $F$  für  $\mu d \rightarrow \infty$  asymptotisch nähert.

Für grosse Werte von  $t$  folgt aus (8)

$$n(t) = \gamma \lambda Q k_{M/R} c_R d \cdot A + o(1) \quad (t \rightarrow \infty)^3, \quad (10)$$

und aus (9)

$$N(t) = \gamma \lambda Q k_{M/R} c_R d \{A t + B + o(1)\} \quad (t \rightarrow \infty), \quad (11)$$

wobei

$$A = \frac{1}{\mu^2 d^2} \left[ 1 - e^{-\mu d} (1 + \mu d) \right] \quad (12)$$

und

$$B = \frac{2 d^2}{D} \sum_{\kappa=1}^{\infty} \frac{(-1)^\kappa - e^{-\mu d}}{\kappa^2 \pi^2 (\mu^2 d^2 + \kappa^2 \pi^2)} \quad (13)$$

gesetzt wurde.

2.3. Die Induktionszeit  $L$ . Nach der Definition von  $L$  folgt aus (11)

$$L = -B/A. \quad (14)$$

Schreiben wir dies in der Form

$$L = F \cdot d^2/D, \quad (15)$$

so ergibt sich aus (12) und (13), dass  $F$  nur eine Funktion von  $\mu d$ , nicht aber von  $\mu$  und  $d$  allein und auch nicht von den übrigen Daten des Versuches ist. Führt man die Summierung in (13) aus, so erhält man nach etwas langwierigen Rechnungen

$$F = \frac{1}{6} - \frac{e^{\mu d} - 1 - \mu d - \mu^2 d^2 / 2 - \mu^3 d^3 / 6}{\mu^2 d^2 (e^{\mu d} - 1 - \mu d)}. \quad (16)$$

Die Funktion  $F(\mu d)$  ist in Fig. 3 dargestellt;  $F$  wächst monoton vom Wert  $1/12$  bis zum Wert  $1/6^4$ .

### 3. Experimente

**3.1. Allgemeines.** Zur Durchführung der Versuche brauchen wir eine Versuchsanordnung nach dem Schema von Fig. 1, wobei die durch die Gleichungen (1) bis (4) sowie (7) gegebenen Bedingungen aus Abschnitt 2 erfüllt sein müssen. Dies wird bei (2) und (3) durch besondere Massnahmen erreicht: Bei (2): Wir wählen das Volumen von R gross und durchmischen während des Versuchs den Inhalt von R durch Rühren. Bei (3): Wir blasen durch A einen starken Luftstrom und entfernen dadurch kontinuierlich die durch die Membran nach A übergetretene Substanz S.

**3.2. Versuchsanordnung:** Siehe Fig. 4. Der Wassermantel 2 ist bei 21 und 22 an einen Wasserthermostaten angeschlossen; durch eine Pumpe wird das Wasser im Kreislauf durch Thermostat und Wassermantel bewegt. Der Luftstrom wird in einer Stärke  $V$  von  $3 \cdot 10^3$  cm<sup>3</sup>/sec von einem Kompressor geliefert. Das Luftzuleitungsrohr ist eine 1 m lange, im Wassermantel liegende Kupferspirale; die Luft hat infolgedessen beim Eintritt in das Gebiet oberhalb der Membran die gleiche Temperatur wie der Wassermantel. Die Temperatur im Diffusionsgefäss kann derart zwischen 20° und 30° auf 0,2° konstant gehalten werden. Der Magnet 5 ist ein starker Permanentmagnet.

**3.3. Vorbereitung des Versuchs** (in den Abschnitten 3.3 und 3.4 beziehen sich die Angaben in eckigen Klammern auf den am 25. April 1957 durchgeführten Versuch Nr. 5).

**3.31. Bestimmung des Blindwerts.** In den Formeln (6) und (8)–(11) des Abschnitts 2.2 sind  $N$  und  $n$ , wie dort bereits gesagt, Nettoimpulse bzw. Nettozählgeschwindigkeiten. Wir erhalten  $n$  aus  $n'$ , der unmittelbar experimentell bestimmten Bruttozählgeschwindigkeit, nach

$$n = n' - \nu, \quad (17)$$

und  $N$  aus  $N'$ , der Bruttoimpulszahl, nach

$$N = N' - \nu t. \quad (18)$$

$\nu$  ist dabei derjenige Teil der Gesamtzählgeschwindigkeit, der von Strahlen erzeugt wird, welche nicht von der diffundierenden Substanz S in M herrühren; wir bezeichnen  $\nu$  als Blindwert. Er setzt sich zusammen aus  $\nu_a$ , dem Blindwert im üblichen Sinne, d. h. der Zählgeschwindigkeit, die von Höhenstrahlen usw. herrührt, aus  $\nu_b$ , der Zählgeschwindigkeit, die von dem Teil von S herrührt, der sich in R befindet, und aus  $\nu_c$ , der Zählgeschwindigkeit, die von dem Teil von S herrührt, der sich in A befindet.

