

fallen 3.2 g eines bräunlichen Salzes aus, das in der oben angegebenen Weise durch Umlösen aus Wasser und dann aus Methylalkohol gereinigt wurde. Die auf diese Weise erhaltenen dunkelgelben Nadeln schmolzen bei 241 bis 243° unter Zersetzung, und gaben, mit dem obigen Äthylierungsprodukt des Methylharmalins gemischt, keine Depression des Schmelzpunktes.

$C_{16}H_{22}N_2OJ$. Ber.: J 33.07. Gef.: J 32.90.

609. Svend Aage Schou und Ingeborg Bendix-Nielsen:

Untersuchungen über die Reinheit der Paraffinöle.

(Mitteilung aus der Abteilung für galenische Pharmazie an der Pharmazeutischen Hochschule Kopenhagen.)

Eingegangen am 12. Juli 1934.

Im allgemeinen sagt man, daß die Handelswaren von Paraffinöl zu medizinischem Gebrauch amerikanischen oder europäischen (russischen) Herkommens sind. Dem Herkommen nach sind die Öle von wesentlich verschiedener Natur. Es wird angegeben, daß die amerikanischen Öle zum größten Teil aus höheren Paraffinen mit einem Siedepunkt nicht unter 360° bestehen, während ein bedeutender Teil (bis etwa 80%) der russischen Öle aus hydroaromatischen Verbindungen (Naftenen) besteht. Da man zur Unterscheidung dieser beiden Typen einfache physikalische oder chemische Charakteristika entbehrt, hat man als Anleitung nur die Aussage des Händlers. Bei dem Sammeln der Proben zur vorliegenden Untersuchung hat es sich jedoch gezeigt, daß man sich nicht allzusehr auf die Handelsbezeichnung (amerikanisch-europäisch) der betreffenden Probe verlassen darf. In mehreren Fällen war die Bezeichnung im Widerspruch zu der wirklichen Herkunft, in anderen war der Großhändler ohne sichere Kenntnis darüber. Da es möglich ist, daß der recht verschiedene therapeutische Wert der Paraffinöle nicht nur mit den physikalischen Konstanten der Öle, z. B. Viskosität und Volumgewicht, sondern auch mit ihrer Herkunft in Verbindung steht, wurde diese Arbeit ursprünglich zu dem Zweck geplant, eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Typen von Paraffinöl auszuarbeiten. Es soll sogleich gesagt werden, daß es nicht gelungen ist, eine solche Methode zu finden, andererseits aber hat die Untersuchung ein Resultat gegeben, indem wir meinen, daß wir eine Methode zur objektiven Beurteilung der Reinheit der Paraffinöle gefunden haben.

Die Untersuchung umfaßt 11 Proben, die im folgenden mit fortschreitenden Nummern bezeichnet sind. Drei große Engrosfirmen in Apothekerwaren sind je mit zwei Ölen repräsentiert, die bessere und geringere Qualität, Nujol mit zwei Proben, wovon die eine neu eingekauft ist, während die andere etwa vier Jahre hier in der Apotheke des Reichskrankenhauses gestanden hat, und endlich

sind drei Proben bekannten Herkommens. An diesen 11 Handelswaren wurden die gewöhnlichen Prüfungen der neueren Pharmakopöen und unserer eigenen Pharmakopöe angestellt. Nachstehend geben wir eine kurze Übersicht über diese Prüfungen, indem angegeben wird, welche Forderungen gestellt werden, teils in der Ph. USA. X, die sowohl ein leichtes wie ein schweres Öl hat, im DAB. VI, in der Ph. Svec. X, von welchen nur die Prüfungen für Paraffinum liquidum purum mitgenommen sind, und teils in der Ph. Danica.