$\nu_a$  wird in üblicher Weise bestimmt [34,5 Ipm]. –  $\nu_b$  kann folgendermassen ermittelt werden: Man füllt R mit einer Probe derjenigen Lösung, die man nachher für den eigentlichen Diffusionsversuch verwendet, bedeckt R bzw. diese Lösung, um die Verdunstung von S zu verhindern, mit einer Glimmerfolie bekannter Dicke (ohne dass zwischen Lösung und Folie ein Zwischenraum bleibt) und ermittelt die Zählgeschwindigkeit dieser Anordnung. Aus dem erhaltenen Wert, den Absorptionskoeffizienten von Glimmer und von Kautschuk für <sup>14</sup>C- $\beta$ -Strahlen, der Dicke

<sup>4</sup>) Folgende Näherungsformeln sind nützlich:

$$F = \frac{1}{12} + \frac{\mu d}{90} + O(\mu^2 d^2) \quad (\mu d \rightarrow 0), \quad (16a)$$

$$F = \frac{1}{6} + O\left(\frac{1}{\mu^2 d^2}\right) \quad (\mu d \rightarrow \infty), \quad (16b)$$

( $O(f(t))$  bedeutet eine Funktion von kleinerer oder gleicher Grössenordnung wie  $f(t)$ ).

der Glimmerfolie und der Dicke der im Diffusionsversuch verwendeten Kautschukmembran errechnet man anschliessend die Zählgeschwindigkeit, welche die in R enthaltene Substanz S im Zählrohr hervorrufen würde, wenn R mit der Kautschukmembran bedeckt wäre; dies ist aber gerade der gesuchte Wert von  $v_b - v_c$ : Wir können abschätzen (vgl. Abschnitt 4.3), dass die gesamte Menge von S in A sehr klein ist [ $< 4 \cdot 10^{-7}$   $\mu$ curie]. Hieraus folgt, dass  $v_c$  – auch wenn die Zählhausbeute 100% wäre, was natürlich nicht der Fall ist – kleiner als 1 Ipm ist. Der totale Blindwert  $v$  ist gleich der Summe dieser drei Beiträge [75 Ipm].

3.32. *Bestimmung der Dicke der Membran.* Durch Wägen eines Stückes Kautschukmembran von bekannter Fläche erhält man die mittlere Masse des Kautschuks pro Flächeneinheit (im folgenden Flächendichte genannt) und daraus, indem man durch die Dichte des Kautschuks (wir haben sie für unsere Membranen zu  $0,915 \text{ g/cm}^3$  bestimmt) dividiert, die Dicke der Membran.

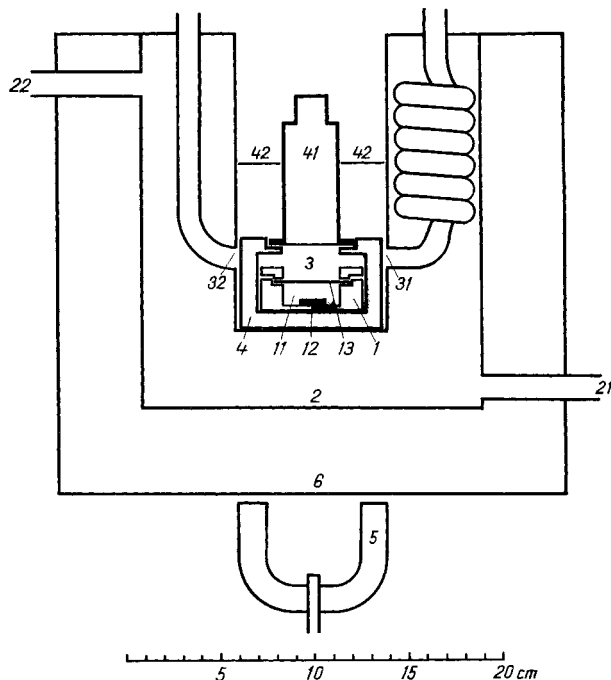


Fig. 4. Versuchsanordnung (maßstäblich)

- 1 Diffusionsgefäß mit Reservoir 11, Rührer 12 und Membran 13<sup>5)</sup>. Um die Zeichnung deutlicher zu machen, sind zwischen Membran und Gefäß Zwischenräume ausgespart, die in Wirklichkeit nicht bestehen.
- 2 Wassermantel mit Wasser-Zuleitung 21 und -Ableitung 22.
- 3 Aussenraum mit Luft-Zuleitung 31 und -Ableitung 32.
- 4 Halter mit Zählrohr 41 und Abdichtung 42. Zwischen 41 und 42 einerseits und zwischen 2 und 42 andererseits sind in der Zeichnung Zwischenräume ausgespart, die in Wirklichkeit nicht bestehen. Weiter ist der Halter 4 gegenüber seiner wirklichen Lage um  $90^\circ$  verdreht gezeichnet; die Drehachse ist dabei die Achse des Zählrohrs.
- 5 Magnet.
- 6 Isoliermantel.

<sup>5)</sup> Die Membranen bestehen aus schwachvulkanisiertem Kautschuk; sie wurden uns von der Fa. LAMPRECHT & Co., Gummiwaren, Zürich-Oerlikon, geliefert. Wir danken auch hier der Firma für ihr Eingehen auf unsere Wünsche.

3.33. *Bestimmung des Absorptionskoeffizienten  $\mu$  von Kautschuk für  $^{14}\text{C}$ - $\beta$ -Strahlen.* Da wir keine entsprechenden Angaben in der Literatur fanden, haben wir die Absorptionskurve des von uns verwendeten Kautschuks für diese Strahlen aufgenommen und daraus  $\mu$  ermittelt. Folgendes Verfahren war naheliegend: In ein sonst für das Zählen fester Proben verwendetes Bleigehäuse wurde in Schublade 4 als Strahlenquelle eine  $\text{BaCO}_3$ -Probe gebracht, während in Schublade 2 Kautschukmembranen verschiedener Dicke als Absorber montiert wurden. Wir verwendeten zwei ungefähr gleich starke  $\text{BaCO}_3$ -Proben; die eine hatte eine endliche Dicke, die andere war «unendlich dünn». Die Dicke der Membranen variierte zwischen 0,007 und 0,02 cm. Wir bestimmten einerseits die Zählgeschwindigkeit  $n_0$  der Strahlenquelle allein [12000 Ipm] und andererseits die Zählgeschwindigkeit  $n$  mit den verschiedenen Membranen als Absorbern. Der Quotient  $n/n_0$  ist ein Mass für die Absorption der Strahlen; der Logarithmus dieses Verhältnisses ist in Fig. 5 gegen die Flächendichte der verwendeten Membranen aufgetragen.