1. Das Volumgewicht.

Ph. USA. X	DAB. VI	Ph. Svec. X	Ph. Danica 07
0.828—0.905	wenigstens 0.881	0.88—0.90	wenigstens 0.880
25°	20°	15°	15°

Die Bestimmung des Volumgewichts wurde bei 20° vorgenommen und gab folgendes Resultat:

Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6
0.891	0.884	0.883	0.888	0.892	0.893
Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	Nr. 11	
0.878	0.880	0.878	0.890	0.890	

Diese Resultate zeigen, daß zwischen den untersuchten Proben sowohl schwere wie leichte Öle waren.

2. Die Viskosität.

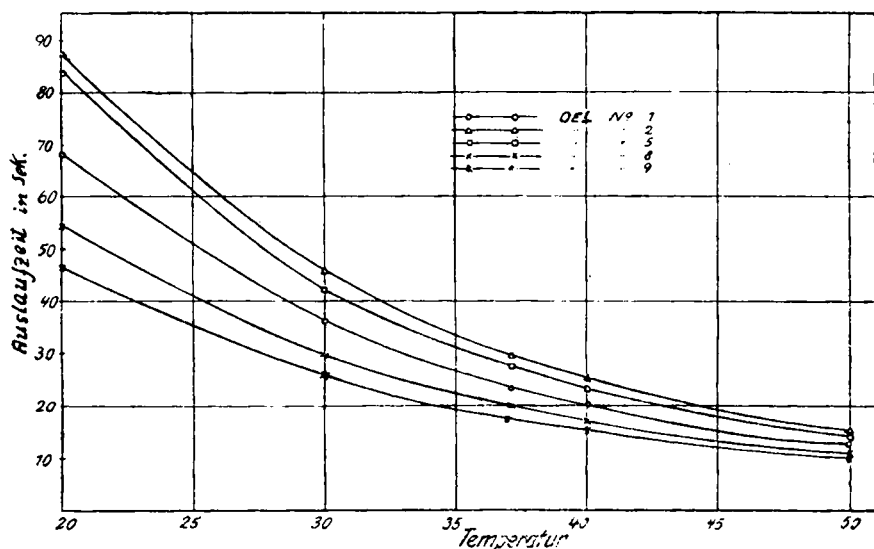
Die einzige der erwähnten Pharmakopöen, die eine Angabe über die Viskosität macht, ist die amerikanische, die eine Maximumgrenze für das leichte Öl (0.370) und eine Minimumgrenze für das schwere Öl (0.381) hat, beide bei 37.8° bestimmt.

Die Bedeutung der Viskosität für die therapeutische Wirkung der Öle ist in den letzten Jahren viel besprochen worden, und oft ist dieser Faktor als ein wertvoller Reklamemoment benutzt worden, jedoch unberechtigt, da das Verhältnis nicht ordentlich untersucht ist. Wir haben die Viskosität der 11 Proben bei verschiedenen Temperaturen bestimmt, da eine Hoffnung bestand, daß man auf Grund der Variation der Viskosität mit der Temperatur einiges über das Herkommen daraus schließen, oder nur die Öle in verschiedenen Typen einteilen konnte. Für bestimmte Schmieröle hat man einen solchen Zusammenhang¹⁾ nachweisen können, und darum war ein Grund vorhanden, ein ähnliches Verhältnis bei den Paraffinölen zu erwarten.

Die Viskosität wurde mit einem von Raaschou beschriebenen Viskosimeter bestimmt, das durch Messung der Auslaufzeit zweier Glycerin-Wassermischungen bei 20° justiert wurde. Die Konstante des Apparates k war 3.04.

¹⁾ G. Brandte, Erdöl und Teer 4, 543.

Die große Temperaturabhängigkeit der Viskosität erforderte notwendigerweise die Anwendung eines genau regulierten Thermostaten, da selbst eine Temperaturabweichung von 0.1° in der Auslaufzeit, die mit einer Genauigkeit von 0.1 Sekunde bestimmt wurde, merkbar ist. Es wurde ein elektrisch erwärmter Wasserthermostat angewendet und durch einen Brønsted's Thermoregulator reguliert, der die Temperatur innerhalb $\pm 0.05^\circ$ konstant hielt. Wenn das Thermometer im Rohr mit dem Öl die Temperatur des Wasserbades zeigte, wurde abgelesen. Die angegebenen Werte sind Mittelzahlen von 10 Ablesungen. Die Auslaufzeit wurde bei 20° , 30° , 37° , 40° und 50° gemessen, und einige der Resultate sind in nachstehender Figur aufgezeichnet, indem die Auslaufzeit in Sekunden als Ordinate abgesetzt ist und die Temperatur als Abszisse.