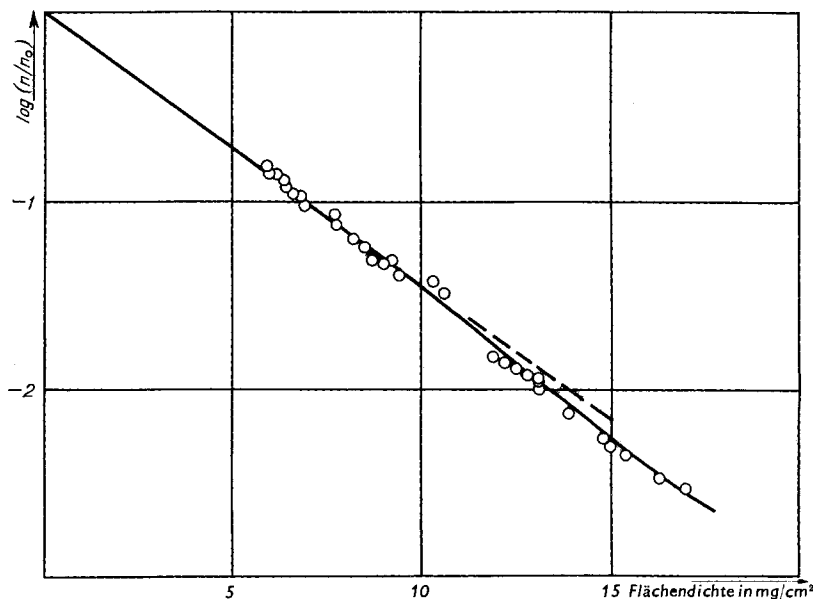


Fig. 5. Absorptionskurve von Kautschuk für  $^{14}\text{C}$ - $\beta$ -Strahlen

Bis zu Flächendichten von ca.  $10 \text{ mg/cm}^2$  lässt sich die Lage der gefundenen Punkte gut durch eine Gerade, d. h. durch das Absorptionsgesetz (7), wiedergeben;  $\mu$  ergibt sich daraus zu  $0,330 \text{ cm}^2/\text{mg}$ . Die Streuung der Punkte ist allerdings gross; dementsprechend ist auch der angegebene Wert von  $\mu$  wenig sicher. Für unsere Diffusionsversuche, bzw. bei der Berechnung von  $F$ , wirkt sich aber diese Unsicherheit, wie wir in 4.5 noch näher ausführen werden, nur wenig aus. Wir können den angegebenen Wert von  $\mu$  sogar bei Membranen mit einer Flächendichte von  $15 \text{ mg/cm}^2$  (der grössten von uns verwendeten Dicke) brauchen, obwohl dann die Abweichung zwischen der Geraden und den gemessenen Punkten recht gross ist.

Im übrigen entspricht der Verlauf der Kurve ungefähr dem, was man bei anderen, gut untersuchten Absorbermaterialien findet, mit dem Unterschied, dass  $\mu$  entsprechend dem Gehalt des Kautschuks an stark streuendem H etwas grösser ist als beispielsweise bei Al ( $\mu = 0,295 \text{ cm}^2/\text{mg}$ ) oder  $\text{BaCO}_3$  ( $\mu = 0,285 \text{ cm}^2/\text{mg}$ ). Der Wert von  $\mu$  für Kautschuk ist im weiteren ungefähr gleich gross wie der von Polystyrol ( $\mu = 0,320 \text{ cm}^2/\text{mg}$ , errechnet aus  $\mu' = 302 \text{ cm}^{-1}$  <sup>6)</sup>). Wohl ebenfalls auf den Gehalt an H ist zurückzuführen, dass das «Steilwerden der Kurve», das sonst bei Flächendichten von über  $15 \text{ mg/cm}^2$  beobachtet wird, hier schon bei  $10 \text{ mg/cm}^2$  einsetzt. Schliesslich ist die Streuung der Punkte viel grösser als sonst bei Absorptionsversuchen; sie ist auch grösser

<sup>6)</sup> F. BUECHE, W. M. CASHIN & P. DEBYE, J. chem. Physics 20, 1956 (1952).

als diejenige, die wir in eigenen Versuchen mit Aluminium und Glimmer beobachtet haben. Zum Teil ist dies darauf zurückzuführen, dass die Membranen nicht gleichmässig dick waren; wir konnten dies beim Durchmustern einer Lamelle in einer entsprechenden Einrichtung mit einer punktförmigen Strahlenquelle nachweisen. Daneben scheinen die Membranen auch sonst nicht homogen zu sein (Unterschiede im Vulkanisationsgrad, Fremdkörpereinschlüsse?). Aus diesem Grunde mussten wir auf die so bequeme Methode der Dickenbestimmung durch Absorptionsmessungen verzichten.

**3.4. Diffusionsversuche; Bestimmung von  $D$  für das System Phenol/Kautschuk.** Nachdem man die Flächendichte der Membran [ $9,0 \text{ mg/cm}^2$ ] und den Blindwert  $\nu$  der Anordnung [ $75 \text{ Ipm}$ ] bestimmt hat ( $\mu$  muss natürlich nur einmal bestimmt werden), montiert man die Membran auf dem Diffusionsgefäss und füllt das Reservoir R durch einen seitlichen Ansatz mit Hilfe einer Injektionsspritze mit ca. 10 ml einer Lösung von Phenol- $^{14}\text{C}$ <sup>8)</sup> in Wasser [9 ml mit  $c_R = 0,1 \text{ mg/ml}$ ,  $\gamma = 10 \text{ } \mu\text{curie/mg}$ ]; dabei ist darauf zu achten, dass R vollständig gefüllt wird, so dass keine Luftblasen zwischen Lösung und Membran bleiben. Anschliessend bringt man das Diffusionsgefäss in den das Zählrohr tragenden Halter, versenkt das Ganze in den Thermostat, setzt den Rührer in Betrieb und schaltet den Zähler ein. In regelmässigen Zeitabständen liest man den Zähler ab [alle 5 Min.], bis die Zählgeschwindigkeit nicht mehr wächst [nach 25 Min.]. Aus dem Wert von  $n$  im stationären Zustand [ $306 \text{ Ipm (korr.)}$ ] und aus einem der Werte von  $N$  im stationären Zustand [5165 Impulse nach 25 Min.] erhält man die Asymptote und ihren Achsenabschnitt [8,1 Min.]. Zwischen dem Beschicken von R mit der Lösung und dem Beginn des Zählens ist eine zwar kurze, aber doch nicht vernachlässigbare Zeit [0,8 Min.] verstrichen. In erster Näherung kann dies dadurch berücksichtigt werden, dass man den gefundenen Achsenabschnitt [8,1 Min.] entsprechend vergrössert [um 0,8 Min.]; den so erhaltenen Wert [8,9 Min.] betrachten wir als die gesuchte Induktionszeit  $L$ . Zur Auswertung des Versuches errechnet man aus der Flächendichte [ $9,0 \text{ mg/cm}^2$ ] und  $\mu$  [ $0,330 \text{ cm}^2/\text{mg}$ ]  $\mu d$  [2,97]; aus Fig. 3 erhält man  $F$  [0,117] und damit schliesslich nach (15) den Wert von  $D$  [ $2,2 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$ ] (die Genauigkeit des Wertes werden wir in Abschnitt 5 beurteilen).

#### 4. Bemerkungen

Die Formeln (15) und (16), mit denen wir unsere Experimente auswerten, beruhen auf den Beziehungen (1)–(4) sowie auf der Beziehung (7). Wir besprechen in diesem Abschnitt, wie gut diese Beziehungen bei den Versuchen erfüllt sind.

**4.1.** Gleichung (1) besagt, dass S in M durch Diffusion (und nur durch Diffusion) transportiert wird. Dies ist der Fall, sobald die Membran keine Löcher aufweist; Konvektion, deren Vermeidung bei Diffusionsversuchen an flüssigen Systemen das Hauptproblem bildet; braucht bei unserem formbeständigen Medium nicht befürchtet zu werden.

**4.2.** Gleichung (2) besagt, dass die Konzentration  $c(0, t)$  von S in der unteren Begrenzungsebene von M zeitlich konstant ist und dass  $c_R$ , die Konzentration von S in R, zeitlich und räumlich konstant ist. Die Bedingung der zeitlichen Konstanz von  $c_R$  ist erfüllt, wenn die von der Membran aufgenommene Menge  $m_M$  sowie die während der Dauer des Versuches durch die Membran durchgetretene Menge  $m_A$  klein ist im Vergleich zu der in R enthaltenen Menge  $m_R$  von S. Um dies zu beurteilen, nehmen wir zunächst an, dass während des ganzen Versuches ein (infolge der Entleerung sich langsam ändernder) stationärer Zustand herrsche. Dann gilt, wie man leicht herleitet,

$$m_R = aQc_R, \quad (19)$$

$$m_M = \frac{1}{2} k_{M/R} d Q c_R, \quad (20)$$

$$m_A = aQc_R (1 - \exp[-k_{M/R} D t / a d]), \quad (21)$$

wobei  $a$  die Tiefe von R ist (die Bedeutung der anderen Symbole wurde bereits gegeben). Setzen wir in diesen Formeln  $a = 1 \text{ cm}$ ,  $d = 10^{-2} \text{ cm}$ ,  $F = 10 \text{ cm}^2$ ,  $t = 2 \cdot 10^3 \text{ sec}$  und  $D = 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$  – d. h. Werte von der Grössenordnung, wie wir sie in unseren Versuchen haben –, so folgt, dass  $m_M < 0,5\%$  und  $m_A < 2\%$  von  $m_R$  ist. Da in der Anfangsphase der Diffusionsversuche  $m_M$  und  $m_A$  kleiner als im hier angenommenen stationären Zustand sind, stellen die angegebenen Werte

<sup>7)</sup> Diese Bemerkung soll nicht die Qualität der Kautschukmembranen kritisieren; da die Membranen sehr dünn sind, wirken sich die unvermeidlichen Unregelmässigkeiten stark aus.