Figur 1.

Der ganz gleichmäßige Verlauf der Kurven zeigt, daß sich nicht auf Grund der Variation der Viskosität mit der Temperatur ein charakteristischer Unterschied zwischen amerikanischen und europäischen Ölen angeben läßt. Besonders möchten wir die Aufmerksamkeit auf die Kurven der Proben Nr. 2 und 5 hinleiten, da dies zwei dicke Öle sind, wovon das eine russischen, das andere amerikanischen Herkommens ist, der Verlauf der Kurven aber ist ganz gleich. Ganz dasselbe Verhältnis findet man bei den Kurven für Nr. 8 und 9 wieder, und dies sind zwei dünne Öle verschiedenen Herkommens. In nachstehender Tabelle ist die Auslaufzeit in Sekunden für 10 Proben angeführt.

Tabelle 1.

Probe Nr.	20.0°	30.0°	37.0°	40.0°	50.0°
1	68.2	36.0	23.1	20.3	12.5
2	87.0	45.2	29.5	25.1	15.7
4	78.8	40.1	26.1	23.1	14.3
5	83.6	41.8	27.2	23.1	14.3
6	69.2	35.6	23.3	19.6	12.2
7	49.0	26.2	17.8	15.7	9.8
8	54.1	29.5	19.7	17.0	10.9
9	46.3	25.6	17.7	15.3	10.0
10	82.2	43.8	28.7	24.5	15.2
11	80.6	42.0	26.2	22.9	14.2

3. Prüfung auf Alkali und Säure.

Diese Prüfung ist in den neueren Pharmakopöen einigermaßen die gleiche. Sie wurde nach Ph. Svec. ausgeführt: Man wärmt unter Umschütteln 5 g Paraffinöl mit 5 g Weingeist. Die weingeistige Lösung soll nach Zusatz von ein paar Tropfen Phenolphthalein farblos sein, wird aber von 0.05 ccm 0.1 n Base rot gefärbt.

Alle 11 Paraffinöle bestanden diese Prüfung.

4. Prüfung auf organische Unreinheiten (die Schwefelsäureprüfung).

Diese Prüfung wird in den drei modernen Pharmakopöen in einigermaßen gleicher Weise ausgeführt. Als Beispiel wird die Formulierung in der Ph. USA. X angeführt, welche die Prüfung ist, die wir an unseren Ölen angestellt haben:

Man tut 5 ccm Paraffinöl und 5 ccm farblose Schwefelsäure in ein Glas mit einem Glasstöpsel, das vorher mit Schwefelsäure gereinigt ist. Die Mischung wird 10 Minuten im Wasserbade erwärmt und jede halbe Minute gut geschüttelt. Das Öl darf hierdurch seine Farbe nicht ändern, und die Säure darf nicht dunkler werden als blaß bernsteingelb. DAB. VI verlangt das Öl unverändert und die Säure nur wenig gebräunt; Ph. Svec. das Öl farblos oder beinahe farblos und die Säure nur schwach gelb gefärbt. Unsere Resultate mit den 11 Proben sind in nachstehender Tabelle angeführt.

Ein Vergleich zwischen diesen Resultaten und den spektrophographischen Untersuchungen folgt nachstehend.

Die Erwärmung mit KMnO_4 nach DAB. VI gab bei allen Proben ein negatives Resultat.

5. Prüfung auf Schwefelverbindungen.

Diese Prüfung haben nur Ph. USA. und Ph. Svec. mit einigermaßen gleichen Worten. Sie wurde nach Ph. Svec. ausgeführt: Eine Mischung von 4 ccm Paraffinöl, 2 ccm absolutem Alkohol und 2 Tropfen alkalischer Bleiazetatlösung (0.5 n Bleiazetatlösung mit

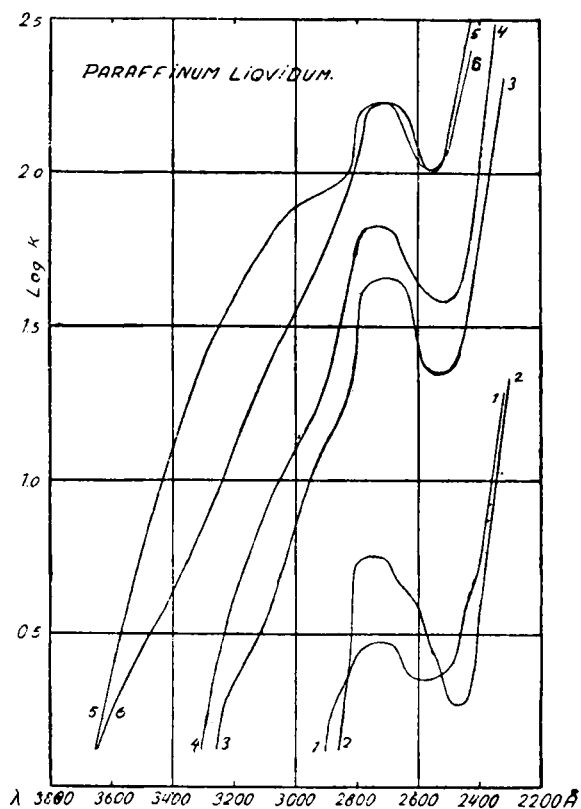
Tabelle 2.

Probe Nr.	Ölschicht	Säureschicht
1	farblos	deutlich gelb gefärbt
2	"	ganz hellgelb
3	"	" "
4	"	" "
5	"	beinahe farblos
6	"	deutlich gelb gefärbt
7	"	ganz hellgelb
8	"	beinahe farblos
9	"	ganz hellgelb
10	"	" "
11	"	beinahe farblos

soviel 5 n NaOH vermischt, daß der entstandene Niederschlag sich löst) soll sich nach 10 Minuten langer Erwärmung zu 70° farblos halten. Nur Probe Nr. 6 bestand nicht diese Prüfung, indem sie schwach dunkel gefärbt wurde.

In allen Pharmakopöen wird verlangt, daß die Paraffinöle farblos und ohne Geruch und Geschmack sein sollen. Der Wert solcher groben physiologischen Prüfungen ist begrenzt und höchst relativ, was z. B. betreffs des Geschmackes allen Pharmazeuten bekannt sein wird. Das eine Öl wird angegeben „besser“ zu schmecken als das andere, und ein einzelnes hat sogar „Nußgeschmack“. Der Nußgeschmack wird wohl als derjenige Kontrast im Geschmackseindruck aufzufassen sein, der zwischen einem besonders reinen und einem weniger reinen Öl besteht. Sehen wir nun auf die Forderung betreffs der Farblosigkeit, bedeutet sie ja, daß die ursprünglich gefärbten Öle so weitgehend gereinigt sein sollen, daß sie die sichtbaren Lichtstrahlen nicht absorbieren. Das sichtbare Licht umspannt Lichtstrahlen von 7000 Å (rot) bis 4000 Å (violett), und die Reinigung der Öle muß also so weit geführt sein, daß eine eventuelle Absorption bei einer kleineren Wellenlänge als 4000 Å stattfindet, das heißt im ultravioletten Gebiet. Die Hauptbestandteile der Paraffinöle — so wohl der amerikanischen wie der europäischen — sind gesättigte Kohlenwasserstoffe, und diese absorbieren kein Licht, weder sichtbares noch ultraviolettes („quarzultraviolett“). Eine Absorption des Lichtes wird somit auf Unreinheiten beruhen, und der Gedanke, die Farblosigkeit der Öle bis in das ultraviolette Gebiet zu verfolgen, ist darum naheliegend. Die Öle erfüllen ja die Bedingungen der Farblosigkeit, sobald die Absorption des Lichtes bei einer Wellenlänge stattfindet, die kleiner ist als 4000 Å; wie weit draußen im Ultravioletten die Absorption beginnt, oder wie stark sie ist, wissen wir aber nicht, ehe wir die Absorptionsspektren aufnehmen. So können die Öle, selbst wenn sie dem Auge farblos erscheinen, von sehr verschiedener Farbe sein, wenn dieser Ausdruck in erweiterter Bedeutung genommen wird, und darum auch von höchst verschiedener Reinheit. Wir gelangen so im voraus zu dem Resultat, daß der Phar-