<sup>8)</sup> Bezugsquelle: RADIOCHEMICAL CENTRE, Amersham, England.



die oberen Grenzen für die während des Versuchs aus R entnommenen Mengen dar. Die Bedingung der zeitlichen Konstanz von  $c_R$  ist also für die angegebenen Werte der Parameter befriedigend erfüllt. Auf die örtliche Konstanz von  $c_R$  schliessen wir aus der Beobachtung, dass die experimentell gefundenen Werte von  $D$  von der Frequenz, mit der gerührt wird, nicht abhängen (natürlich besteht dabei wie stets das Problem der an der Membran haftenden und durch das Rühren nicht erfassten Schicht).

4.3. Gleichung (3) besagt, dass  $c(d, t)$ , die Konzentration von S an der oberen Begrenzungsebene der Membran, 0 ist. Man überlegt sich dazu folgendes: Wir setzen zunächst wie oben voraus, dass der stationäre Zustand eingestellt sei; dann gilt für den Aussenraum A:

$$Vc_A = \frac{QD}{d} [c(0) - c(d)], \quad (22)$$

wobei  $c_A$  die Konzentration von S in A und  $V$  die Strömungsgeschwindigkeit der Luft in A ist. Es sei weiter an der Membranoberfläche bezüglich S stets das Verteilungsgleichgewicht eingestellt; es soll also kein Phasengrenzflächenwiderstand, z. B. infolge einer anhaftenden Schicht Luft, existieren. Dann gilt

$$c(d) = k_{M/A} c_A, \quad (23)$$

wobei  $k_{M/A}$  der Verteilungskoeffizient von S zwischen Membran und Luft ist. Aus (22) und (23) folgt

$$\frac{c(d)}{c(0)} = \frac{\beta}{\alpha d + \beta}, \quad (24)$$

wobei

$$\alpha = V/k_{M/A} \quad (25)$$

und

$$\beta = DQ \quad (26)$$

gesetzt wurde. Aus den in Abschnitt 4.2 angegebenen Werten und mit

$$k_{M/A} < 3 \cdot 10^5 \quad (27)$$

folgt aus (24)–(26), dass  $c(d)/c(0) < 0,01$ . Unter den genannten Voraussetzungen ist somit Bedingung (3) im stationären Zustand und erst recht vor der Erreichung des stationären Zustandes einigermassen erfüllt<sup>9)</sup>. Werte für  $k_{M/A}$  sind nicht ohne weiteres zu finden; nach

$$k_{M/A} = k_{M/R} \cdot k_{R/A} \quad (28)$$

lassen sie sich aber auf die beiden anderen Verteilungskoeffizienten zurückführen. Von diesen ist  $k_{M/R}$  leicht bestimmbar und  $k_{R/A}$  aus dem Dampfdruck von S und seiner Löslichkeit im Lösungsmittel in R abschätzbar<sup>10)</sup>; für die von uns verwendeten Substanzen ist (27) erfüllt.

Aus dem Wert von  $c(d)/c(0)$  und aus  $c_R$  errechnet man noch  $c_A$  und die in A enthaltende Menge von S; diese Menge ist, was bereits in 3.31 benützt wurde, sehr klein.

4.4. Gleichung (4) besagt, dass zur Zeit  $t = 0$ , d. h. im Moment des Einschaltens des Zählers, die Membran frei von S ist. Dies ist strenggenommen nicht der Fall, da zwischen dem Überschichten mit M und dem Beginn des Zählens, wie bereits erwähnt, ca. 1 Min. verstreicht, während der bereits S in M hineindiffundiert. Es wäre möglich, in den zur Auswertung der Versuche benützten Formeln zu berücksichtigen, dass die Membran für  $t = 0$  bereits S enthält<sup>11)</sup>. Das in Abschnitt 3.4 geschilderte Verfahren ist aber einfacher und dürfte auch genügen.

4.5. Gleichung (7) besagt, dass die Abhängigkeit der Zählgeschwindigkeit von der Verteilung von S in M lediglich eine Folge der Absorption der Strahlen aus S in M ist, und dass die Absorption ihrerseits nach einem Exponentialgesetz erfolgt. Zum ersten Teil dieser Voraussetzung ist zu sagen, dass die Dicke der Membran ( $10^{-2}$  cm) klein ist gegenüber der Distanz Membran/Zählrohr. Die Veränderung der «Geometrie» während der Verschiebung von S in M ist somit nur gering; es ist also wohl gestattet, diesen Effekt gegenüber dem der Absorption zu vernachlässigen. Teil 2 der Voraussetzung ist, wie Fig. 5 zeigt, weniger gut erfüllt. Wenn wir formal am Exponentialgesetz festhalten, so wird  $\mu$  eine Funktion von  $d$ . Aus Fig. 3 dürfen wir aber wohl entnehmen, dass sich dies auf den Wert von  $F$  nur wenig auswirkt. Verändert man  $\mu d$  z. B. von

<sup>9)</sup> In einer weiteren Arbeit soll im einzelnen studiert werden, wie gross  $F$  ist, wenn Bedingung (3) nicht streng, sondern nur näherungsweise erfüllt ist.