makopöebegriff Farblosigkeit eine gewisse Grenze bezeichnet, ob die Öle aber dieser Grenze ganz nahe sind oder durch weitgehende Reinigung weit unter sie gebracht sind, darüber können uns nur die Absorptionsspektren Bescheid geben. Endlich liegt auch die Möglichkeit vor, daß diese Unreinheiten, die die Absorption bedingen, für die amerikanischen und die europäischen Öle verschieden sind, so daß man auf Grund der Absorptionsspektren über die Provenienz der Öle Schlußfolgerungen ziehen könnte. Die Technik bei der Aufnahme der Absorptionsspektren der Paraffinöle war folgende: Licht von einer Quarzquecksilberlampe wurde durch eine Quarzlinse konzentriert und durch wechselnde Schichten des unverdünnten Öls gesendet oder, wenn sich das Öl stark absorbierend zeigte, durch eine Ätherlösung, um endlich auf einer photographischen Platte in einem Quarzspektrograph registriert zu werden. Der Ausdruck für die



Figur 2.

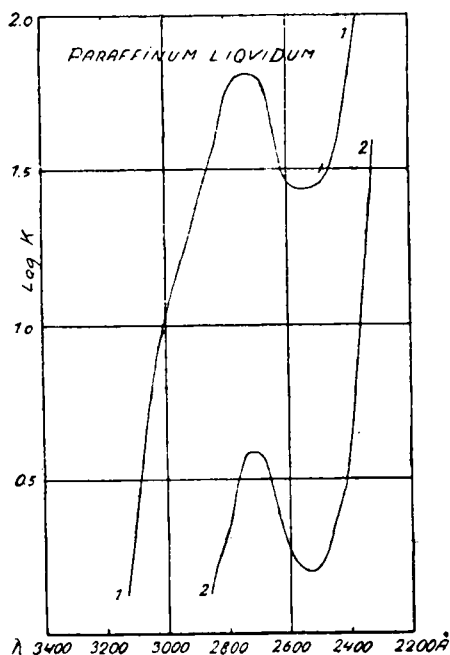
Kurve Nr. 1: Öl Nr. 5.
Kurve Nr. 2: Öl Nr. 11.
Kurve Nr. 3: Öl Nr. 9.

Kurve Nr. 4: Öl Nr. 10.
Kurve Nr. 5: Öl Nr. 1.
Kurve Nr. 6: Öl Nr. 6.

Absorption K^* , der in den nachstehenden Figuren eingeführt ist, ist dadurch entstanden, daß wir in der Formel:

$$K = \frac{p}{c \cdot d} \cdot \log \frac{t}{t_0}$$

worin K der Absorptionskoeffizient ist, p eine Plattenkonstante, c die moläre Konzentration und d die Schichtdicke in Zentimetern, $p = 1$ gesetzt haben und die unbekannte moläre Konzentration der unverdünnten Öle $c = 0.1$ und somit der in Äther gelösten Öle im Verhältnis 1 : 20 $c = 0.005$. Dieses ist berechtigt, da es sich nicht darum handelt, eine physikalische Konstante zu bestimmen, die für ein bestimmtes chemisches Individuum charakteristisch ist, sondern ausschließlich, um vergleichbare Werte zu erlangen. Die Werte, mit K^* bezeichnet, die wir für die Absorption bekommen, sind nicht nur vergleichbar, sondern stehen in genau demselben quantitativen Verhältnis zueinander wie die eigentlichen Absorptionskoeffizienten. In der Formel ist t und t_0 die Belichtungszeit beziehungsweise für das Öl und für das leere Absorptionsrohr (Baly-Rohr), wo von den unverdünnten Ölen die Rede ist. Bei den Ätherlösungen war t die Belichtungszeit für die Öllösung und t_0 die Belichtungszeit für dieselbe Schicht des Lösungsmittels, also Äther. t war in allen Versuchen 60' und t_0 10".



Figur 3.

Kurve Nr. 1: Öl Nr. 7.

Kurve Nr. 2: Öl Nr. 8.

Sehen wir auf die Figuren 2 und 3, fällt sofort der außerordentlich große quantitative Unterschied, der in der Absorption der verschiedenen Öle besteht, auf. Zugleich aber bemerkt man, daß der allgemeine Verlauf der Absorptionskurven für alle Proben derselbe ist. Die Absorption nimmt mit abnehmender Wellenbreite zu und erreicht für alle untersuchten Proben bei etwa 2700 Å ein Maximum, nimmt danach ab, durchläuft bei etwa 2500 Å ein Minimum, um wieder, auf das äußerste quarzzugängliche Ultraviolett zu, sehr stark zuzunehmen.

Schon beim Betrachten der Absorption bei dem ersten registrierten Punkt der Kurven in Fig. 2 ($\log K^* = 0.12$), welche die Absorption für die unverdünnten Öle in einer 60 mm dicken Schicht repräsentiert, bekommt man einen Eindruck davon, wie weit die Reinigung der Öle gebracht ist. Das unreinste Öl hat schon bei 3655 Å den Wert 0.12 für K^* erreicht (Kurve 5, Figur 2). Die reinsten Öle dagegen erreichen erst diesen Wert für K^* bei etwa 2850 Å (Kurve 1 und 2 in Figur 2 und Kurve 2 in Figur 3), und sie sind somit viel „farbloser“. Interessant ist es, daß alle Öle dasselbe Absorptionsmaximum und -minimum haben, im übrigen ist es aber zugleich bedauerlich, da wir aus dem Grunde den Gedanken aufgeben müssen, auf Basis der Absorption Folgerungen über das Herkommen der Öle zu ziehen. Daß die Öle dasselbe Absorptionsband haben, beruht sicher darauf, daß es dieselbe Unreinheit ist, die in ihnen allen vorkommt. Da durchaus eine Übereinstimmung zwischen der Schwefelsäurereaktion und der Stärke der Absorption besteht, ist die Unreinheit, die wir messen, wahrscheinlich ein ungesättigter Kohlenwasserstoff; es ist uns aber unmöglich, im Augenblick etwas Näheres über seine Natur zu sagen. Die weitere Untersuchung wird möglicherweise diesen Punkt klären. Besonders deutlich sieht man die Übereinstimmung zwischen der Schwefelsäureprüfung und der Absorption, wenn man die Resultate der Öle 7 und 8, für die die Absorptionskurven in Figur 3 eingeführt sind, vergleicht. Die Proben 7 und 8 sind dasselbe Paraffinöl in Originalflaschen, von dem Lieferanten mit einem Zwischenraum von 4 Jahren geliefert. Bei dieser Ware wird gerade die große Gleichmäßigkeit des Öls hervorgehoben. Bei $\lambda = 2730$ Å, wo das Maximum liegt, ist K^* für Probe Nr. 7 (Kurve 1) gleich 64.6 ($\log K^* = 1.81$), während sie für Probe 8 (Kurve 2) nur 3.9 ist. Da die Absorption eines Stoffes mit seiner Konzentration proportional ist, finden wir also, daß Probe Nr. 7 eine etwa sechzehnmal so große Menge der Unreinheit enthält wie Probe Nr. 8. Über diese Zahl soll man nun nicht erschrecken, da es sich sicher um eine sehr stark absorbierende Komponente handelt, so daß die absoluten Mengen der Unreinheit in beiden Fällen sehr klein sind. Sehen wir auf das Resultat der Schwefelsäureprüfung dieser beiden Öle, finden wir gerade, daß Probe Nr. 8 weniger Reaktion gibt (so gut wie gar keine) als Probe Nr. 7. Wir gelangen zu demselben Resultat, wenn wir die Kurven in Fig. 2 durchgehen. Die Öle 5 und 11 (die Kurven 1 und 2) absorbieren sehr schwach und geben eine so gut wie negative Schwefelsäureprüfung. Die Öle 9 und 10 (die Kurven 3 und 4) absorbieren kräftiger und geben deutliche Schwefelsäurereaktion, während