<sup>10)</sup> Siehe P. HAEFELFINGER, Diss. phil. II, Basel 1957.

4 auf 5, d. h. vergrößert man (bei festem  $d$ )  $\mu$  um 20%, so ändert sich  $F$  nur von 0,127 auf 0,136. Wir verzichten deshalb darauf – was an sich möglich wäre –,  $F$  für eine andere Funktion  $\varphi(x)$  zu berechnen, welche die Absorptionskurve besser wiedergibt, und dann mit diesem Werte von  $F$  die Versuche auszuwerten.

4.6. Die Schlussformeln des Abschnitts 2 und die Gleichungen (10) und (11), die ihnen zugrunde liegen, setzen voraus, dass der stationäre Zustand des Versuchs «praktisch» erreicht ist. Aus (8) errechnet man, dass für  $\mu d = 1$  beispielsweise  $n(2,39 L)$  um 1,87% vom Wert von  $n$  im stationären Zustand abweicht. In befriedigender Übereinstimmung damit stellen wir in den Versuchen fest, dass sich  $n(t)$  nicht mehr merkbar ändert, sobald  $t > \text{ca. } 3 L$ . Wegen der statistischen Schwankungen der Zählgeschwindigkeit bestehen hierbei allerdings prinzipielle Schwierigkeiten; bis jetzt sind wir auf dieses Problem nicht eingetreten.

### 5. Ergebnisse und Diskussion

Nach mehreren Serien von Vorversuchen haben wir die Methode in ihrer in Abschnitt 3 geschilderten Form benützt, um den Wert von  $D$  für eine Reihe von Systemen zu bestimmen, die aus Kautschuk als Diffusionsmedium und aus verschiedenen hydroxylhaltigen Verbindungen als diffundierenden Substanzen bestanden. Wir werden über diese Versuche gesondert berichten. Hier teilen wir lediglich die für Phenol erhaltenen Werte mit, um ein Beispiel für die Anwendung der Methode zu geben (siehe Tab.).

*Diffusionskoeffizienten  $D$  für das System Phenol/schwachvulkanisierter Kautschuk*

Nr. des Versuchs	$T$ in °C	$d$ in $10^{-2}$ cm	$c_R$ in mg/ml	$L$ in sec	$D$ in $10^{-8}$ $\text{cm}^2/\text{sec}$	$\gamma$ in $\mu\text{curie}/\text{mg}$
1	20	0,93	0,1	670	1,5	10
2	20	0,90	0,1	640	1,5	10
3	25	1,10	0,1	600	2,5	10
4	25	1,30	0,1	1100	2,0	10
5	25	0,99	0,1	520	2,2	10
6	30	1,52	0,12	900	3,5	10
7	30	1,01	0,15	340	3,5	10
8	30	1,51	1	940	3,3	1
9	30	1,64	10	770	4,8	0,1

Die relative Streuung der für jede der angegebenen Temperaturen gefundenen Werte von  $D$  ist ca. 10%. Dies entspricht grössenordnungsmässig dem, was man erwartet, wenn man den Einfluss der verschiedenen möglichen Fehler, sowie den der statistischen Schwankungen der Werte der Zählgeschwindigkeit, abschätzt.

Mit Cyclohexanol wurden 3 Versuche unter absichtlicher Variation der Dicke der Membran durchgeführt. Sie ergaben für  $D$  (in  $10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$ ): 3,3; 2,8; 3,2; die entsprechenden Werte von  $d$  waren (in  $10^{-2} \text{ cm}$ ): 1,55; 1,45; 0,88. Wir haben somit – allerdings nur bei diesem sehr beschränkten Material – keinen Gang von  $D$ , und wir dürfen dies als eine Bestätigung der Formeln (15) und (16) betrachten. Andererseits erweisen sich die Werte von  $D$  als abhängig von  $c_R$ , sobald  $c_R$  einen Wert überschreitet, der zwischen 1 und 10 mg/ml liegt. Der bei 30° gefundene Wert von  $3,5 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$  stimmt sehr gut mit dem nach einer anderen Methode bei der gleichen Temperatur gefundenen von  $3,4 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$ <sup>11)</sup> überein. Weiter können wir den von v. ERICHSEN &

<sup>11)</sup> Es könnte in ähnlicher Weise geschehen wie in der Arbeit von F. GRÜN & B. MARZETTA, *Helv. physica Acta* 32, 339 (1959).

RUDOLPHI bei 20° erhaltenen Wert von  $2,5 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$  zum Vergleich heranziehen<sup>12)</sup>. Der Unterschied gegenüber dem von uns bestimmten Wert von  $1,5 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{sec}$  kann auf die Verschiedenheit der Kautschuksorten und weiter darauf zurückgeführt werden, dass in den Versuchen dieser Autoren die Konzentration des Phenols wohl höher als bei uns war<sup>13)</sup>.

Die Methode ist somit brauchbar, um den Diffusionskoeffizienten  $D$  von Phenol in Kautschuk und ebenso um den Wert von  $D$  für ähnliche Systeme zu bestimmen. Aus dem in Abschnitt 4 Gesagten ergibt sich, welche Anforderungen dabei an die Substanzen S gestellt werden müssen, wie die Apparatur zu dimensionieren ist und welche Fehler zu erwarten sind.

Auf folgendes muss noch hingewiesen werden: Unser Diffusionsmedium ist strenggenommen nicht Kautschuk, sondern wasserhaltiger Kautschuk, wobei die Membran auf ihrer unteren Seite mit Wasser gesättigt und auf ihrer oberen Seite von Wasser nahezu frei ist. Der Gehalt der Membran an Wasser lässt uns in unseren Experimenten Werte für  $D$  finden, die möglicherweise etwas verschieden sind von denjenigen, die für reinen Kautschuk gelten. Der Konzentrationsgradient des Wassers erzeugt im weiteren in der Membran einen Diffusionsstrom von Wasser, der sich dem Diffusionsstrom von Phenol überlagert. Unsere Werte für  $D$  charakterisieren nur dann die Diffusion des Phenols in unserem Diffusionsmedium vollständig – und dürfen dann als wahre Diffusionskoeffizienten bezeichnet werden –, wenn die Wechselwirkung der beiden Ströme zu vernachlässigen ist. Wir haben dieses Problem, das genau genommen bei vielen Permeationsversuchen auftritt, noch nicht studiert<sup>14)</sup>. Die Schwierigkeit verschwindet, wenn wir auf das Lösungsmittel verzichten und die diffundierende Substanz als Gas verwenden; es sollte möglich sein, unsere Methode auf diesen Fall auszudehnen. Die Methode ist aber auch in ihrer vorliegenden Form geeignet, um rasch über die Grösse von  $D$  zu orientieren, vor allem wenn man, wie es in einer nächsten Arbeit geschehen soll, die für verschiedene Substanzen S erhaltenen Werte miteinander vergleichen will. Der Einfluss des Wasserstromes ist wohl in erster Näherung konstant und hebt sich beim Vergleich der Werte heraus.

Diese Arbeit gehört zu einem vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG IN DER SCHWEIZ subventionierten Forschungsprojekt; wir danken auch hier für die uns gewährten Mittel.

#### SUMMARY

A method of the time-lag type for determining diffusion coefficients is described. The method operates with radioactively (*e. g.* with  $^{14}\text{C}$ ) tagged diffusing substances and with diffusion media which are thin membranes (*e. g.* made of high polymeric substances).

Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel

<sup>12)</sup> L. v. ERICHSEN & N. RUDOLPHI, J. Chim. physique 55, 247 (1958); in dieser Arbeit ist auch ältere Literatur aufgeführt.

<sup>13)</sup> Soviel wir sehen, geben v. ERICHSEN & RUDOLPHI<sup>12)</sup> nicht an, wie gross die von ihnen verwendeten Konzentrationen sind.

<sup>14)</sup> Wir danken Frau Dr. O. KEDEM, Polymer Department, Weizmann Institute of Science, Rehovoth, für Diskussionen, durch die sie in freundlicher Weise diesen Punkt klären half. Zur Frage der vollständigen Kennzeichnung der Durchlässigkeit von Membranen siehe A. J. STAVERMAN, Trans. Farad. Soc. 48, 176 (1948); O. KEDEM & A. KATCHALSKY, Biochim. biophysica Acta 27, 229 (1958).