endlich die Öle 1 und 6 (die Kurven 5 und 6) sehr kräftige Absorption zeigen und eine dementsprechende kräftige Reaktion mit Schwefelsäure. Nachstehende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der Absorptionsresultate mit den Schwefelsäureprüfungen. In der Kolonne „Der Absorptionsindex des Öls“ sind einige Zahlen aufgeführt, die dadurch entstanden sind, daß die Maximumabsorption des reinsten Öls (Probe 5) gleich 1 gesetzt ist, und die Absorption der übrigen Öle ist dann in Relation hierzu angegeben. Diese Zahlen lassen sich unmittelbar mit den Resultaten der Schwefelsäureprüfung vergleichen und zeigen, wie schön die Übereinstimmung ist.

Tabelle 3.

Öl Nr.	log K* bei 2730 Å	K* bei 2730 Å	Der Absorptions- index des Öls	Die Schwefelsäure- prüfung (die Säureschicht)
1	2.23	169.8	56.6	deutlich gelb gefärbt
5	0.47	3.0	1.0	beinahe farblos
6	2.22	166.0	55.4	deutlich gelb gefärbt
7	1.81	64.6	21.3	ganz hellgelb
8	0.59	3.9	1.3	beinahe farblos
9	1.65	44.7	14.9	ganz hellgelb
10	1.83	67.6	22.5	
11	0.75	5.6	1.9	beinahe farblos

Da nun eine so gute Übereinstimmung zwischen der Schwefelsäureprüfung und der Absorption besteht, könnte man meinen, daß die Absorptionsuntersuchung überflüssig sei, und daß man sich ebenso gut auf die viel einfachere chemische Untersuchung beschränken könnte. Wir müssen hier hervorheben, daß, während das Resultat der Schwefelsäureprüfung auf wenige und unbestimmte Farbangaben begrenzt ist, die Absorptionsuntersuchung einen objektiven zahlenmäßigen Ausdruck für die Reinheit des Öls gibt, und somit ein Faktor von großer Bedeutung ist. Mit den übrigen physikalischen Konstanten zusammen gibt das Absorptionsspektrum eine wertvolle Charakteristik der vorliegenden Warenprobe. — Zum Schluß möchten wir eine Frage berühren, die für den Pharmazeuten von großem Interesse ist, nämlich ob zwischen Preis und Reinheit ein Zusammenhang ist. Was die meisten Proben betrifft, besteht zwischen diesen beiden Faktoren eine erfreuliche Verbindung. Die drei sehr reinen Öle Nr. 5, 8 und 11 sind alle teure Öle, während die zwei unreinsten Proben Nr. 1 und 6 Waren sind, die den Apothekern zu besonders niedrigem Preis angeboten werden.

Das Resultat der Untersuchung ist somit dieses: Wir haben zwischen der Provenienz der Paraffinöle und der Variation der Viskosität mit der Temperatur keine Verbindung nachweisen können, wie man dies bei bestimmten Schmierölen kann. Wir haben nachgewiesen, daß die Absorption von ultravioletten Strahlen einen zahlenmäßigen Ausdruck für die Reinheit der Paraffinöle gibt.